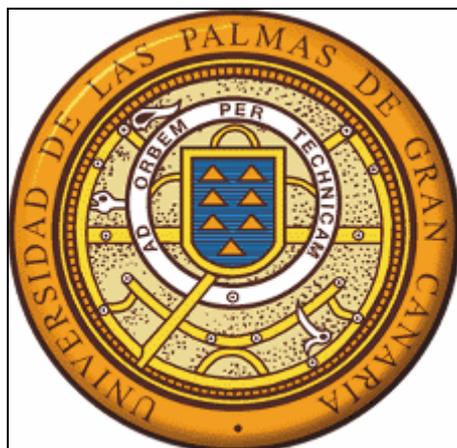


UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS DE GRAN CANARIA
Departamento de patología animal, producción animal, bromatología y
tecnología de los alimentos



TESIS DOCTORAL

**Estudio epidemiológico de las patologías corneales en la
especie canina en el Hospital Docente Universitario
durante el periodo 2001-2011.**

Luca Gradilone

Las Palmas de Gran Canaria

Octubre 2013

A Mis Padres

A Melody

Agradecimientos

Quiero expresar mi agradecimiento a todas las personas que han hecho posible la realización del presente trabajo:

A mis padres Donatella Giuliani y Vincenzo Gradilone y a mi hermano Maurizio Gradilone por confiar en mí, apoyarme y llenarme de amor y cariño cada día de mi vida.

A mi novia Melody Medina Orihuela por entenderme y quererme como yo la quiero, por ser una chica valiente y por enseñarme a valorar las cosas simples y bonitas que la vida nos ofrece.

A mis Directores de Tesis:

Dra. Inmaculada Morales Fariña, mi maestra, por haberme transmitido la pasión por la oftalmología veterinaria, por su dedicación en este proyecto y por haberme dado la posibilidad de colaborar en la labor clínica y docente. Por ser una buena y atenta directora y una excelente persona.

Dr. Pedro Saavedra Santana por su enorme generosidad y sus contribuciones en el apartado metodológico de este trabajo.

A todos los Profesores y Veterinarios Oliver y Juan Miguel del HCV de la ULPGC que han contribuido a mi formación y han hecho que estos años de trabajo hayan sido interesantes y muy agradables.

Al Servicio de Administración Debora y Tere y de Mantenimiento Antonio, Paco y Paqui del HCV de la ULPGC por la colaboración prestada durante el período de revisión de las historias clínicas y por ser, cada día, alegres y amables.

Índice:

CAPÍTULO I Introducción.	9
CAPÍTULO II Revisión bibliográfica.	11
2.1 Anatomía y fisiología de la córnea en la especie canina.	13
2.1.1 Epitelio corneal.	14
2.1.2 Estroma corneal.	15
2.1.3 Membrana de Descemet.	16
2.1.4 Endotelio corneal.	16
2.1.5 Limbo esclerocorneal.	17
2.2 Película lagrimal, fisiología y función.	18
2.3 Reacciones de la córnea ante la enfermedad.	19
2.3.1 Edema.	19
2.3.2 Vascularización.	20
2.3.3 Infiltración corneal.	21
2.3.4 Pigmentación.	22
2.4 Regeneración tisular en la superficie ocular.	23
2.4.1 Cicatrización del epitelio.	23
2.4.2 Cicatrización del estroma.	24
2.4.3 Cicatrización del endotelio y de membrana de Descemet.	25
2.5 Aspectos biológicos y bioquímicos de la cicatrización corneal.	27
2.5.1 Enzimas proteasa.	27
2.5.1.1 Serín proteasas.	27
2.5.1.2 Metaloproteasas.	28
2.5.2 Inhibidores de las enzimas proteasas.	29
2.5.3 Factores de crecimiento.	29
2.5.4 Prostaglandinas.	30
2.5.5 Citoquinas.	30
2.6 Patologías corneales en el perro.	31
2.6.1 Enfermedades corneales congénitas.	31
2.6.1.1 Microcórnea.	31
2.6.1.2 Megalocórnea.	31
2.6.1.3 Quiste Dermoide.	31
2.6.1.4 Membrana pupilar persistente (MPP).	33
2.6.1.5 Distrofia corneal infantil (distrofia corneal geográfica subepitelial congénita).	34
2.6.1.6 Colobomas y estafilomas del limbo.	34
2.6.2 Enfermedades corneales adquiridas.	35
2.6.2.1 Queratopatías inflamatorias.	35
2.6.2.1.1 Queratitis ulcerativas (Tipos y tratamientos).	35
2.6.2.1.1.1 Úlceras corneales superficiales.	38
2.6.2.1.1.2 Úlceras indolentes.	39
2.6.2.1.1.3 Úlceras corneales estromales y colagenasas (Melting).	43

2.6.2.1.1.4 Descemetocel y perforación corneal.	45
2.6.2.1.1.5 Tratamientos quirúrgicos de las úlceras corneales.	47
2.6.2.1.1.5.1 Reparación primaria.	47
2.6.2.1.1.5.2 Colgajo del tercer párpado.	47
2.6.2.1.1.5.3 Injertos conjuntivales.	48
2.6.2.1.1.5.4 Transposición corneoescleral.	49
2.6.2.1.1.5.5 Trasplante de córnea.	51
2.6.2.1.1.5.6 Membranas Biológicas y Materiales Sintéticos.	52
2.6.2.1.2 Queratitis no ulcerativas (Tipos y tratamientos).	55
2.6.2.1.2.1 Queratitis pigmentaria (PK).	55
2.6.2.1.2.2 Queratitis neurogénica.	56
2.6.2.1.2.3 Queratitis superficial crónica (QSC).	57
2.6.2.1.2.4 Queratopatía de Florida.	59
2.6.2.1.2.5 Abscesos estromales.	59
2.6.2.1.2.6 Queratoconjuntivitis seca (QCS).	60
2.6.2.1.2.7 Queratopatía bullosa.	66
2.6.2.1.2.8 Secuestro corneal.	67
2.6.2.2 Queratopatías no inflamatorias (Tipos y tratamientos).	68
2.6.2.2.1 Opacidad corneal por depósito de cristales.	68
2.6.2.2.1.1 Distrofia corneal.	68
2.6.2.2.1.2 Queratopatía lipídica.	69
2.6.2.2.1.3 Degeneración corneal.	70
2.6.2.2.2 Distrofia endotelial.	70
2.6.3 Neoplasias corneoesclerales (Tipos y tratamientos).	71
2.6.3.1 Quiste de inclusión epitelial corneal.	71
2.6.3.2 Carcinoma de células escamosas.	72
2.6.3.3 Papiloma.	73
2.6.3.4 Linfosarcoma.	73
2.6.3.5 Melanoma del limbo.	73
2.6.3.6 Otras neoplasias.	74
CAPÍTULO III Objetivos e intereses de la Tesis.	75
3.1 Objetivo general.	77
3.2 Objetivos específicos.	77
3.3 Intereses.	77
CAPÍTULO IV Materiales y Métodos.	79
4.1 Diseño del estudio.	81
4.1.1 Sujetos a estudio.	81
4.1.1.1 Criterio de inclusión.	81
4.1.1.2 Criterio de exclusión.	81
4.1.1.3 Muestra.	81
4.2 Metodología de trabajo.	82
4.2.1 Obtención de los casos.	82
4.2.2 Obtención de los datos.	82

4.2.3 Datos fijos.	83
4.2.4 Datos longitudinales.	83
4.2.5 Análisis estadístico.	83
4.3 Modelo de predicción de las patologías.	84
4.3.1 Tiempo de seguimiento.	84
4.3.2 Análisis estadístico univariados.	84
4.3.3 Árboles de clasificación.	85
4.3.4 Valoración de las reglas diagnósticas.	85
CAPÍTULO V Resultados.	87
5.1 Resultados descriptivos.	89
5.1.1 Datos del paciente.	90
5.1.2 Historia clínica.	92
5.1.3 Patologías oculares no corneales.	93
5.1.4 Patologías corneales.	95
5.1.4.1 Etiología.	96
5.1.4.2 Patologías primarias	97
5.1.4.3 Patologías secundarias.	100
5.1.4.4 Tipos de Patologías corneales.	101
5.1.5 Síntomas.	104
5.1.6 Tratamientos.	105
5.1.7 Tiempo de curación.	106
5.2 Resultados analíticos.	107
5.2.1 Historias clínicas y patologías corneales.	107
5.2.2 Patologías corneales y Razas.	108
5.2.2.1 Úlcera corneal superficial (OD - OI).	108
5.2.2.2 Úlcera corneal profunda (OD - OI).	109
5.2.2.3 Úlcera corneal perforada (OD - OI).	109
5.2.2.4 Úlcera corneal indolente (OD - OI).	110
5.2.2.5 Queratitis.	110
5.2.2.6 Queratitis pigmentaria.	111
5.2.2.7 Queratoconjuntivitis seca.	111
5.2.2.8 Pannus.	112
5.2.2.9 Distrofia/Degeneración.	112
5.2.2.10 Queratopatía bullosa.	113
5.2.2.11 Membrana pupilar persistente.	113
5.2.2.12 Quiste dermoide.	114
5.2.2.13 Neoplasias.	114
5.2.3 Patologías corneales y edad.	115
5.3 Reglas diagnósticas.	117
5.3.1 Entropion.	117
5.3.2 Macrofisura palpebral.	121
5.3.3 Exoftalmo.	122
5.3.4 Distiquiasis.	123

5.3.5 Ectropion; Triquiasis; Cilio ectópico.	124
5.3.6 Glaucoma.	124
5.3.7 Luxación del cristalino.	126
5.3.8 Uveítis.	127
5.3.9 Úlcera superficial.	129
5.3.10 Úlcera profunda.	131
5.3.11 Úlcera perforada.	133
5.3.12 Úlcera indolente.	135
5.3.13 Queratitis.	136
5.3.14 Queratitis pigmentaria; Queratoconjuntivitis seca; Pannus.	138
CAPÍTULO VI Discusión.	138
6.1 Datos del paciente.	141
6.2 Historia clínica.	141
6.3 Patologías oculares no corneales.	142
6.4 Patologías corneales.	143
6.4.1 Etiología.	143
6.4.2 Tipos de patologías corneale.	143
6.5 Modelo de predicción de las patologías.	147
CAPÍTULO VII Conclusiones.	153
CAPÍTULO VIII Resumen.	157
CAPÍTULO IX Bibliografía.	159

CAPÍTULO I

INTRODUCCIÓN

La córnea es la parte más anterior de la túnica fibrosa del ojo, constituye la superficie refractaria más importante; su curvatura y transparencia permiten una transmisión y enfoque de la luz sobre la retina (Martin, 2005).

Todos aquellos factores capaces de alterar la superficie óptica corneal pueden producir disminución de la agudeza visual o incluso ceguera.

Los eventos patológicos esenciales que ocurren en la córnea en caso de enfermedad (edema, vascularización, infiltrado inflamatorio, tejido de granulación) son idénticos a los que se producen en otros tejidos, aunque a este nivel, los resultados de estos cambios pueden ser muy diferentes debido a que la córnea es muy sensible a las alteraciones de la fisiología y de la microanatomía que se producen durante la inflamación y los proceso de cicatrización (Samuelson, 2007; Maggs, 2008c).

En este estudio se describen y analizan las enfermedades corneales que afectaron a los pacientes de especie canina en el Hospital Clínico Veterinario durante un período de 10 años.

El objetivo global de este trabajo es evaluar desde un punto de vista clínico-epidemiológico las diferentes patologías corneales y obtener resultados útiles que puedan ayudar a mejorar el manejo de las mismas.

CAPÍTULO II

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA



2.1 ANATOMÍA Y FISIOLÓGÍA DE LA CÓRNEA EN LA ESPECIE CANINA

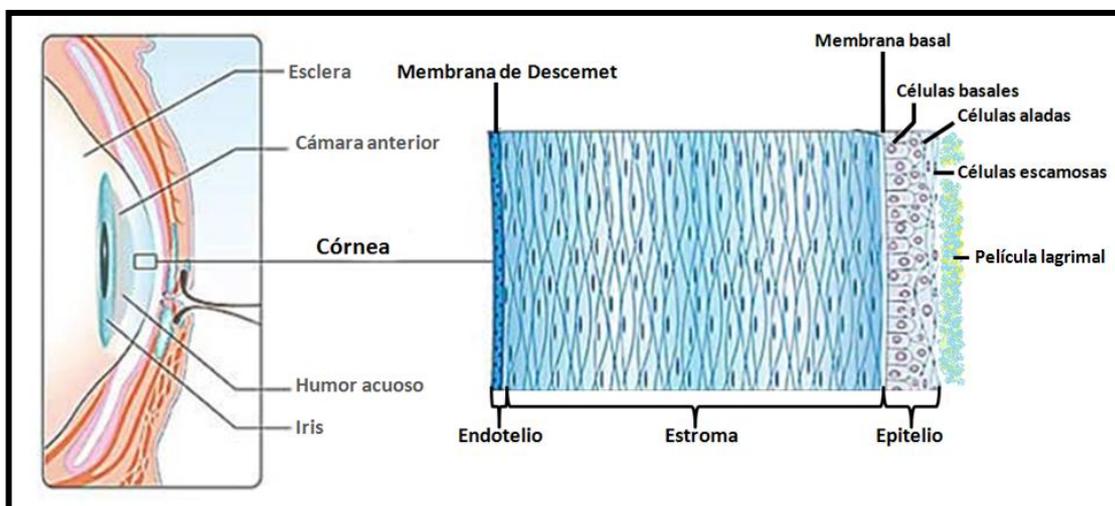


Imagen 1: Anatomía de la córnea.

En la especie canina, la córnea, posee una forma elíptica con un radio de curvatura promedio de 8,5 mm. Su diámetro horizontal es mayor que el vertical, su espesor varía entre 0.45 y 0.65 mm. y es más delgada en el centro que en la periferia (Edelhauser *et al.*, 2004; Martin, 2005; Gilger, 2007).

Está constituida por cuatro capas que de fuera adentro son: una capa externa formada por el epitelio, una capa media o estroma corneal, una membrana basal denominada membrana de Descemet y una capa interna o endotelio corneal (Slatter, 2004; Martin, 2005; Samuelson, 2007).

La inervación corneal procede de las fibras del nervio ciliar largo que deriva de la rama oftálmica del nervio trigémino, las terminaciones nerviosas penetran en la córnea a nivel del estroma y se dirigen hacia el epitelio donde terminan en forma de plexo. Las fibras nerviosas corneales ejercer una importante acción trófica a nivel del epitelio corneal y contribuyen al mantenimiento de una superficie ocular sana.

La córnea mantiene sus funciones fisiológicas gracias al aporte de glucosa, aminoácido y oxígeno. La glucosa y los aminoácidos se obtienen del humor acuoso y del endotelio corneal, el oxígeno procede de la película lagrimal (Marfurt *et al.*, 2001; Müller *et al.*, 2003; Dyce *et al.*, 2010).

La transparencia corneal se mantiene gracias a las siguientes características estructurales: la ausencia de vasos sanguíneos, la ausencia de pigmento, la ausencia de células queratinizadas, la presencia de terminaciones nerviosas no mielinizadas, la disposición específica de las fibrillas de

colágeno del estroma y la presencia de mecanismos físicos y funcionales que mantienen la córnea en un estado de deshidratación natural (deturgescencia corneal).

En caso de opacidad corneal, de aumento del espesor y de alteración de la curvatura corneal, la transmisión de la luz hacia el interior del ojo se reduce (PePOSE y Ubels, 1992; Nishida, 1997; Gum *et al.*, 1999; Samuelson, 1999).

2.1.1 Epitelio corneal.

El epitelio corneal es una estructura muy especializada con particulares características anatómicas y fisiológicas (Dua *et al.*, 1994).

Es un epitelio estratificado, escamoso y no queratinizado, tiene un espesor de 25 a 40 μm y está compuesto por tres tipos celulares: células basales, células aladas o poliédricas, y células escamosas superficiales no queratinizadas. En su porción más profunda se encuentra la membrana basal y unida a esa, por medio de hemidesmosomas, se sitúa una capa única de células basales en forma de columnas que representa la única línea celular con capacidad mitótica (Slatter, 2004; Martin, 2005; Samuelson, 2007). A partir de la diferenciación de las células basales se generan entre dos o tres capas de células aladas o poliédricas y desde estas últimas se forman cuatro o cinco capas de células superficiales. Finalmente, estas células degeneran y se desprenden de la superficie corneal en un proceso que da lugar al recambio de todo el epitelio en aproximadamente 7 días (Gelatt y Samuelson, 1982; Petrick y Rensburg, 1989; Samuelson, 2007).

La **membrana basal** se compone por diferentes tipos de colágenos (IV, VI y VII), laminina, heparina, fibronectina y fibrina (Dua *et al.*, 1994; Samuelson, 2007). Con microscopía electrónica se puede observar que está constituida por una lámina superficial transparente y clara que proporciona los sistemas de unión a las células epiteliales basales y de una lámina posterior densa y oscura (Dua *et al.*, 1994).

Las células del epitelio corneal poseen una gran capacidad de regeneración, pero, si la membrana basal se daña, el proceso de reparación puede tardar semanas o meses y el epitelio puede desprenderse del estroma con mucha facilidad (Samuelson, 2007).

Las células basales se originan de las células madres localizadas en el limbo esclerocorneal que mantienen una actividad mitótica continua y que emigran centrípetamente hacia la córnea. Presentan

una base aplanada y un ápex en forma de cúpula con un diámetro de aproximadamente 10 μm , están muy unidas entre ellas y tienen el núcleo desplazado hacia la porción apical (Kafarnik *et al.*, 2007; Samuelson 2007). Las células basales poseen una gran capacidad mitótica, por lo tanto contienen una mayor cantidad de organelas intracelulares (mitocondria, aparato de Golgi, retículo endoplasmático rugoso, ribosomas libres, microfilamentos, microtúbulos, glucógeno) que las células aladas y superficiales (Gipson *et al.*, 1987).

Las células poliédricas o aladas representan el estadio intermedio de diferenciación entre las células basales y las superficiales, presentan interdigitaciones y escasas organelas citoplasmáticas (Gipson *et al.*, 1987).

Las células escamosas superficiales constituyen una capa de células en estado terminal de diferenciación. Son células poligonales planas que miden unos 40-50 μm de longitud (Gipson *et al.*, 1987; Kafarnik *et al.*, 2007). Estas células contienen tonofilamentos y vesículas, sin embargo, carecen de mitocondria, retículo endoplasmático rugoso y ribosomas (Slatter, 2004; Samuelson, 2007). Se diferencian en células claras y células oscuras. Las primeras son células jóvenes que contienen numerosas microvillosidades y micropliegues para aumentar el área total de superficie, favorecer la adhesión de la película lagrimal precorneal a la corneal y facilitar el transporte de los metabolitos hacia el estroma corneal. Las células oscuras son células maduras que están en proceso de descamación. Las células escamosas poseen uniones estrechas (desmosomas) y las que están más en superficie poseen una *zonulae occludens* en la propia membrana lateral, de esta manera se crea una barrera que impide la entrada de fluidos desde la película lagrimal hacia las porciones internas de la córnea (Dua *et al.*, 1994; Edelhauser, 2004; Samuelson, 2007).

2.1.2 Estroma corneal.

El estroma representa el 90% de todo el espesor corneal. La función principal del estroma, es mantener las características estructurales y ópticas de la córnea. Esta capa está formada por matriz extracelular y queratocitos (fibrocitos). La matriz extracelular se organiza en láminas de fibrillas de colágeno (tipo I, III, V, VI y XII), las láminas se disponen paralelamente entre ellas y abarcan todo el diámetro corneal, de limbo a limbo. El espesor de las fibras es regular, como la distancia entre una fibra y otra. Gracias a esta particular organización se mantiene la transparencia corneal y el 99% de la

luz puede pasar, sin dispersión, al interior del ojo. Las fibras de colágenos están rodeadas de glicosaminoglicanos (GAGs) (condroitín sulfato, queratán sulfato, dermatán sulfato) y glicoproteínas (Edelhauser, 2004; Slatter, 2004; Martin, 2005; Gum *et al.*, 2007; Samuelson, 2007).

Al microscopio confocal se ha observado que la densidad de los queratocitos es mayor en el estroma anterior que en el estroma posterior (Kafarnik *et al.*, 2007).

Los queratocitos sintetizan las moléculas de GAGs y las respectivas enzimas de degradación tal y como las metaloproteasas de la matriz (MMPs). En los procesos de curación de las lesiones corneales los queratocitos actúan como precursores de los fibroblastos. Por lo tanto la homeostasis bioquímica y estructural del estroma se mantiene a través de la regeneración celular, de la síntesis y de la degradación de la matriz extracelular (Nishida, 1997).

2.1.3 Membrana de Descemet.

La membrana de Descemet es la membrana basal del endotelio corneal, no contiene células y es producida por el mismo endotelio (Slatter, 2004; Martin, 2005; Samuelson, 2007).

Se compone por diferentes tipos de colágeno (I, III, IV, V, VI, VIII) laminina, fibronectina y heparán-sulfato. Esta membrana se extiende hasta el ápice de la malla trabecular de la región limbal y en cierto modo, su composición es similar a las trabéculas del ángulo iridocorneal (Friend *et al.*, 1994; Samuelson, 2007). Posee una elevada capacidad elástica y en las úlceras corneales profundas esta estructura queda expuesta formando un descemetocel (Maggs, 2008c). Al microscopio electrónico esta capa aparece como una estricta malla de fibras con un espesor que aumenta a lo largo de la vida del animal (7,6 µm en perros adultos), el 10% de su superficie está recubierta por poros (Abrams *et al.*, 2002; Slatter, 2004; Martin, 2005; Kafarnik *et al.*, 2007; Samuelson, 2007).

2.1.4 Endotelio corneal.

El endotelio es una monocapa de células hexagonales en la superficie interior de la córnea que separa el estroma corneal hidrófilo del humor acuoso presente en la cámara anterior del ojo (Rodrigues *et al.*, 2006), juega un papel muy importante en el mantenimiento de la deturgescencia, de la curvatura y de la transparencia corneal. La función de barrera entre el humor acuoso y el estroma se realiza gracias a dos importantes características: la células endoteliales además de presentar

uniones herméticas entre ellas (*zonulae occludens, maculae adherentes*), contienen una bomba adenosina trifosfatasa ATPasa Na⁺-K⁺ dependiente que mueve agua desde el estroma hacia el humor acuoso.

La densidad de la células endoteliales en los perros jóvenes es de aproximadamente 2.800-3.000 células/mm² y se considera una característica importante para mantener la transparencia corneal. Está ampliamente demostrado que las células endoteliales son células posmitótica y en la mayoría de las especies poseen una capacidad de replicación muy limitada (Samuelson, 2007; Maggs, 2008c). El número total de células que forma esta capa disminuye con la edad del animal. En estudios recientes se ha observado que la densidad de las células endoteliales es inversamente proporcional a la edad del perro y se acompaña a un cambio en la morfología de las mismas, en particular hay un aumento del área y del perímetro celular. La incapacidad de eliminar agua del estroma tiene lugar cuando la densidad de las células endoteliales disminuye hasta 500-800 células/mm² (Rodrigues *et al.*, 2006).

2.1.5 Limbo esclerocorneal.

El limbo esclerocorneal representa la zona de transición entre la periferia de la córnea y la esclera. El epitelio del limbo tiene un espesor inferior con respecto al epitelio corneal adyacente. A este nivel el estroma pierde su transparencia y las fibras de colágeno son desorganizadas con respecto a las fibras corneales, son más gruesas y adquieren un aspecto parecido a las fibras de colágeno de la esclera (Samuelson, 2007).

El limbo contiene unas zonas con una rica vascularización e inervación en las que se encuentra una capa de células basales cuboides, que son células madres de diferenciación epitelial (Tseng, 1989).

Estas células poseen una alta actividad mitótica con capacidad de división celular asimétrica, es decir, en la mitosis se produce una célula destinada a la regeneración de la reserva de células madres, mientras que la otra célula se diferencia hacia una célula amplificadora transitoria destinada a regenerar el epitelio corneal (Schermer *et al.*, 1986). Un déficit de las células madres limbares se acompaña con una reducción de la capacidad proliferativa y con una inadecuada regeneración del epitelio corneal que tiene como resultado un defecto epitelial persistente y una invasión de la córnea por parte del epitelio conjuntival que se transforma en epitelio corneal de mala calidad, más fino y con

células caliciformes, mediante un proceso conocido como conjuntivalización (Huang y Tseng, 1991; Akped *et al.*, 1999; Brunelli *et al.*, 2006).

2.2 Película lagrimal, fisiología y función.

La película lagrimal es esencial para mantener la homeostasis de la superficie ocular. Está constituida por tres capas: la capa superficial externa, de naturaleza lipídica, producida por la glándula del meibomio, la capa intermedia o acuosa producida por la glándula lagrimal (60%) y la glándula del tercer párpado (40%) y una capa mucosa interna que deriva de las células caliciformes conjuntivales (Carrington *et al.*, 1987; Miller, 2008a). Sin embargo, actualmente se cree que no existe ninguna barrera definida entre las tres capas (Sack *et al.*, 2000). La porción lipídica se compone de sustancias aceitosas (ésteres cerosos y colesterol) y de fosfolípidos, su función es prevenir la evaporación de la capa acuosa durante el parpadeo y mantener la tensión superficial entre la córnea y la película lagrimal (Chow y Gilbard, 1997; Gum *et al.*, 1999). La porción acuosa es una mezcla compleja de oxígeno, aminoácidos, vitamina A, factores de crecimiento, inmunoglobulinas, lactoferrina, lisozima y leucocitos. Esta fase contribuye a la eliminación de cuerpos extraños y bacterias del saco conjuntival, mantiene lubricada y lisa la superficie corneal, los párpados y el tercer párpado. Así se protege la córnea de las enzimas liberadas por las bacterias, las células inflamatorias y los queratocitos (Miller, 2008a). La capa mucosa se compone de glicoproteína hidratadas bipolares, une la capa acuosa a la superficie corneal lipófila y asegura la estabilidad y la redistribución de la película lagrimal después del parpadeo, también participa en la defensa de la córnea atrapando las bacterias y los cuerpos extraños entre las mucoproteínas (Moore, 1990; Chow y Gilbard, 1997; Miller, 2008a).

2.3 REACCIONES DE LA CÓRNEA ANTE LA ENFERMEDAD

2.3.1 Edema.

El epitelio y el endotelio mantienen la córnea en un estado de deshidratación natural (deturgescencia corneal) (Pepose y Ubels, 1992; Nishida, 1997; Gum *et al.*, 1999; Samuelson, 1999). La disfunción de cualquiera de estas capas celulares permite la entrada de líquido hacia el estroma con la aparición de edema corneal (Imagen 2).

En concreto, el edema corneal se produce cuando se acumula un exceso de fluidos en el estroma que separa las lamelas de colágeno y da lugar a la pérdida de transparencia corneal. Se presenta como una opacidad de color azul nebuloso y puede ser localizado o difuso (Maggs, 2008c).

Los fluidos no se acumulan uniformemente en el espesor estromal, las lamelas de colágeno del estroma posterior son más hidratadas con respecto a las del estroma anterior, esto se debe a la diferencia en el contenido de glicosaminoglicanos entre el estroma anterior y posterior o al hecho que las lamelas de colágeno del estroma anterior se entrecruzan y tienen menor tendencia a separarse (Gilger, 2007).

El edema corneal en la especie canina se asocia a una gran variedad de procesos patológicos tanto intraoculares como primarios corneales: distrofia endotelial, degeneración endotelial asociada a la edad, daño endotelial asociado a membrana pupilar persistente, trauma mecánico, uveítis anterior, intoxicación, endotelitis, glaucoma, infección por adenovirus canino tipo 1 ("blue eye"), neovascularización y ulceración corneal.

El edema es reversible si la etiología subyacente es eliminada y las células endoteliales son funcionales. En casos graves puede dar lugar a la formación de bullas epiteliales (queratopatía bullosa) (Gilger, 2007; Maggs, 2008c).



Imagen 2: edema corneal.

2.3.2 Vascularización.

En condiciones fisiológicas la córnea no contiene vasos. Esta característica de ser avascular se debe a un equilibrio entre los factores angiogénicos (factor de crecimiento fibroblástico FGF, factor de crecimiento del endotelial vascular VEGF) y las moléculas antiangiogénicas (angiostatina, endostatina, factor derivado del epitelio pigmentario PEDF, metaloproteasas MMPs).

En condiciones patológicas los vasos sanguíneos pueden invadir el estroma corneal. Un incremento de la acción de los factores angiogénicos y/o la disminución de la acción de los factores antiangiogénicos da lugar a un proceso que se llama neovascularización (formación de nuevos vasos sanguíneos en un tejido previamente avascular) (Azar, 2006; Maggs, 2008c; Qazi *et al.*, 2009).

La vascularización corneal puede ser superficial o profunda (Imagen 3 y 4). Los vasos superficiales se producen en el tercio anterior del estroma y tienen un aspecto "arborescente", es decir, derivan de la vascularización limbar y entran en la córnea como un único vaso que se ramifica en el interior del estroma. Los vasos profundos intraestromales derivan de la circulación ciliar y son más cortos, más rectos y meno ramificados. La profundidad de los vasos es generalmente una indicación muy precisa del tipo de enfermedad que afecta el tejido corneal, la aparición de una vascularización profunda sugieren una lesión estromal o intraocular, mientras que la vascularización superficial es inducida por lesiones de la superficie ocular, por lo general del epitelio corneal.

La vascularización es beneficiosa para la reparación de las lesiones corneales, sin embargo, puede ser la causa de la pérdida de la transparencia corneal y de la disminución de la visión (Maggs, 2008c).



Imagen 3: vascularización superficial.



Imagen 4: vascularización profunda.

2.3.3 Infiltración corneal.

La migración de los leucocitos al sitio de la lesión es una característica esencial de la respuesta inflamatoria en todos los tipos de heridas y tejidos (Gan *et al.*, 1999).

En caso de daño corneal estas células llegan al estroma pocas horas después de haberse producido la lesión a través de los vasos conjuntivales, de la película lagrimal, del humor acuoso y los vasos perilimbares (Gilger, 2007; Marrazzo *et al.*, 2011).

Los leucocitos además de ejercer sus funciones fagocitarias contra los patógenos y los restos celulares participan en el proceso de cicatrización de las heridas liberando factores de crecimiento, citoquinas y radicales libres que activan las metaloproteasas e inducen la apoptosis celular (Gan *et al.*, 1999; Marrazzo *et al.*, 2011).

Sin embargo el papel de los leucocitos en la cicatrización de la córnea es controvertido, se ha observado que el agotamiento y la inactivación de la migración de estas células puede tanto aumentar como disminuir la reepitelización y la curación de la superficie corneal (Marrazzo, *et al.* 2011).

2.3.4 Pigmentación.

La pigmentación corneal es un síntoma secundario a un proceso crónico irritativo del tejido corneal (Imagen 5) (Bellhorn y Henkind, 1966; Maggs, 2008c).

Se puede observar pigmento en los casos de exposición corneal (lagoftalmia, disfunción del nervio facial y macrohendidura palpebral), en los casos en los que hay irritación corneal asociada a patologías crónicas de los anexos cutáneos (distiquiasis, triquiasis, entropión, pliegues cutáneos nasales, triquiasis caruncular medial), en la queratitis pigmentaria de las razas braquicéfalas (PK), en las alteraciones de la película lagrimal (queratoconjuntivitis seca), en la estimulación inmunológica crónica (queratitis superficial crónica) o como consecuencia de cirugías corneales (Bellhorn y Henkind, 1966; Maggs, 2008c; Capiou *et al.*, 2009, Huang *et al.*, 2010).

La presencia de pigmentación corneal conlleva un cambio en las características fisiológicas de la córnea, el epitelio aumenta su espesor, se vuelve irregular y sufre metaplasia y queratinización (Maggs, 2008c).



Imagen 5: pigmentación corneal.

2.4 REGENERACIÓN TISULAR EN LA SUPERFICIE OCULAR

La respuesta de cicatrización a las heridas corneales tiene como finalidad la conservación de la integridad del ojo, la restauración de la superficie epitelial corneal y al mismo tiempo el mantenimiento de una suficiente transparencia corneal que permita preservar la visión.

Estos objetivos se logran a través de un complejo proceso que implica la acción integrada de las células corneales, de las células inflamatorias y de varios tipos de proteínas, factores de crecimiento, citoquinas y enzimas (Wilson *et al.*, 2001).

Los daños corneales producidos por traumas, enfermedades y tratamientos quirúrgicos son muy comunes en los perros y una inadecuada cicatrización de la superficie corneal puede conducir a opacidad, ulceración, perforación corneal o incluso a ceguera (Hu *et al.*, 2009).

2.4.1 Cicatrización del epitelio.

En condiciones normales el epitelio corneal se mantiene gracias a un constante ciclo de proliferación y migración de las células basales hacia los estratos más superficiales, a su vez las células basales se reemplazan continuamente por la migración centrípeta de las células germinales del limbo (Gilger 2007). En caso de que se produzca un daño epitelial el proceso de reparación no es inmediato, de hecho, durante un periodo de aproximadamente una hora las heridas pueden apreciarse un poco más grandes del defecto original debido a la retracción y al desprendimiento de las células necróticas que rodean la zona dañada (fase latente) (Crosson *et al.*, 1986). Durante esta fase los neutrófilos polimorfonucleares comienzan a retirar los restos de células destruidas, mientras que las células epiteliales sanas empiezan la síntesis de proteínas estructurales y la polimerización y organización de los filamentos de actina (Anderson, 1977; Gipson *et al.*, 1987; Schultz, 1997).

Las células basales cercanas a la periferia de la herida aumentan de tamaño, cambian la estructura del citoesqueleto, pierden las uniones (hemidesmosomas) con la membrana basal y empiezan a migrar hacia los estratos superficiales. Estas células forman pseudópodos a través de la matriz extracelular hacia el centro de la herida y se desplazan quedándose adheridas a las células vecinas (Nishida, 1997).

Como fuente de energía las células epiteliales utilizan el glucógeno y sus movimientos son mediados por el calcio y el AMP cíclico (Pepose y Ubels, 1992).

La migración celular es activa hasta que no haya inhibición por contacto, que se establece por el contacto físico con las células adyacentes (Cameron, 1997).

En un principio, la barrera de células que recubre la zona reepitelizada es más delgada del epitelio normal corneal debido al desprendimiento de las células escamosas y a la pérdida del aspecto columnar de las células basales, aunque entre 48 y 72 horas la actividad mitótica es capaz de restaurar el normal espesor del epitelio (Pfister, 1975; Gilger, 2007).

Las erosiones repetidas o los defectos grandes pueden vencer la capacidad replicativa de las células adyacentes al sitio de la lesión, en estos casos es necesaria la participación de las células madre del limbo para reemplazar las células basales (Peiffer *et al.*, 1999; Samuelson, 1999).

La cicatrización de la herida no puede considerarse terminada hasta que no se restablece por completo la barrera epitelial. Para que se vuelva a tener el normal aspecto y funcionamiento del epitelio corneal es necesario que las células basales se adhieran nuevamente a la membrana basal y que se regeneren las proteínas de la matriz extracelular (Dua *et al.*, 1994).

2.4.2 Cicatrización del estroma.

Cuando una herida corneal afecta al estroma la cicatrización implica la síntesis y la reorganización de colágeno y de proteoglicanos. Normalmente los defectos se recubren por epitelio nuevo antes de que se haya sintetizado colágeno nuevo y la regeneración estromal tiene lugar posteriormente por debajo de la nueva superficie epitelial. Los fenómenos que se producen para restaurar el espesor estromal son varios. Los queratocitos adyacentes a la lesión sufren apoptosis y liberan enzimas proteolíticas que degradan las células necróticas y las fibras de colágeno del borde de la herida. Los neutrófilos derivados de la película lagrimal, el humor acuoso y los vasos limbares, alcanzan la lesión y liberan enzimas proteolíticas. Al mismo tiempo otros queratocitos se activan, se transforman en fibroblastos y comienzan la síntesis de colágeno, glucosaminoglicanos y mucoproteínas. Las nuevas fibrillas de colágeno depositadas durante la regeneración estromal son irregulares y disminuyen la transparencia corneal, aunque con el tiempo y según la edad del animal la cicatriz se hace menos densa (Reim *et al.*, 1997; Gilger, 2007; Maggs, 2008c).

2.4.3 Cicatrización del endotelio y de la membrana de Descemet.

Como hemos mencionado anteriormente el endotelio corneal juega un papel muy importante en el mantenimiento de la deturgescencia, de la curvatura y de la transparencia corneal y que su capacidad regenerativa es mínima (Reim *et al.*, 1997; Samuelson, 2007; Maggs, 2008c). En caso de que se produzca una lesión corneal profunda que afecta el endotelio, rápidamente aparecen edema y tumefacción corneal por la pérdida de la capacidad de las células endoteliales de eliminar agua del estroma. Para compensar el fallo funcional las células sanas cercanas al área de la lesión se activan y se extienden para cubrir el defecto. En concreto se producen dos fenómenos: polimegatismo (las células aumentan de tamaño) y pleomorfismo (las células varían su forma y pierden su normal conformación hexagonal). Además de cambiar su aspecto las células endoteliales empiezan a generar una nueva membrana de Descemet. Al recuperar la monocapa de endotelio se restablecen las funciones de barrera y de bomba metabólica (Rodrigues *et al.*, 2006; Maggs, 2008c; Gilger, 2007).

2.5 ASPECTOS BIOLÓGICOS Y BIOQUÍMICOS DE LA CICATRIZACIÓN CORNEAL

En el proceso de restauración de la integridad corneal participan una gran variedad de moléculas que derivan de las mismas células corneales, de las células inflamatorias, del humor acuoso, de la sangre y de la película lagrimal. Todas las actividades biológicas y bioquímicas que se producen tienen como objetivo la reparación de la arquitectura corneal.

2.5.1 Enzimas proteasas.

Las enzimas proteasas son moléculas importantes que participan en la destrucción del tejido dañado y en la simultánea formación de nuevo tejido. Los microorganismos, las células inflamatorias, las células epiteliales corneales y los fibroblastos son capaces de producir proteasas. Si estas enzimas son producidas por las células corneales o de las células inflamatorias tienen el nombre de proteasas endógenas, las que son producidas por microorganismos infecciosos como *Pseudomonas aeruginosa*, *Aspergillus* spp. y *Fusarium* spp. se llaman proteasas exógenas (Gilger, 2007).

Existen cuatro clases de proteasas: serín proteasas, metaloproteasas de la matriz extracelular (MMPs), cisteín proteasas y aspartato proteasas (Birkedal-Hansen *et al.*, 1993).

Las que juegan un papel importante en la fisiopatología corneal son las serín proteasas (plasmina, activadores del plasminógeno, elastasa de los neutrófilos) y la MMPs (Fini y Girard, 1990; Matsubara *et al.*, 1991; Fini *et al.*, 1998; Woessner, 1999).

2.5.1.1 Serín proteasas: Plasmina; Elastasa de los neutrófilos (NE).

El plasminógeno, la forma inactiva de la serín proteasa plasmina, está presente en el plasma, en los fluidos intersticiales, en las lágrimas y en el humor acuoso. Para que pueda desarrollar su acción enzimática es necesario que se active y se convierta en plasmina. Hay dos variedades de activador del plasminógeno (PA), el activador tisular del plasminógeno (t-PA) y activador del plasminógeno uroquinasa (u-PA). Este último parece ser predominante en las enfermedades de la superficie ocular (Berman, 1973; Berman *et al.*, 1983; Berman, 1993; Reim *et al.*, 1997).

La plasmina activa escinde una gran variedad de sustratos de la matriz extracelular de la córnea (fibrina, fibronectina, laminina) y también participa en la activación de las proteasas latentes (Berta *et al.*, 1990; Cejková, 1998).

La elastasa de los neutrófilos (NE) es la serín proteasa más abundante en las lágrimas de los humanos y que también se ha encontrado en perro y en caballo (Watanabe *et al.*, 1990; Sathe *et al.*, 1998; Strubbe *et al.*, 2000). Está sintetizada por los leucocitos polimorfonucleares y los macrófagos (Sakata *et al.*, 1997), su acción es la de degradar el colágeno tipo III, tipo IV y otros componentes de la matriz extracelular como la laminina y la fibronectina (Watanabe *et al.*, 1990; Paterson *et al.*, 1994; Barletta *et al.*, 1996; Cejková, 1998).

2.5.1.2 Metaloproteasas de la matriz extracelular (MMPs).

Las enzimas MMPs son las que desempeñan el papel principal en la remodelación de la matriz extracelular corneal (Birkedal-Hansen *et al.*, 1993; Woessner *et al.*, 1999).

Existen cinco subfamilias de MMPs: estromalisinas, metaloelastasas, metaloproteasas de membrana (MT-MMP), colagenasas y gelatinasas (MMP-2, MMP-9). Las dos últimas son las que más actividad tienen sobre el tejido corneal. Las MMPs son producidas como pro-enzimas y son activadas en el espacio extracelular por medio de una cascada proteolítica que probablemente es diferente para cada una de las enzimas y que se ha estudiado solo parcialmente. Una vez activadas, las MMPs requieren Ca^{2+} para su estabilidad y Zn^{2+} como cofactor para desarrollar sus funciones (Fini y Girard, 1990; Twining *et al.*, 1994).

Las colagenasas tienen la capacidad de degradar el colágeno tipo I, tipo II y tipo III (Girard *et al.*, 1991; Reim *et al.*, 1997).

Las gelatinasas (MMP-2 y MMP-9) son importantes para la degradación y la remodelación del estroma corneal. La MMP-2 es sintetizada por los queratocitos corneales y realiza una función de vigilancia en la córnea sana, activándose para degradar las moléculas de colágeno que ocasionalmente se dañan como resultado del desgaste normal del tejido corneal (Matsubara *et al.*, 1991; Twining *et al.*, 1994; Azar *et al.*, 1998).

La MMP-9 es sintetizada por las células epiteliales y los neutrófilos polimorfonucleares después de producirse una herida corneal (Fini y Girard, 1990; Matsubara *et al.*, 1991).

2.5.2 Inhibidores de las enzimas proteasas.

La excesiva degradación del tejido corneal se previene con la acción de los inhibidores de las proteasas: inhibidor de la α 1-proteasa, α 2-macroglobulina e inhibidor tisular de las MMPs (TIMPs). Estas moléculas están presentes de forma natural en la película lagrimal, en el plasma y en el líquido intersticial, también pueden ser sintetizadas por las células corneales simultáneamente a las MMPs. El mantenimiento y la remodelación del tejido corneal es el resultado de un balance entre la actividad de las enzimas proteasas y los inhibidores de estas. Si hay un desequilibrio en favor de las proteasas, se observa una excesiva y rápida destrucción del colágeno, de los proteoglicanos y de otros componentes de la matriz extracelular que tiene el nombre de "Melting" (Gilger, 2007).

2.5.3 Factores de crecimiento.

Otras moléculas que tienen un papel importante durante la cicatrización del tejido corneal son los factores de crecimiento (GFs). Estos productos atraen las células inflamatorias hacia la zona dañada, favorecen la acción de los neutrófilos y de los monocitos contra las bacterias, regulan la destrucción de la matriz extracelular por la acción de los macrófagos y de las MMPs, favorecen la aparición de neovasos y estimulan la replicación celular y la producción de nueva matriz extracelular (Schultz *et al.*, 1992; van Setten *et al.*, 1996, Pancholi *et al.*, 1998; Imanishi *et al.*, 2000). En particular, el factor de crecimiento epidérmico (EGF) y el factor de crecimiento fibroblástico (FGF) favorecen la síntesis de proteínas y la mitosis de las células epiteliales y de los fibroblastos del estroma, el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) estimula la síntesis de fibronectina, de ácido hialurónico y de las enzimas colagenasas (Vesaluoma *et al.*, 1996), el factor de crecimiento transformante alfa (TGF- α) y el factor de crecimiento transformante beta (TGF- β) participan en la síntesis de la matriz extracelular y en la quimiotaxis de las células inflamatorias (Gilger, 2007), el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) estimula la angiogénesis, favorece la permeabilidad de los vasos y la quimiotaxis de las células endoteliales (Casey y Li, 1997), el factor de crecimiento nervioso (NGF) tiene un papel importante en la proliferación, migración y diferenciación de varios tipos celulares (Woo *et al.*, 2005).

2.5.4 Prostaglandinas.

Se ha observado que la concentración de las prostaglandinas aumenta en caso de inflamación ocular. Estas moléculas y los otros productos de la acción de la lipoxigenasa participan en el proceso de cicatrización corneal como factores quimiotácticos para los leucocitos y además promueven la vascularización corneal (Paterson y Pfister, 1975; Williams *et al.*, 1983; Struck *et al.*, 1991).

2.5.5 Citoquinas.

Las interleuquinas desempeñan un papel importante en muchas actividades de las células y de los tejidos. En la córnea la mitosis y la migración epitelial, la necrosis de las células del estroma, la proliferación de los queratocitos, la generación de los miofibroblastos, la deposición de colágeno y la infiltración de las células inflamatorias son probablemente modulados por citoquinas derivadas de las células corneales, de las lágrimas y de las células inflamatorias (Wilson *et al.*, 2001).

Las interleuquinas son proteínas con un peso molecular de aproximadamente 30 kilodalton (IL-1: 30-32 kDa; IL-6: 26 kDa) y que tienen receptores específicos en las células de la superficie corneal (Reim *et al.*, 1997).

En la córnea sana, las interleuquinas regulan el recambio de la matriz extracelular (Girard *et al.*, 1991; Roeb *et al.*, 1993; Roeb *et al.*, 1994; Graeve, 1995), mientras que, su acción en caso de enfermedad de la superficie ocular no está del todo clara, se ha descrito el aumento de los niveles de estas citoquinas en los procesos inflamatorios y ulcerativos (Roeb *et al.*, 1993; Roeb *et al.*, 1994; Becker *et al.*, 1995).

La interleuquina-1 es producida por macrófagos, los linfocitos, las células epiteliales y muy probablemente por los fibroblastos y los queratocitos (Becker *et al.*, 1995; Wilson *et al.*, 2001). Según lo observado tanto en estudios "in vitro" como "in vivo", parece ser el mayor regulador de los procesos cicatriciales corneales. Regula la apoptosis de los queratocitos, la proliferación y la migración de los mismos, interactúa en la producción y la acción de los factores de crecimiento, induce la reacción inflamatoria y regula la acción de las metaloproteasas. La interleuquina-6 es sintetizada en gran medida por los linfocitos T y por los fibroblastos. Parece tener un papel importante en la interacción de las células inflamatorias y aumenta la concentración del inhibidor tisular de las MMPs (TIMP-1) (Fabre *et al.*, 1991; Roeb *et al.*, 1993; Roeb *et al.*, 1994; Graeve, 1995).

2.6 PATOLOGÍAS CORNEALES EN EL PERRO

2.6.1 ENFERMEDADES CORNEALES CONGÉNITAS

2.6.1.1 Microcórnea.

En el perro se habla de microcórnea cuando el diámetro horizontal de la córnea es inferior a 12 mm. Las razas predispuestas a padecer microcórnea son el Pastor Australiano, el Dachshund, el Collie, el Poodle, el Schnauzer en miniatura, el Pastor Inglés y el San Bernardo.

Esta patología suele estar asociada a microftalmia, goniodisgenesis y a membrana pupilar persistente. El cuadro suele ser unilateral (Gilger, 2007; Maggs, 2008c).

2.6.1.2 Megalocórnea.

La megalocórnea es la existencia de una córnea aumentada de tamaño y que presenta un diámetro horizontal superior a 16-18 mm. Es rara de observar en perros y se asocia a glaucoma congénito y buftalmia (Gilger, 2007).

2.6.1.3 Quiste Dermoide.

Los quistes dermoides, también conocidos como coristomas, son colecciones de tejido normal con localización aberrante (Greenberg *et al.*, 2012). Son alteraciones congénitas que tienen el aspecto histológico de la piel normal. Contienen tejido conectivo, folículos pilosos, glándulas sebáceas, glándulas sudoríparas y están recubiertos por epitelio escamoso estratificado queratinizado. Los mecanismos involucrados en la patogénesis de los quistes dermoides no se conocen. La metaplasia del mesénquima (que se origina principalmente de la cresta neural), y la consecuente diferenciación anómala de la ectodermis superficial, es considerada la causa probable de la formación de los quistes (Brudenall *et al.*, 2007).

Los dermoides suelen localizarse en la córnea y en la conjuntiva (Imagen 6), aunque, también se han observado en el borde de los párpados y en la membrana nictitante (Cook, 2007; Maggs, 2008b; Maggs, 2008c).

Afectan a todas las especies y tienen carácter hereditario en las vacas de raza Hereford (Barkyoub y Leipold, 1984; Maggs, 2008b).

En los perros, se observa una predisposición racial en las razas Dalmata, Teckel, Dobermann, Golden Retriever, Pastor Alemán, San Bernardo y Bulldog Francés (Brudenall *et al.*, 2007).

Los dermoides pueden producir una irritación del ojo y de las estructuras asociadas, por lo tanto causan epifora crónica y queratitis (Lee *et al.*, 2005).

La queratectomía superficial es el tratamiento de elección para la eliminación de los dermoides corneales (Imagen 7). En caso de extirpar hasta un 50-75% del espesor corneal, se utiliza un colgajo conjuntival u otras cirugías de apoyo que protegen la córnea, evitan la perforación y favorecen la curación de nuevo tejido (Kalpravidh *et al.*, 2009).



Imagen 6: quiste dermoide.



Imagen 7: queratectomía superficial.

2.6.1.4 Membrana pupilar persistente (MPP).

Durante la vida fetal, la membrana pupilar (parte anterior de la túnica vascular del cristalino) se extiende desde una parte del collarete del iris a la otra y aporta nutriente al cristalino en desarrollo (Miller, 2008b). Esta membrana está constituida por vasos sanguíneos y tejido conectivo. En el perro suele reabsorberse durante el período fetal tardío y las primeras seis semanas de vida. El grado de regresión de la membrana pupilar es variable y puede ser incompleto, por lo tanto no es raro que persistan restos durante varios meses de vida o por más tiempo (Miller, 2008b; Hendrix, 2007).

Estos restos uveales, llamados membrana pupilar persistente (MPP), generalmente tienen el mismo color del iris (Hendrix, 2007) y pueden tener diferentes aspectos: pequeños y permanecer pegados al collarete, libres y flotar en la cámara anterior, formar puentes que cruzan de un lado del iris al otro (MPP irido-iridiana) o formar bandas de tejido hacia la córnea (MPP iridocorneal) o hacia el cristalino (MPP iridolenticular) (Miller, 2008b; Mitchell, 2011).

La MPP aparece como única anomalía ocular, o puede asociarse a otros defectos (microftalmia, catarata, displasia de retina) (Mitchell, 2011).

Las MPP tienen un carácter hereditario en el perro de raza Basenji, en el que se heredan con un patrón recesivo. Se sospecha también una base genética en otras razas (Springer Spaniel, Pembroke Welsh Corgi, Chow Chow, Bullmastiff, Cocker Spaniel Inglés, Irish Setter, Finnish Lapphund, Lancashire Heeler, Mini Wire-Haired Dachshund, Petit Basset Griffon Vendeen, Rottweiler, Siberian Husky, West Highland White Terrier), aunque la herencia probablemente no es solo mendeliana (Mitchell, 2011; Hendrix, 2007; Miller, 2008b).

La MPP iridocorneal causa edema corneal, fibroplasia y cambios en la membrana de Descemet. Clínicamente estas alteraciones dan lugar a una opacidad corneal (leucoma adherente) que puede afectar a la visión si se encuentra en correspondencia del eje visual (Roberts y Bistner, 1968; Miller, 2008b).

Normalmente el tratamiento de las MPP no es necesario. En los casos de opacidad corneal difusa por edema, la aplicación tópica de un agente hiperosmótico (NaCl 5%) puede utilizarse tres veces al día por un periodo de 3-4 semanas. La extirpación quirúrgica de las MPP adheridas a la córnea es posible, aunque el tejido suele estar vascularizado y es probable que aparezca una hemorragia

intraocular, el riesgo de que ocurra esta complicación disminuye si se utiliza un electrocauterio o un láser quirúrgico (Hendrix, 2007).

2.6.1.5 Distrofia corneal infantil (distrofia corneal geográfica subepitelial congénita).

La distrofia corneal infantil es una opacidad corneal congénita, no hereditaria, superficial, difusa o geográfica localizada en correspondencia de la fisura interpalpebral de los cachorros recién nacidos. Es un cuadro indoloro y a menudo pasa desapercibido. Suele desaparecer a la edad de 10 semanas. No precisa tratamiento (Gilger, 2007; Maggs, 2008c).

2.6.1.6 Coloboma (estafiloma) del limbo.

El coloboma del limbo y de la escalera es una patología rara en el perro. Es una masa oscura (gris o azul) de tejido uveal recubierta de conjuntiva. Suele asociarse a otras anomalías oculares congénitas. Es común en el perro Dachshunds en miniatura, puede aparecer en la anomalía del ojo del Collie y en la disgenesia ocular del Pastor Australiano. El coloboma es una patología no inflamatoria que puede causar estrabismo en los perro afectados. Un caso de estafiloma congénito de la escalera ha sido tratado con la aplicación de un injerto de tejido peritoneal con un excelente resultado (Gilger, 2007; Barros y Safatle, 2000).

2.6.2 ENFERMEDADES CORNEALES ADQUIRIDAS

2.6.2.1 QUERATOPATÍAS INFLAMATORIAS

2.6.2.1.1 QUERATITIS ULCERATIVAS

Las úlceras corneales son muy frecuentes en la práctica veterinaria. Una úlcera corneal se produce cuando existe una ruptura del epitelio con exposición del estroma subyacente. Se clasifican en base a diferentes criterios: la evolución, la etiología, la profundidad o la gravedad. Desde un punto de vista clínico, para poder decidir el tratamiento más adecuado y emitir un pronóstico, se clasifican en: **úlceras simples** y **úlceras complicadas** (Gilger, 2007; Maggs, 2008c).

Se consideran **úlceras corneales simples**, las úlceras epiteliales y estromales anteriores, siempre y cuando se conozca la causa, no estén infectadas, no haya infiltrado celular, cuerpos extraños ni uveítis secundaria. Las **úlceras corneales complicadas** son todas aquellas cuyos mecanismos de cicatrización están alterados, no se ha localizado y eliminado la causa, están infectadas, presentan infiltrado celular, o afectan a la mitad o más del espesor corneal (Peña y Leiva, 2012).

Según la profundidad del daño corneal se clasifican en **superficiales**, **estromales**, **descemetocel**es y **perforadas** (Gilger, 2007).

Etiologías Frecuentes.

El epitelio corneal se erosiona continuamente de manera fisiológica por el parpadeo y la sequedad y se reemplaza por el recambio celular normal. La regeneración epitelial y los mecanismos protectores (película lagrimal, párpados y el tercer párpado) de la superficie ocular suelen ser suficientes para evitar ulceraciones. Desde un punto de vista puramente mecánico, las úlceras corneales se producen cuando esta situación sufre un desequilibrio debido a la disminución de los mecanismos protectores o al aumento de la erosión epitelial. La producción inadecuada, la retención o la dispersión de las lágrimas se asocia con frecuencia a ulceración corneal (Maggs, 2008c).

Las erosiones excesivas del epitelio son la consecuencia de causas endógenas, como las anomalías palpebrales (entropion, ectropion, distiquiasis, triquiasis, cilio ectópico, lagofthalmia, neoplasias), y de causas exógenas, como los traumatismos, los cuerpos extraños, los agentes infecciosos (bacterias, parásitos, hongos) y las quemaduras químicas (Gilger, 2007; Maggs, 2008c).

Signos clínicos.

Los signos clínicos que se observan en caso de ulceración corneal son muy variables, dependiendo de la edad de animal, de la raza, del tipo de úlcera, de la etiología y de la evolución. Uno de los signos clínicos más característicos es el dolor que causa el cierre espástico de los párpados (blefaroespasmos), enoftalmia y protrusión de la membrana nictitante (Gilger, 2007).

Las estructuras adyacentes a la córnea suelen verse afectadas, apareciendo congestión conjuntival bulbar, fotofobia y secreción conjuntival (serosa, seromucosa, mucopurulenta o purulenta). En función de la gravedad de la úlcera, puede activarse un reflejo axonal (vía terminaciones nerviosas del nervio trigémino), que induce miosis y signos variables de uveítis anterior (efecto Tyndall, hipotensión ocular, fibrina, hipopión, edema corneal). La córnea sin epitelio, se hidrata, las fibras estromales superficiales se separan y se vuelven opacas (edema corneal superficial localizado).

La lesión corneal induce la liberación de factores angiogénicos que, aproximadamente 3 días después del insulto, promueven la formación de vasos en la córnea. La profundidad a la que aparecen los vasos dependerá de la profundidad de la lesión. Los vasos crecen de forma centripeta a razón de 1 mm/día, siendo el tamaño de los vasos un indicador fiable del tiempo de evolución del proceso. Sin embargo el signo clínico más característico de las úlceras corneales es la pérdida del epitelio o incluso del estroma corneal, permitiendo que el área afectada se tiña con fluoresceína (Peña y Leiva, 2012).

Diagnóstico.

El diagnóstico básico de una úlcera corneal debe incluir el test lagrimal de Schirmer tipo 1 (TLS-1) (vease QCS 2.6.2.1.2.3) la exploración de los reflejos corneales y palpebrales, la exploración detallada de la anatomía y función de los párpados y de la conjuntiva, incluso de la superficie interna del tercer párpado y la aplicación de colorantes vitales (fluoresceína, rosa de bengala o verde de lisamina) (Maggs, 2008c; Peña y Leiva, 2012).

La tinción con fluoresceína es la prueba principal para el diagnóstico de úlceras corneales. La forma más comúnmente utilizada es la tira de papel impregnada de fluoresceína. La tira se humedece con solución salina fisiológica o lágrimas artificiales y se apoya suavemente a la conjuntiva bulbar superior. Se deja que el animal parpadee varias veces para distribuir la tinción sobre la córnea, y el

exceso de colorante se elimina del ojo con gasas y lavados. Finalmente, se observa la córnea con una luz azul cobalto (Miller, 2001). Es necesario recordar que la fluoresceína tiene afinidad por el agua, de forma que tiñe el estroma de la córnea cuando no está recubierto por epitelio. En úlceras corneales muy profundas (úlceras desceméticas), en las que no queda estroma, el lecho de la úlcera no teñirá con fluoresceína (la membrana de Descemet es hidrófoba), aunque sí teñirá la periferia de la úlcera. Del mismo modo, úlceras corneales muy superficiales (descamación epitelial), que no llegan al estroma, teñirán únicamente con rosa de bengala o verde de lisamina (Maggs, 2008c; Peña y Leiva, 2012).

Si se sospecha que la úlcera está infectada, deberán realizarse exámenes complementarios (citología corneal, cultivo, antibiograma). La citología corneal debe de realizarse siempre que haya infiltrado celular en la córnea. La muestra debe tomarse antes de aplicar colorantes vitales, siendo la tinción más frecuentemente utilizada el Diff-Quick.

En el diagnóstico de las úlceras, es fundamental determinar su profundidad para optar por el tratamiento más adecuado (tratamiento médico tópico, tratamiento médico intensivo, tratamiento médico y quirúrgico). Para valorar la profundidad es imprescindible utilizar lámpara de hendidura; no obstante, el uso de colorantes vitales puede ayudar a hacer la aproximación clínica. Para el diagnóstico de perforaciones corneales, es de gran utilidad instilar una gota de fluoresceína (color naranja) y observar con la luz azul cobalto (sin lavar el ojo) si aparece un punto o un trayecto de color verde. Esto indicaría que la fluoresceína se está diluyendo en ese punto por "líquido" procedente del interior del globo ocular (humor acuoso). A esta prueba se la denomina Test de Seidel (Ollivier *et al.*, 2007).

Todas las acciones que se realizan durante la exploración clínica, no están únicamente encaminadas a diagnosticar la úlcera y su gravedad, sino que deben dirigirse a localizar la causa. Aunque no siempre es posible localizar la causa de una úlcera, deberemos por lo menos estar seguros de que hemos descartado las causas secundarias asociadas al globo ocular y anexos más frecuentes, así como los cuerpos extraños (Peña y Leiva, 2012).

2.6.2.1.1.1 Úlceras corneales superficiales.

Las úlceras corneales superficiales son muy frecuentes en los perros (Imagen 8). Se clasifican en no complicadas, progresivas o refractarias. Las úlceras no complicadas son fluoresceína positivo y se presentan con blefaroespasmó asociado, la presencia de edema y vasos es variable y se asocia al tiempo de evolución.

Estas úlceras podrían curarse sin recibir atención veterinaria (Gilger, 2007; Maggs, 2008c; Peña y Leiva, 2012).

La aplicación de antibióticos de amplio espectro tales como la combinación de neomicina, polimixina B y bacitracina o el ácido fusídico pueden aplicarse tres veces al día para prevenir las infecciones bacterianas secundarias. La atropina (1%) se aplica de una a dos veces al día para controlar el espasmo del músculo ciliar del iris y el malestar asociado a la uveítis secundaria. Si los mecanismos de cicatrización de la córnea funcionan adecuadamente, y se ha localizado y eliminado la causa, la úlceras superficiales no complicadas deberían estar cicatrizadas en 72 horas. Si no lo están, hay que repetir la exploración oftalmológica para detectar los factores asociados y considerarlas úlceras complicadas (progresiva o refractaria) (Miller, 2001; Peña y Leiva, 2012).

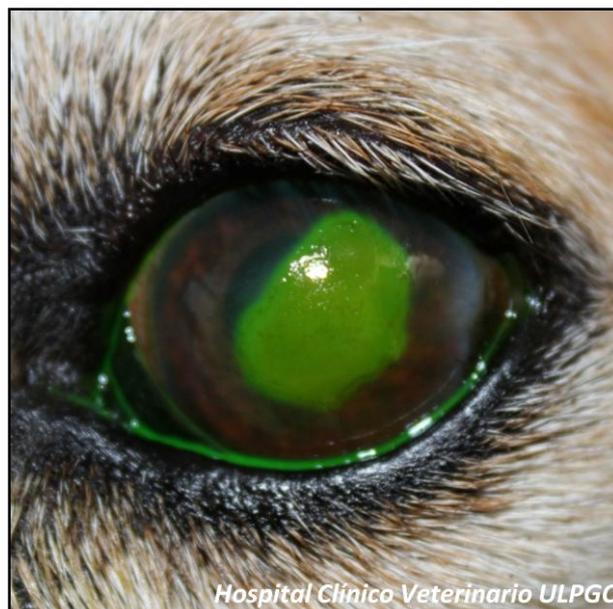


Imagen 8: úlcera corneal superficial.

2.6.2.1.1.2 Úlceras indolentes.

Las úlceras indolentes son erosiones epiteliales crónicas que los normales procesos de cicatrización no son capaces de resolver y que se caracterizan por poseer en el perímetro de la úlcera un labio de epitelio corneal no adherido (Imagen 9). Muchos nombres se han utilizados para describir esta condición: úlcera del Boxer, úlcera tórpida, úlcera recurrente, úlcera corneal refractaria y úlcera corneal idiopática y persistente (Maggs, 2008c).

La compleja etiopatogenia de las úlceras indolentes se ha investigado utilizando microscopía óptica, microscopía electrónica e inmunohistoquímica. Estos estudios describen la presencia de una membrana basal mal definida con zonas de discontinuidad en correspondencia de las superficies estromales no recubiertas por epitelio. El epitelio adyacente al defecto presenta un espesor variable, pierde la normal arquitectura epitelial y aparece pobremente unido al estroma corneal subyacente que presenta una zona superficial hialinizada y que probablemente es una barrera para la restauración de los normales complejos de adhesión entre epitelio y estroma. La presencia de fibronectina en la superficie de la erosión, indica la instauración de un normal proceso de cicatrización que, sin embargo, se retrasa por la falta de los complejos de adhesión.

Existe la hipótesis que las alteraciones de la membrana basal podrían estar relacionadas con la disminución de las metaloproteasas tipo 9 de la lágrima (MMP-9), sin embargo los niveles de MMP en las lágrimas de los perros con úlcera indolente son similares a los niveles de MMP en los perros que sufren cualquier tipo de defecto epitelial crónico.

Se ha observado que las alteraciones de la membrana basal en la especie canina no pueden compararse a la distrofia de la membrana basal descrita en medicina humana (Gelatt y Samuelson, 1982; Nishida *et al.*, 1983; Zieske *et al.*, 1987; Kirschner, 1990; Bentley *et al.*, 2002; Marfurt *et al.*, 2001; Bentley, 2005).

Las úlceras indolentes suelen afectar a perros de mediana edad (8-9 años) y son superficiales, no infectadas, poco vascularizadas y con signos de dolor que tienden a desaparecer. El borde epitelial que rodea la zona de la herida a menudo produce un patrón de tinción de fluoresceína característico, en forma de halo, ya que la tinción se introduce por debajo del epitelio y se observa a través del mismo. Los perros de raza Boxer son particularmente propensos a padecer úlceras indolentes (Maggs, 2008c).

La naturaleza refractaria y el potencial de recurrencia que caracteriza este tipo de úlceras puede ser frustrante para los dueño, por lo tanto, la comunicación con el cliente es esencial durante el proceso de tratamiento (Moore, 2003).

Para obtener un buen resultado es fundamental eliminar el epitelio redundante. Se pueden utilizar métodos mecánicos, químicos o queratectomía superficial. El **desbridamiento simple** sigue siendo hoy en día, la técnica más empleada, facilitando la cicatrización en un 63% de los casos (Peña y Leiva, 2012). Después de aplicar una gota de anestésico tópico, el defecto corneal se desbrida con una punta de algodón para eliminar el epitelio anormal y los residuos de la superficie del estroma. Hay que actuar de manera agresiva y desbridar el epitelio hasta por lo menos 1-2 mm alrededor del margen de la herida (Moore, 2003).

Cuando éste método no funciona, pueden emplearse la **queratotomía puntata** o la **queratotomía en rejilla** (Imagen 10). Mediante estas técnicas se persigue alterar la membrana basal y el estroma superficial para favorecer la adherencia del epitelio (Peña y Leiva, 2012).

Los dos procedimientos actúan a través del mismo mecanismo. Aumentan la concentración extracelular de proteínas tales como el colágeno IV, la laminina y la fibronectina.

Después de la aplicación de anestesia tópica y después de desbridar el epitelio suelto, se hacen varios pequeños pinchazos a 0,5-1 mm entre sí a través de la superficie del estroma expuesto (queratotomía puntata) con una aguja de 25 gauge o se dibujan pequeñas líneas que se entrecruzan entre ellas y que se extienden desde el epitelio sano hasta el defecto epitelial (queratotomía en rejilla) (Bentley, 2005). Las tasas de éxito de estas dos técnicas son de aproximadamente un 85%. Su principal inconveniente es que deben realizarse con métodos de magnificación y requieren cierta experiencia para evitar dejar una cuadrícula de fibrosis que opacifique la córnea (Peña y Leiva, 2012). El método más novedoso que se aplica desde hace aproximadamente 3 años es el **desbridamiento/queratectomía superficial mediante el Diamond Burr**. Esta técnica permite que el 99% aproximadamente de las úlceras cicatricen con muy poca o sin fibrosis asociada.

Todos estos sistemas de desbridamiento suelen repetirse a los 7-14 días y el número de queratotomías que hay que efectuar para conseguir la cicatrización epitelial varía según la técnica y según el paciente, sin embargo, parece ser menor en el Diamond Burr que en la queratotomía en rejilla o puntada (Peña y Leiva, 2012).

En los casos en los que la úlcera se cronifica y no cicatriza por ninguno de estos métodos, o si el cliente quiere acortar el proceso, puede realizarse una **queratectomía superficial** bajo microscopio quirúrgico. Este procedimiento, a diferencia de los descritos anteriormente a menudo no se recomienda como terapia inicial debido a los riesgos inherentes a la anestesia general, su mayor coste y al riesgo de dejar abundante tejido cicatricial en la córnea.

Después de efectuar una de estas técnicas, se pueden utilizar varios procedimientos para proteger la superficie corneal, disminuir la molestia y favorecen la cicatrización epitelial (lentes de contacto, adhesivos de cianoacrilato, tarsorrafia temporal, colgajo del tercer párpado) (Moore, 2003).

En cuanto a los tratamientos químicos, los más utilizados son la povidona yodada, los sales de azufre, el fenol saturado y el ácido tricloroacético, sin embargo, no se ha demostrado científicamente que estos disminuyan el tiempo de cicatrización con respecto al uso de métodos mecánicos (Peña y Leiva, 2012).

El tratamiento médico tópico consiste en administrar antibiótico de amplio espectro (triple antibiótico o ácido fusídico), o a base tetraciclinas. Éstas últimas han demostrado favorecer la adhesión del epitelio. Si hay dolor, se administra alguna sustancia ciclopléjica 1-2 veces/día.

A su vez, se han descrito otros fármacos potencialmente útiles en el tratamiento de las úlceras indolentes, tales como fibronectina, aprotinina, polisulfato glicosaminoglicanos, sustancia P, factor de crecimiento epidérmico y suero autólogo. Sin embargo la falta de ensayos clínicos controlados y randomizados dificulta la evaluación de la eficacia de estos compuestos. Además muchos de los estudios efectuados incluyen el desbridamiento y es complicado saber si es el desbridamiento del epitelio o el tratamiento médico que lleva a la curación de las úlceras (Moore, 2003; Bentley, 2005; Peña y Leiva, 2012).

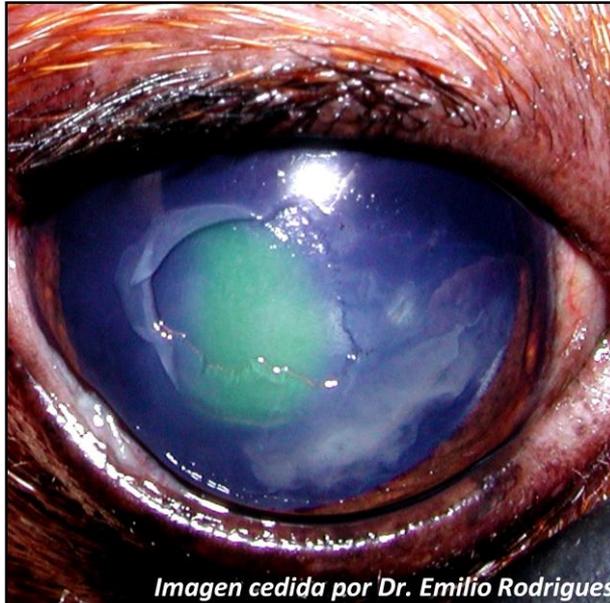


Imagen cedida por Dr. Emilio Rodrigues.

Imagen 9: *úlceras indolente.*



Imagen cedida por Dr. Emilio Rodrigues.

Imagen 10: *queratotomía en rejilla.*

2.6.2.1.1.3 Úlceras corneales estromales y colagenasas (melting).

Las úlceras corneales con pérdida de tejido estromal (úlceras profundas) (Imagen 11-12) cursan con blefaroespasma, edema, neovascularización y uveítis severa, puede haber cierto grado de infiltrado celular y deben considerarse úlceras infectadas (Peña y Leiva, 2012). La mayoría de las veces el diagnóstico de úlceras estromales puede hacerse observando la superficie corneal con una fuente de luz focal sin utilizar fluoresceína. Es importante hacer un raspado corneal para realizar un estudio citológico y un cultivo con antibiograma con el fin de identificar los agentes infecciosos.

Las úlceras estromales se clasifican en progresiva y no progresiva. Las úlceras no progresivas pueden tratarse de manera similar a las úlceras corneales superficiales, siempre y cuando la integridad de la córnea no se vea amenazada y la profundidad de la úlcera no sobrepase la mitad del espesor corneal. El tratamiento debe ser elegido en relación a los resultados del antibiograma.

Las úlceras profundas que aumentan en amplitud y profundidad (más del 50% del espesor estromal) y que no responden a los tratamientos médicos se consideran úlceras progresivas y deben ser tratada quirúrgicamente (Gilger, 2007).

En algunos casos, en las úlceras estromales progresivas, se instaura un proceso agudo de lisis del colágeno y de la sustancia extracelular debida al aumento de la actividad de las enzimas proteasas (ver cap. 2.5), el estroma se degrada y pierde rigidez, la córnea aparece gelatinosa y de color gris (Vanore *et al.*, 2007).

Este proceso tiene diferentes nombres: Úlcera colagenasa, Queratomalacia, Melting (Imagen 13-14).

Para contrarrestar el proceso de lisis corneal y evitar la perforación corneal se instaura un tratamiento antibiótico tópico intensivo (cada 1-2 h) y se utilizan productos que tienen acción contra los gérmenes Gram - y *Pseudomona sp.* como la tobramicina, el ciprofloxacino o el moxifloxacino (Gilger, 2007).

Además de la terapia antibiótica es frecuente el uso de productos que inhiben la acción de las proteasas (Tabla n.1).

Producto	Acción	Mecanismo
Suero: α2-macroglobulina Inhibidor de proteasa α-1	MMPs Serín proteasas	Unión a las proteasas.
Tetraciclinas: Doxiciclina Oxitetraciclina	MMPs	Quelante del Ca y del Zn.
N-acetilcisteína (NAC) 5-10%	MMPs	Quelante del Ca y del Zn.
EDTA	MMPs	Quelante del Ca y del Zn.
Sintéticos: Galardin [®] (Ilomostat).	MMPs	Quelante del Ca y del Zn.

Tabla 1: *Productos Antiproteasas.*

El **suero** contiene inhibidores de las metaloproteasas de matriz (MMPs) tales como α2-macroglobulina y el inhibidor de las proteasas α1 que se unen tenazmente a las MMPs e impiden su acción enzimática. Se utiliza por vía tópica y se prepara a partir de la sangre entera del mismo animal (suero autólogo) o de otros animales de la misma especie (suero homólogo) utilizando tubos estériles sin anticoagulante, con separador de suero (gel o gránulos) y sin acelerante de la coagulación, la sangre se centrifuga (la fuerza y los tiempos de centrifugado varían según los diferentes protocolos) y el suero se utiliza puro o diluido con solución salina.

Las **tetraciclinas** inhiben la actividad de las MMPs independiente de sus propiedades antimicrobianas y actúan de la misma manera que la **N-acetilcisteína (NAC)**, el **EDTA** y los **productos sintéticos** (GalardinTM (Ilomostat), se unen a los cationes del zinc y del calcio que son esenciales para la acción de las MMPs, formando un complejo de unión con estas enzimas, lo que resulta en una actividad enzimática reducida (Slansky *et al.*, 1970; Poon *et al.*, 2001; Haffner *et al.*, 2003; Ollivier *et al.*, 2003; Couture *et al.*, 2006).

Aunque las úlceras colagenasas suelen responder al tratamiento médico, la disolución del estroma es posible, en estos casos es necesario un tratamiento quirúrgico para evitar la perforación de la córnea.



Imagen 11-12: úlcera corneal profunda.



Imagen 13-14: melting corneal.

2.6.2.1.1.4 Descemetocèle y perforación corneal.

En las úlceras en las que el estroma corneal ha sido destruido por completo, la membrana de Descemet queda expuesta (Imagen 15-16). En estos casos la fluoresceína tiñe solo la periferia sin teñir el lecho de la úlcera. En los cachorros la Descemet es más delgada y elástica, de manera que protruye en el centro del defecto dando aspecto de bulla corneal. Los descemetocèles suelen ocurrir en caso de úlcera profunda progresiva o por traumatismo (Imagen 17). Cuando la membrana de Descemet se rompe, el humor acuoso fluye al exterior y la cámara anterior se colapsa, si el iris se desplaza anteriormente (prolapso de iris) y cubre el defecto corneal la cámara anterior puede

mantener cierta profundidad (Imagen 18). Debido a la fragilidad de la Descemet y al alto riesgo de que se desarrolle una infección intraocular por perforación, el tratamiento de este tipo de úlceras es de tipo quirúrgico (Gilger, 2007; Peña y Leiva, 2012).

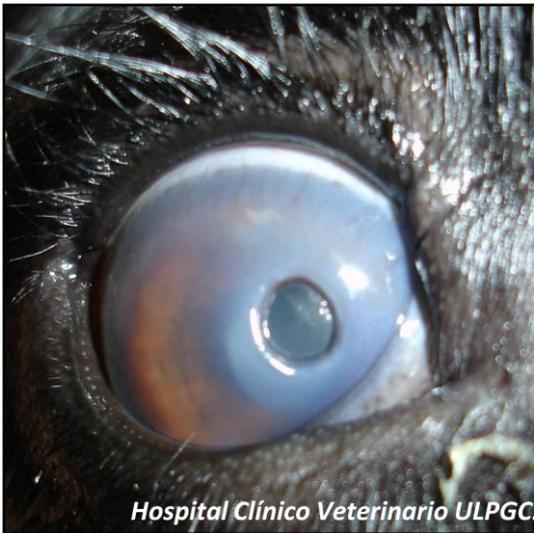


Imagen 15-16: descemetocel.



Imagen 17: perforación por cuerpo extraño.



Imagen 18: prolapso de iris.

2.6.2.1.1.5 TRATAMIENTOS QUIRÚRGICOS DE LAS ÚLCERAS CORNEALES

2.6.2.1.1.5.1 Reparación primaria.

La reparación primaria de las úlceras estromales se utiliza en caso de lesiones pequeñas (diámetro < 3mm) y en aquellas córneas que mantienen un estroma corneal sano, sin signos de colagenolisis.

Después de haber eliminado todo los restos de tejido necrótico de la superficie corneal, el defecto se sutura con un patrón simple interrumpido utilizando una sutura absorbible de poliglactina 910 (7-0, 8-0). La cicatrización de la lesión debe completarse en 7-10 días, si pasado ese tiempo la córnea no cicatriza o hay una dehiscencia de la sutura se deben utilizar otras técnicas quirúrgicas que proporcionan soporte mecánico a la córnea (injerto conjuntival, transposición corneoescleral) (Gelatt *et al.*, 2011).

2.6.2.1.1.5.2 Colgajo del tercer párpado.

El colgajo del tercer párpado es una técnica de “vendaje fisiológico” que reduce la desecación y la irritación de la córnea por la fricción de los párpados superior e inferior (Imagen 19-20). Se utiliza en caso de úlcera superficial persistente, queratitis neurogénica, queratoconjuntivitis seca aguda y como soporte mecánico después de efectuar un injerto conjuntival o una queratectomía superficial.

El tercer párpado es suturado al párpado superior de manera que recubra toda la córnea. Se utiliza una sutura de material no absorbible 4/0. Se atraviesa la piel y la conjuntiva del párpado superior (de fuera a dentro), lo más caudal posible, para luego dar un punto en U en la cara exterior de la tercer párpado, rodeando el tallo superior de la T del cartílago de la membrana nictitante y sin penetrarla por completo, ya que al ser así la sutura rozaría contra la córnea, finalmente se pasa la aguja de nuevo a través del párpado superior (de dentro hacia fuera) y se anudan los dos cabos desplazando la membrana nictitante dorsalmente. Para evitar que los puntos se introduzcan en la piel del párpado se puede interponer entre estos un tubo de silicona o un botón. El colgajo se deja in situ de 10 días a 3 semanas. Las ventajas de esta técnica son que no se necesita magnificación y es fácil y rápida de hacer, las desventajas son que no proporciona ningún aporte sanguíneo y de colágeno a la córnea, constituye un obstáculo a la penetración de los fármacos y no permite controlar la evolución, o más importante, el empeoramiento de la úlcera (Maggs, 2008c; Gelatt, *et al.*, 2011).

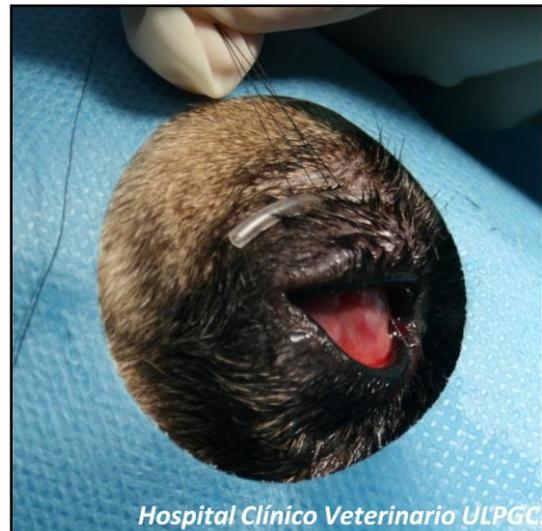


Imagen 19-20: colgajo del tercer párpado.

2.6.2.1.1.5.3 Injertos conjuntivales.

Los injertos o colgajos conjuntivales, a diferencia de otras técnicas quirúrgicas, proporcionan un soporte mecánico a la córnea y ayudan la regeneración de nuevo tejido. El injerto conjuntival aporta suero y los leucocitos, los anticuerpos, la α 2-macroglobulina y los factores de crecimiento son inmediatamente integrados en el lecho de la úlcera.

Existen diferentes tipos de injertos conjuntivales: injerto libre o en isla, injerto a 360 grados o completo, injerto a 180 grados, injerto en puente, injerto pediculado o rotacional (Imagen 21).

El injerto pediculado o rotacional es el más utilizado porque cubre fácilmente los defectos en el centro de la córnea, deja pequeñas cicatrices, permite la exploración del segmento anterior y no constituye una barrera a la penetración de los fármacos a la cámara anterior.

Para efectuar un **injerto pediculado**, la disección de la conjuntiva bulbar se hace generalmente por el lado temporal. Debemos obtener una tira conjuntival de longitud y anchura suficiente para llegar hasta el defecto corneal y ser capaz de recubrirlo. El injerto debe ser fino y móvil. Antes de suturarlo a la córnea, el epitelio corneal se desbrida con cuidado para eliminar los restos de tejido necrótico y asegurar la unión entre el tejido subconjuntival y el estroma corneal. El material desbridado puede enviarse para su estudio citológico y microbiológico. Para suturar el injerto a la córnea se utiliza un

patrón simple discontinuo de sutura absorbible (7-0,8-0). El primer punto se coloca en el extremo del injerto y el resto por los lados, la sutura debe quedar localizada aproximadamente en los tres cuartos del grosor corneal sin penetrar en la cámara anterior. No es esencial suturar la herida de la conjuntiva bulbar, sin embargo ayuda a disminuir el dolor y el riesgo de infecciones en el postoperatorio. A las 6-8 semanas de la intervención la base del injerto se secciona para interrumpir el aporte vascular. El tratamiento postoperatorio inmediato consiste en la administración de antibióticos de amplio espectro (tópico y sistémico) y de un fármaco midriático-ciclopléjico (atropina 1%). A los 7-8 días de la intervención se pueden administrar por vía tópica corticosteroides o ciclosporina (2%) para disminuir la cicatrización y la vascularización corneal (Maggs, 2008c; Gelatt, *et al.*, 2011).



Imagen 21: *injerto conjuntival pediculado.*

2.6.2.1.1.5.4 **Transposición corneoescleral.**

La transposición corneoescleral es un tipo de injerto autógeno que utiliza un pedículo de córnea y de esclerótica que se desliza para reparar defectos corneales centrales o úlceras perforadas, solo en caso de que haya suficiente tejido corneal sano entre la periférica de la lesión y el limbo esclerocorneal (Imagen 22). En general, la distancia desde el borde periférico de la lesión al limbo

corneal debe ser al menos 1 mm más larga que el diámetro de la propia lesión. El epitelio corneal se desbrida con cuidado para eliminar los restos de tejido necrótico y la técnica consiste en efectuar dos incisiones divergentes (tres cuartos del espesor corneal) desde las periferias de la lesión hasta la esclera, atravesando el limbo. Empezando de la periferia de la úlcera se disecciona una solapa de tejido que abarca córnea, limbo y esclera y que se desplazará hacia la lesión para recubrirla por completo. Si la úlcera es perforada, la infiltración de una sustancia viscoelastica en la cámara anterior ayuda a efectuar las incisiones y a suturar el pedículo a la córnea. El injerto se sutura con un patrón simple interrumpido utilizando una sutura de poliglactina 910 o nylon (8-0,10-0), sin superar los tres cuartos del grosor corneal. El injerto deslizante corneoescleral se queda bien adherido a la córnea y no debe ser recortado como se hace normalmente con los colgajos conjuntivales. El manejo postoperatorio de la transposición córneoesclearal es similar al que se emplea en los colgajos conjuntivales (Gilger, 2001).



Imagen cedida por Dr. Gustavo García.

Imagen 22: transposición corneoescleral.

2.6.2.1.1.5.5 Trasplante de córnea.

La queratoplastia tectónica de córnea se realiza utilizando tejido de la córnea fresca o congelada, está indicada para el tratamiento de los descemetoceltes y de las perforaciones (Imagen 23). El tejido corneal fresco se utiliza poco tiempo después de la eutanasia del animal donante y antes de emplearlo se lava con una solución antibiótica. En caso de que el tejido sea almacenado para ser usado posteriormente (máximo 10 meses), se coloca en un contenedor estéril con solución oftálmica de triple antibiótico y se conserva en un congelador estándar a -20 °C. Los injertos corneales se colocan sobre la superficie corneal del animal receptor y se recortan para ajustarlos al tamaño de la lesión y se suturan a la córnea con un patrón simple interrumpido utilizando una sutura de nylon (8-0, 10-0). Los puntos son retirados 2 o 3 semanas después de la intervención. El manejo postoperatorio del trasplante de córnea es similar al que se emplea en los colgajos conjuntivales, sin embargo, se continúa durante 2 o 3 meses post-cirugía (Gelatt *et al.*, 2011).



Imagen 23: queratoplastia tectónica.

2.6.2.1.1.5.6 Membranas Biológicas y Materiales Sintéticos.

En los últimos años se ha producido un gran avance en los conocimientos de la fisiopatología y terapéutica de la superficie ocular y ello ha permitido estudiar nuevos materiales, tanto biológicos como sintéticos, que hoy en día se utilizan en el tratamiento de las enfermedades de la córnea y de la esclera con buenos resultados:

- **Peritoneo** (Garcia *et al.*, 1996).
- **Membrana amniótica** (Barros *et al.*, 1995; Barros *et al.*, 2005; Sampaio *et al.*, 2006).
- **Pericardio** (Barros *et al.*, 1997).
- **Cápsula renal equina** (Andrade *et al.*, 1999).
- **Túnica vaginal alógena** (Galera *et al.*, 2000) .
- **Escama de sardina** (Laus *et al.*, 2000).
- **Submucosa de intestino delgado de suino** (Lewin, 1999; Featherstone *et al.*, 2001; Vanore *et al.*, 2007).
- **Membrana de celulosa** (Macedo *et al.*, 2010).
- **Etil-cianoacrilato, Octil-cianoacrilato, N-butil cianoacrilato** (Bromberg, 2002; Barbosa *et al.*, 2009).

Entre estos, la **membrana amniótica** (Imagen 24-25) y la **submucosa de intestino delgado de suino** (Imagen 26) son los más utilizados.

La **membrana amniótica** contiene factores de crecimiento, factores anti-angiogénicos, citoquinas (IL-1 e IL-10) e inhibidores de las metaloproteasas. Su membrana basal favorece la migración, la adhesión y la diferenciación de las células basales de la córnea. Mantiene sus propiedades después de ser congelada.

En los perros se utiliza para reparar defectos corneales de espesor parcial y total.

La preparación de las membranas debe hacerse de manera estéril. Se obtienen por cesárea y el amnios se separa del corion mediante disección roma, para luego almacenarse a -80°C en una

solución de glicerina 98%, antibiótico y antifúngico. Antes de ser utilizadas se descongelan a temperatura ambiente y se lavan con solución salina estéril.

Las membranas se suturan a la córnea con un patrón simple interrumpido utilizando una sutura absorbible (7-0,8-0) (Barros *et al.*, 2005; Gelatt *et al.*, 2011).

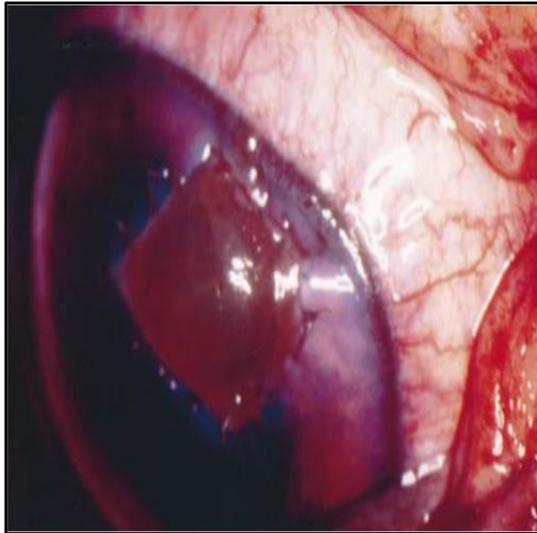


Imagen 24: membrana amniótica.

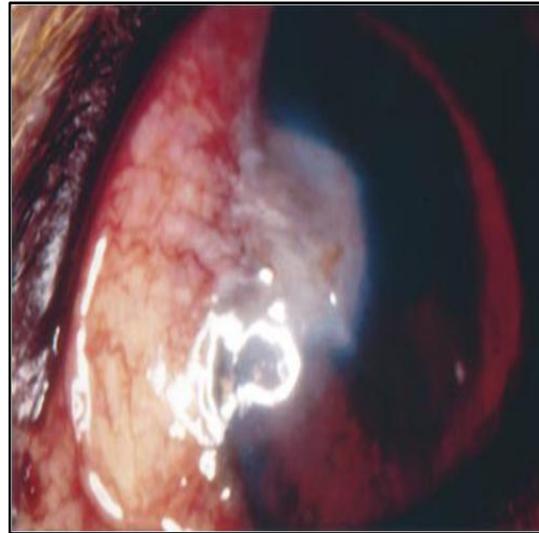


Imagen 25: membrana amniótica cicatrizada.

Barros et al. Vet. Ophthalmol., v. 1, n.2-3, p.119–123, 1998.

La **submucosa de intestino delgado de suino (SIS)** es un biomaterial que se obtiene del yeyuno del suino, está compuesto por tres capas: túnica muscular mucosa, túnica submucosa y túnica mucosa. Se prepara con una combinación de métodos físicos y químicos que se utilizan para dejar sólo una matriz extracelular acelular que actúa como soporte mecánico para los procesos de cicatrización y que además asume las características microscópicas y las propiedades funcionales del tejido en el que se injerta. Está indicada en el tratamiento de las enfermedades de la superficie ocular en las que se quiere preservar la transparencia corneal ya que la SIS es translúcida y deja pequeños restos de cicatrización, además es un tejido poroso y no representa un obstáculo a la absorción de los medicamentos administrados por vía tópica. Al igual que la membrana amniótica se sutura a la córnea con un patrón simple interrumpido utilizando una sutura absorbible (7-0,8-0) (Featherstone *et al.* 2001).

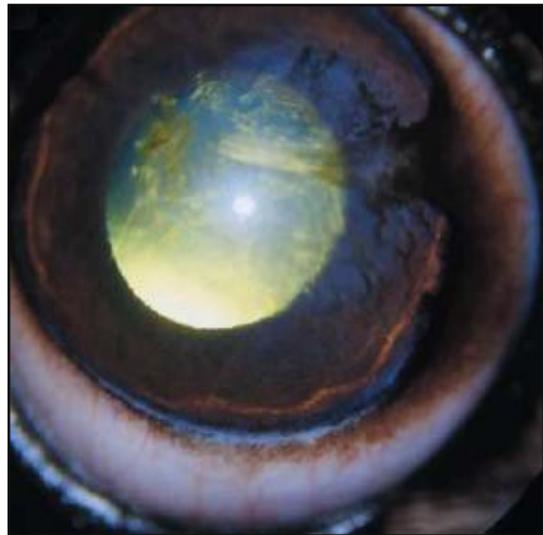


Imagen 26-27-28-29: *submucosa de intestino delgado de suino.*

Vanore, M. et al. Vet. Ophthalm., v.10, n.2, p.93-99, 2007.

2.6.2.1.2 QUERATITIS NO ULCERATIVAS

2.6.2.1.2.1 Queratitis pigmentaria.

La queratitis pigmentaria (PK) es secundaria a una irritación crónica corneal (Imagen 30). Las causas más comunes de PK son la presencia de distiquiasis, triquiasis, triquiasis caruncular medial, entropion, ectropion y macrofisura palpebral típicas de las raza braquicéfalas (Gilger, 2007). La aparición del pigmento en la córnea se asocia a neovascularización y se debe a la proliferación y a la migración de los melanocitos limbares hacia el centro de la córnea (Bellhorn y Henkind, 1966; Henkind y Jay, 1966; Maggs, 2008c; Featherstone y Holt, 2011).

La melanina se deposita en el epitelio corneal y en algunos casos en el estroma superficial (Bellhorn y Henkind, 1966; McCracken y Klintworth, 1976; Featherstone y Holt, 2011).

El objetivo del tratamiento es preservar la transparencia corneal eliminando la causa irritativa y contrarrestando la progresión del pigmento. En las razas braquicéfalas una combinación de procedimientos quirúrgicos que incluye la eliminación de la triquiasis caruncular medial, la corrección del entropion medial del párpado inferior y la cantoplastia medial o lateral, suele impedir que la enfermedad progrese (Gilger, 2007). La eliminación quirúrgica, la crioterapia, la radioterapia y la aplicación de lentes son tratamientos empleados en caso de pigmentación corneal aunque el índice de éxito de estos métodos no está claro (Holmberg *et al.*, 1986; Gilger, 2007; Allgoewer y Hoecht 2010; Denk *et al.*, 2011).

La terapia médica con el empleo de fármacos inmunosupresores (Corticosteroides, Ciclosporina A, Tacrolimus, Pimecrolimus) también es muy utilizada. La efectividad de estos fármacos es todavía motivo de discusión, aunque en algunos estudios se han obtenido resultados positivos en el tratamiento de las patologías inflamatorias de la córnea (QSC; QCS) en las que aparece pigmentación corneal (Williams, 1995, Gilger y Allen, 1998, Berdoulay *et al.*, 2005, Nell *et al.*, 2005, Gilger, 2007, Balicki y Trbolova, 2010).

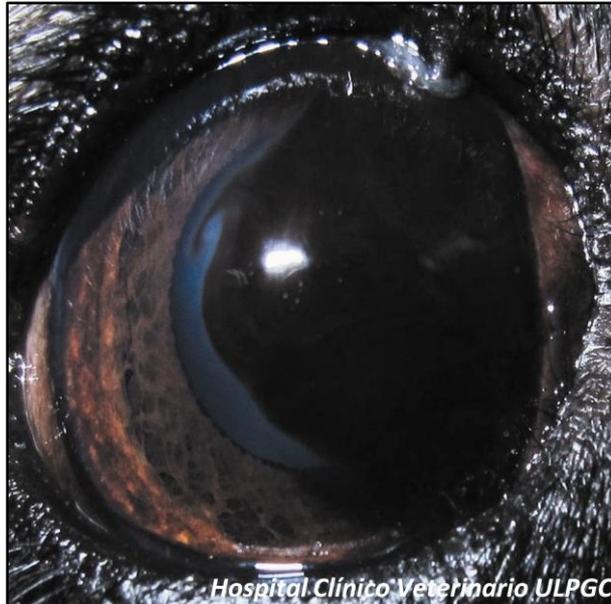


Imagen 30: *queratitis pigmentaria.*

2.6.2.1.2.2 **Queratitis neurogénica.**

La queratitis neurogénica es un término que se utiliza para definir dos tipos de trastornos neurológicos: la queratitis neurotrófica debida a la pérdida de la innervación sensitiva corneal por disfunción del nervio trigémino y la queratitis neuroparalítica debida a la pérdida de la innervación motora palpebral por disfunción del nervio facial (Maggs, 2008c).

La causa más frecuente de **queratitis neurotrófica** en la especie humana, es la infección por herpes virus (simple y zoster) no descrita en animales. Otras causas son los daños del nervio trigémino asociados a traumatismos o a cirugías de la órbita y de la cabeza, aneurismas, o enfermedades neurológicas intracraneales. La queratitis neurotrófica cursa con: desecación de la superficie de la córnea debido a una disminución de la secreción lagrimal, pérdida de la sensibilidad corneal que conduce a una disminución del reflejos del parpadeo, cambios en el metabolismo de las células epiteliales y pérdida de la acción trófica de las fibras nerviosas corneales sobre las células. Este conjunto de componentes hace que las células epiteliales de la superficie ocular se hinchen, pierdan sus microvellosidades y se mueran a un ritmo acelerado. Además, las capas de células aladas y basales pierden los tonofilamentos y las interdigitaciones de la membrana, disminuyen la actividad mitótica, las reservas de glucógeno y las tasas de consumo de oxígeno aumentando la permeabilidad epitelial. Estos cambios producen un defecto de adhesión de las células epiteliales y en la superficie

de la córnea comienzan a aparecer numerosas lesiones positivas a la prueba de fluoresceína. El estroma y del endotelio no sufren anomalías (Davis y Dohlman, 2001; Müller *et al.*, 2003; Gilger, 2007).

En la **queratitis neuroparalítica** se produce un parpadeo inadecuado, una falta de distribución de la película lagrimal precorneal y una falta de protección de la superficie corneal y conjuntival frente a la fricción y la exposición.

Debido a la posición anatómica del nervio facial, la queratitis neuroparalítica suele asociarse a otitis crónicas o a intervenciones quirúrgicas (Maggs, 2008c).

En las etapas iniciales de ambas enfermedades se produce degeneración epitelial y edema estromal. Mientras que en estadios más avanzados hay desecación, vascularización, opacificación y ulceración corneal (Gilger, 2007).

Una historia clínica precisa y un examen neurológico completo, incluyendo la función de los nervios craneales, junto a la evaluación de la sensibilidad corneal y de la función lagrimal, son herramientas esenciales para efectuar un adecuado y rápido diagnóstico de queratitis neurogénica (Bonini *et al.*, 2003).

El tratamiento suele ser sintomático y consiste en la tarsorrafia temporal y en la administración de lágrimas artificiales y antibióticos (Gilger, 2007).

En caso de queratitis neurotrófica puede ser beneficiosa la administración tópica del factor de crecimiento nervioso (NGF) (Bonini *et al.*, 2003). Si la respuesta a la terapia no es satisfactoria es necesario efectuar un tarsorrafia permanente o una enucleación (Gilger, 2007).

2.6.2.1.2.3 Queratitis superficial crónica (QSC).

La queratitis superficial crónica (QSC), también llamada Pannus o Síndrome de Überreiter, es una patología inflamatoria no ulcerativa que no causa dolor y que afecta al estroma corneal superficial (Williams, 2005).

Se puede presentar en cualquier raza, aunque se observa una predilección especial por las razas Pastor Alemán y Greyhound (Maggs, 2008c).

Aparece como una lesión subepitelial de color rosado, vascularizada y pigmentada (Imagen 31). Empieza con mayor frecuencia en el cuadrante lateral de la córnea aunque puede originarse en el

cuadrante medial, inferior y superior. Inicialmente las lesiones pueden ser unilaterales aunque en el 93% de los casos es un patología bilateral (Imagen 32) (Andrew, 2008).

El tejido de granulación forma placas con bordes elevados, rodeadas de un halo de células inflamatorias y edema. En algunos perros estas placas son autolimitantes, mientras que en otros son progresivas y si no se tratan pueden recubrir toda la córnea.

Diferentes estudios han descrito las características histopatológicas de la QSC. Williams (1999), demostró que los linfocitos que expresan CD4 son las células predominantes en los cortes histológicos, reforzando la hipótesis de una etiología autoinmune.

Como ocurre en otras patologías inmunomediadas, la QSC está relacionada con diferentes factores de tipo genético, hormonal y ambiental (Chavkin *et al.*, 1994).

Está ampliamente aceptado que la altitud aumenta el riesgo de desarrollar QSC. En un estudio del año 1994, la probabilidad de que se diagnosticara QSC fue 7,75 veces mayor en los perros que vivían a una altitud superior a los 2.137m. y en otro estudio, más grande, el 95,3% de los animales afectados vivían a más de 1.370 m sobre el nivel del mar. Por lo tanto, se cree que la exposición ultravioleta (UV) participa en la patogenia de la enfermedad. Es difícil explicar la relación que existe entre la QSC, la mayor altitud y el consecuente aumento de la exposición a la luz UV. Se sabe que las fuentes con distintos niveles de rayos UVA y UVB tienen efectos diferentes sobre la modulación de las moléculas inmunoregulatoras como la interleuquina-6, el factor de necrosis tumoral alfa y el interferón gamma (Andrew, 2008). La QSC es un trastorno corneal crónico, progresivo que carece de curación. El objetivo es lograr el control de las lesiones. El tratamiento debe mantenerse de por vida y consiste en la aplicación tópica de colirios de acetato de prednisolona al 1% o de dexametasona al 0,1 % de 2 o 4 veces al día, también se utilizan inmunosupresores como la ciclosporina 0,2-2% o el tacrolimus al 0.02% (Maggs, 2008c; Balicki y Trbolova 2010).

En los casos que no responden a las terapias tópicas, algunos autores utilizan tratamientos más invasivos, como la queratotomía superficial, la radiación con estroncio-90 o con rayos X, la criocirugía, la transposición corneoescleral y las lentes de contactos (Andrew, 2008; Allgoewer y Hoecht, 2010; Denk *et al.*, 2011).



Imagen 31-32: *queratitis superficial crónica.*

2.6.2.1.2.4 **Queratopatía de Florida.**

Se trata de una patología que afecta a los perros y a los gatos que viven en regiones de clima tropical o subtropical. Cursa con un cuadro de opacidad corneal multifocal de diferentes tamaños y de color grisáceo-blanquecino. No tiene carácter inflamatorio, no causa dolor y es autolimitante.

Los focos de opacificación corneal se deben a la formación de numerosos gránulos de sustancia lipídica en la lámina basal del endotelio.

La etiología de la queratopatía de Florida es desconocida, no se ha demostrado la presencia de organismos patógenos y se cree que es el resultado de una estimulación física ambiental (ej: exposición ultravioleta).

No responde a ninguna opción terapéutica (Gilger, 2007; Maggs, 2008c).

2.6.2.1.2.5 **Abscesos estromales.**

Los abscesos estromales se deben a la acumulación de células inflamatorias en el estroma corneal. Son más frecuentes en los caballos que en los perros y se caracterizan por la formación de opacidad corneal de color blanco-amarillento, con signos de uveítis importante, la vascularización corneal es variable. El absceso puede ser estéril o contaminado por agentes infecciosos (bacterias y hongos) que en la mayoría de los casos son difíciles de identificar debido a la dificultad de en la obtención de

muestras. La terapia consiste en la administración tópica de agentes antimicrobianos y atropina. Recientemente se han logrado resultados favorables con la administración sistémica de fluconazol que penetra la barrera hemato-ocular. El corretaje corneal o la queratectomía seguida de un colgajo conjuntival son tratamientos quirúrgicos muy efectivos en caso de absceso corneal (Gilger, 2007; Maggs, 2008c).

2.6.2.1.2.6 **Queratoconjuntivitis seca (QCS).**

La queratoconjuntivitis seca (QCS), también llamada “Ojo Seco”, es una patología crónica inflamatoria caracterizada por la falta de la fracción acuosa (trastorno cuantitativo) o por la inadecuada secreción de la porción lipídica (trastorno cualitativo) de la película lagrimal (Pinto Ribeiro *et al.*, 2008).

Los trastornos cualitativos son típicos de las razas braquicéfalas, en las que la lagofalmia (cierre incompleto de los párpados) y la carencia de lípidos aceleran la evaporación de las lágrimas (síndrome evaporativo) (Williams, 2008).

Los signos asociados a QCS son la congestión conjuntival, la descarga mucopurulenta, la neovascularización y la pigmentación corneal (Imagen 33-34). En los casos agudos se observan signos de dolor y ulceración (Sanchez *et al.*, 2007).

A nivel microscópico las células epiteliales tanto de la córnea como de la conjuntiva sufren metaplasia (forma irregular, núcleo picnótico, gránulos de pigmento intracitoplasmáticos) y están rodeadas por un infiltrado inflamatorio de neutrófilos, linfocitos y macrófagos (Balicki *et al.*, 2011).

Recientemente Sanchez y colaboradores (2007) observaron que las razas más afectadas por QCS son el English Cocker Spaniel (ECS), el Cavalier King Charles Spaniel (CKCS), el West Highland White Terrier (WHWT) y el Shih-tzu.

En el mismo trabajo se describieron dos patrones de QCS canina con diferencias significativas en términos de raza, sexo, edad y signos clínicos. El CKCS y el Shih Tzu parecen tener una forma crónica con hiperemia conjuntival, descarga ocular y menor incidencia de queratitis ulcerativa, que afecta más a los perros macho que las hembras. La edad media de inicio de los signos clínicos fue de cinco años y un mes en los perros de raza CKCS y de cinco años y seis meses en los perros de raza Shih Tzu. Sin embargo las razas ECS y WHWT parecen estar afectadas por una forma más aguda que tiene

una distribución bifásica con respecto a la edad (0 - 2 años y 4 – 6 años en el ECS; 0 - 2 años y 4 – 8 años en el WHWT), que afecta más a las hembras que a los machos (Sanchez *et al.*, 2007).

Diferentes autores apoyan la hipótesis de que QCS tiene una etiología inmunomediada basándose en el hecho de que los animales afectados presentan una abundante infiltración de linfocitos T en las glándulas lagrimales y una respuesta positiva a la terapia médica con inmunosupresores. Estas características también se observan en el síndrome de Sjögren de los seres humanos, una enfermedad sistémica autoinmune que cursa con QCS, xerostomía y linfadenitis plasmocítica.

También está descrito que los perros con QCS pueden tener algún tipo de enfermedad inmunitaria sistémica (lupus eritematoso sistémico, pénfigo foliáceo, artritis reumatoide) u otras patologías que tienen un posible componente inmunitario en sus etiologías (hipotiroidismo, diabetes mellitus, sarna demodécica, colitis ulcerativa, glomerulonefritis, hiperadrenocorticismo).

Sin embargo hasta el día de hoy no ha sido posible aclarar si los cambios inmunológicos observados en caso de QCS son la causa o la consecuencia de la inflamación ocular (Kaswan *et al.*, 1989; Williams, 2007; Williams, 2008).

Otras patologías que cursan con QCS son la hipoplasia acinar congénita (alacrimia congénita), el virus del moquillo (acción de virus en las células de la conjuntiva), la blefaroconjuntivitis crónica, la proptosis traumática del globo ocular, la leishmaniosis (parasitismo de los conductos glandulares) y la atrofia senil de la glándula lagrimal.

También la eliminación quirúrgica de la glándula del tercer párpado en caso de protrusión, conduce a una alteración cualitativa y cuantitativa de las lágrimas. Del mismo modo, un daño del nervio facial (VII par craneal) producido por ablación del conducto auditivo causa QCS neurogénica.

Algunos medicamentos inducen QCS que en muchos casos puede llegar a ser irreversibles. Las sulfonamidas, por ejemplo, pueden producir QCS por la acción de las células T frente a los haptenos generados por los metabolitos oxidativos de estos compuestos. La aplicación tópica de atropina al 1% y la administración del fármaco antiinflamatorio etodolaco también reducen la producción de lágrimas. Los procedimientos realizados con anestesia general que duran más de dos horas puede conducir a una disminución significativa de la producción de las lágrimas.

Recientemente, se ha observado que la ciclotocoagulación del cuerpo ciliar con láser para el tratamiento del glaucoma es una causa potencial de QCS (Pinto Ribeiro, 2008; Miller, 2008a).

El diagnóstico de QCS se logra evaluando la integridad de la superficie ocular, la producción y la calidad de la película lagrimal. Para medir la producción de lágrimas se utiliza el Test Lagrimal de Schirmer (TLS) que se realiza mediante la inserción de una especial tira de papel en el fondo del saco conjuntival durante un minuto, los resultados se evalúan en mm/min. Existen dos tipos de TLS, el tipo 1 (TLS-1) que mide la habilidad del ojo de producir secreción lagrimal refleja sumada a la secreción basal y el TLS tipo 2 (TLS-2) que estima sólo la secreción lagrimal basal. El TLS-1 se realiza sin aplicar ningún tipo de sustancia sobre la superficie ocular antes de colocar la tira de papel en el saco conjuntival. Los valores normales del TLS-1 son aproximadamente de 20 mm/min. Al contrario el TLS-2 se hace instilando una gota de anestésico tópico en la córnea antes de introducir la tira de papel en el saco conjuntival. Los valores normales del TLS-2 son de 4-5 mm/min.

Otra prueba utilizada para medir la producción de lágrimas es Test del Rojo de Fenol, que tiene el mismo principio que TLS y que se realiza utilizando una hebra de hilo de algodón impregnada de rojo de fenol. El hilo se deja in situ durante 15 segundos y los valores normales son de 30-38 mm/15 segundos.

En los animales con valores TLS-1 de 10 a 15 mm/min hay que sospechar QCS, y los que tienen un resultado inferior a 10 mm/min pueden considerarse enfermo de QCS.

Por otra parte, los trastornos cualitativos de las lágrimas se diagnostican instilando una gota de fluoresceína en la superficie ocular y observando con biomicroscopía (luz con filtro azul cobalto) el tiempo de ruptura lagrimal (Break Up Time, BUT) que en animales sanos es de 20 segundos o más (Pinto Ribeiro, 2008; Williams, 2008).

La aplicación de fármacos tópicos es la mejor opción de tratamiento para el control de la QCS.

El tratamiento médico consiste en la aplicación de lacrimomiméticos, estimulantes de la producción lagrimal, agentes antiinflamatorios (salvo en caso de queratitis ulcerativa), antibióticos y agentes mucolíticos.

Los fármacos humectantes son agentes que contienen sustancias hidratantes destinadas a sustituir una o más componentes de la película precorneal, deben seleccionarse en base a su naturaleza y se deben utilizar como adyuvante a la terapia estimulante de la producción lagrimal. Existen preparaciones que contienen alcohol polivinílico (consistencia acuosa), dextrano, metilcelulosa, condroitín sulfato, hialuronato sódico, vaselina, aceite mineral y lanolina (agentes viscosos). Es muy

frecuente probar diferentes compuestos en un mismo paciente antes de elegir el producto (Pinto Ribeiro, 2008; Miller, 2008a).

El estimulante de la producción lagrimal más utilizado es la Ciclosporina A (CsA), un inmunosupresor producido por dos especies de hongos (*Tolypocladium inflatum* y *Cylindrocarpon lucidum*). La CsA es el único fármaco aprobado para el tratamiento de la QCS en los seres humanos y en los animales. El mecanismo de acción no se conoce por completo aunque se sabe que actúa sobre un receptor de la superficie de los linfocitos aumentando la concentración de calcio intracelular que estimula la actividad fosfatasa de la calcineurina. La calcineurina, a su vez, se une a una inmunofilina específica (ciclofilina), que inhibe la producción de las interleucinas y del interferón gamma (IFN- γ) por parte de los linfocitos T. Entre las preparaciones disponibles se encuentra la pomada al 0.2% y las formulaciones preparadas al 1% o al 2% (Gilger y Allen, 1998; Pinto Ribeiro, 2008; Miller, 2008a).

Otro inmunomodulador utilizado en caso de QCS es el Tacrolimus (FK506 anteriormente) un antibiótico macrólido aislado de *Streptomyces Tsukubaensis* que tiene una acción parecida a la CsA y una potencia de 10 a 100 veces superior. El Tacrolimus al 0,02% por vía tópica aumenta la producción de lágrimas en los perros con QCS, por lo que es una alternativa prometedora a la CsA para el control de esta enfermedad (Kino *et al.*, 1987; Berdoulay *et al.*, 2005).

En el campo experimental el Pimecrolimus, un derivado de la ascomicina que inhibe la activación de los linfocitos T y de los mastocitos, ha demostrado aumentar los valores del TLS en perros con QCS y una reducción de la inflamación ocular en perros con QSC (Nell *et al.*, 2005).

La Pilocarpina, un agente parasimpaticomimético, puede utilizarse en caso de QCS neurogénica con el fin de estimular los receptores colinérgicos periféricos y favorecer la producción de lágrimas. Administrada por vía tópica (0,125%-0,25%) o sistémica (una gota al 2% cada 10 Kg de peso vivo), tiene un rango terapéutico muy estrecho y es necesario controlar sus efectos secundarios tanto en la administración tópica (uveítis e hiperemia conjuntival) que en la administración sistémica (sialorrea, vómito, diarrea y bradicardia) (Pinto Ribeiro, 2008; Miller, 2008a).

Además, resultan prometedores otros estimulantes de la producción lagrimal, como la pomada de 100 μ L de factor de crecimiento nervioso y la administración oral de 20-40 UI de interferon- α (Miller, 2008a).

Finalmente, una terapia antibiótica de amplio espectro y una buena higiene del ojo (lavados frecuentes) son esenciales para eliminar los restos de secreción mucosa y minimizar la acción de las enzimas de degradación que favorecen la inflamación y la ulceración de la superficie corneal.

Un producto que facilita la disolución de las secreciones mucosas y que tiene una acción anticolagena frente las enzimas es la acetilcisteína en solución (5-10%) (Giuliano y Moore, 2007).

En caso de no obtener un aumento de la producción de lágrimas después de 8 semanas de tratamiento médico, se recomienda efectuar una cirugía de **transposición del conducto parotídeo (TCP)** (Imagen 35-38). Este procedimiento consiste en trasladar la papila y el conducto de la glándula parótida hacia el fondo del saco conjuntival para proporcionar una lubricación adecuada al ojo a través de la saliva. Antes de someter el paciente a una TCP se debe confirmar la función del conducto y su permeabilidad. Para descartar un cuadro de xerostomía hay que instilar en la mucosa bucal una gota de atropina al 1% y observar la presencia de secreción papilar.

Debido a que el conducto se encuentra en proximidad de los nervios bucales y de la vena facial la cirugía debe ser efectuada por personal especializado. Antes de la intervenir es necesario hacer una limpieza bucal y si existe enfermedad periodontal, se debe administrar antibiótico sistémico durante 7-10 días.

Existen dos tipos de procedimientos para efectuar la TCP, el cerrado y el abierto. En el procedimiento abierto se realiza una incisión cutánea facial que permite exponer el conducto parotídeo durante su traslado subcutáneo hacia el saco conjuntival.

Las complicaciones postoperatorias más frecuentes son la retracción de la papila (fibrosis, insuficiente disección de las estructuras anexas) y el taponamiento del conducto por sialositis o sialoadenitis. En muchos casos se observa una excesiva acumulación de un material blanquecino mineralizado en la superficie ocular y en el borde palpebral, procedente de las secreciones salivares, que puede causar depósitos minerales corneales y blefarconjuntivitis. Estos depósitos pueden reducirse mediante la aplicación frecuente de ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) al 1-2% en lágrimas artificiales y la inflamación conjuntival puede controlarse con el uso continuado de CsA.

Otro tratamiento quirúrgico, más sencillo, que incrementa la protección de la córnea y la conservación lágrimas existente, es la tarsorrafia parcial permanente, especialmente beneficiosa en las razas braquicéfalas (Giuliano y Moore, 2007; Miller, 2008a).



Imagen 33-34: *queratoconjuntivitis seca*

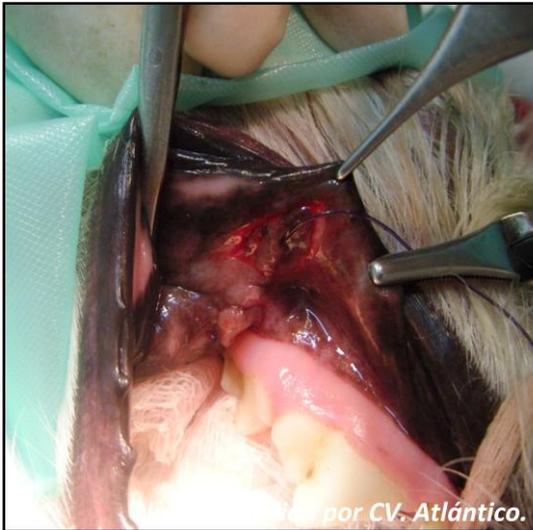


Imagen 35: *localización del conducto parot.*



Imagen 36: *disección del conducto parot.*



Imagen 37-38: *fijación del conducto a la conjuntiva.*

2.6.2.1.2.7 Queratopatía bullosa.

En caso de edema corneal severo la córnea aumenta gravemente su espesor dando lugar a la formación de bullas intra o subepiteliales (queratopatía bullosa) (Imagen 39-40). La queratopatía bullosa puede indicar diferentes enfermedades tanto oculares (distrofia endotelial corneal) como sistémicas. Para poder determinar el origen del edema se debe averiguar la etiología del proceso.

La instauración de una terapia adecuada es necesaria para evitar la ruptura de las bullas. En el campo veterinario se realizan colgajos de membrana nictitante, termoqueratoplastia y en casos graves se puede optar por la queratoplastia penetrante. El uso de hiperosmóticos puede ser útil en fases iniciales de este tipo de edema, pero su efectividad es reducida en presencia de un aumento importante del espesor corneal (Michau *et al.*, 2003; Ledbetter *et al.*, 2006; Maggs, 2008c; Gradilone *et al.*, 2012).



Imagen 39-40: queratopatía bullosa

2.6.2.1.2.8 Secuestro corneal.

El secuestro corneal es una patología específica de la especie felina, aunque ha sido descrita en el caballo y en el perro (Håkanson y Dubielzig, 1994; McLellan y Archer, 2000; Bouhanna *et al.*, 2008).

Es una necrosis pigmentada del estroma corneal con localización central o paracentral (Bouhanna *et al.*, 2008).

La intensidad de la coloración es variable, desde una difusa mancha ámbar, hasta una bien definida mancha de color negro (Featherstone y Sansom, 2004).

Las lesiones suelen ser dolorosas y cursan con epífora y blefaroespasma. A menudo se acompañan de vascularización, edema e infiltración por leucocitos (Maggs, 2008c).

La etiología de los secuestros corneales es desconocida. En la especie felina se cree que existen varios factores predisponentes (anormalidades de las pestañas, entropión, infección por herpes, queratoconjuntivitis seca, ulceración corneal primaria, anomalías de la película lagrimal) (Bouhanna *et al.*, 2008).

El tratamiento médico por lo general es insuficiente y casi siempre es necesario un procedimiento quirúrgico que elimine el secuestro. Tras la queratectomía superficial la mayoría de los oftalmólogos realizan un injerto conjuntival, un injerto de submucosa intestinal o una transposición corneoconjuntival (Bouhanna *et al.*, 2008; Maggs, 2008c). En la especie felina las recidivas aparecen en un 10-20% de los casos tratados (Morgan, 1994; Featherstone y Sansom, 2004).

2.6.2.2 QUERATOPATÍAS NO INFLAMATORIAS

2.6.2.2.1 Opacidad corneal por depósito de cristales.

Las patologías corneales en las que aparece opacidad corneal por depósitos de cristales (Imagen 41) son varias. Aunque tienen un aspecto clínico muy parecido, en relación a la causa que las provocan, pueden ser agrupadas en: distrofia corneal, queratopatía lipídica y degeneración corneal (Gilger, 2007).



Imagen 41: opacidad corneal por depósitos de cristales.

2.6.2.2.1.1 Distrofia corneal.

La distrofia corneal es un trastorno hereditario, primario y bilateral de la córnea que no se asocia a inflamación o a patologías sistémicas. Se caracteriza por la formación de depósitos de color gris claro de diferentes tamaños y densidad en la zona central o paracentral de la córnea. Las lesiones pueden localizarse en el epitelio, en el estroma y en el endotelio.

Existen particulares formas de distrofias corneales que afectan a razas específicas: Beagle, Husky siberiano, Pastor de Shetland, Cavalier King Charles Spaniel, Airedale Terrier, Rough Collie.

Esta condición puede diferenciarse de las infiltraciones corneales secundarias a trastornos sistémicos (ej: lipidosis corneal) efectuando un perfil bioquímico del paciente.

Un estudio llevado a cabo por Barsotti y colaboradores (2008) sugiere efectuar un lipidograma para identificar las alteraciones cualitativas de las lipoproteínas también en perros con lipemia normal.

Por lo general la distrofia corneal no responde a ningún tipo de tratamiento médico o quirúrgico y los antiinflamatorios tópicos pueden empeorar el cuadro clínico. La evidencia anecdótica sugiere que una dieta baja en grasas puede ser positiva para prevenir que la enfermedad progrese (Gilger, 2007; Barsotti *et al.*, 2008).

2.6.2.2.1.2 Queratopatía lipídica.

La queratopatía lipídica es la manifestación ocular de una patología sistémica (hipotiroidismo, diabetes mellitus, pancreatitis, hiperlipoproteinemia espontánea, elevación de la lipemia postprandial) (Imagen 42-43). Puede ser unilateral o bilateral, aparece como una opacidad de color blanquecina grisácea de la córnea. No presenta vascularización aunque en caso de cronicidad y degeneración celular es posible apreciar vasos.

A todos los perros con queratopatía lipídica es conveniente efectuar un perfil lipídico sérico y una electroforesis de las lipoproteínas. Tratar la enfermedad subyacente y empezar una dieta pobre en grasas evita que la enfermedad progrese. El tratamiento quirúrgico con queratectomía es aconsejable solo en casos graves con localización del depósito en correspondencia del eje visual (Gilger, 2007; Featherstone y Holt, 2011).



Imagen 42-43: queratopatía lipídica por hipotiroidismo.

2.6.2.2.1.3 Degeneración corneal.

La degeneración corneal es secundaria a una patología corneal que cursa con queratitis y vascularización. Puede ser unilateral o bilateral. Las lesiones corneales tienen un color blanquecino grisáceo con bordes atenuados o bien definidos. La etiopatogenias de esta enfermedad es compleja. Se cree que los queratocitos y los fibroblastos pueden producir lípidos in situ y que la vascularización corneal y la inflamación del segmento anterior del ojo favorece el depósito de lípidos desde la circulación sistémica. Las machas pueden contener colesterol, lípidos o calcio.

La terapia con corticoides tópicos puede dar resultados positivos porque disminuye la vascularización y la acción de los macrófagos, sin embargo, no está indicado en caso de degeneración cálcica porque inducen la formación de bandas de calcio que estimulan la reorganización del colágeno y de la elastina. Se pueden utilizar colirios que contienen quelantes del calcio (EDTA 0,40-1,38%). El tratamiento quirúrgico se efectúa en caso de ceguera por la localización de las lesiones en correspondencia del eje visual (Gilger, 2007; Featherstone y Holt, 2011).

2.6.2.2.2 Distrofia endotelial corneal.

La distrofia corneal endotelial es relativamente frecuente en los perros de raza Boston terrier, Dachshunds, Caniche, Chihuahua y Schnauzer en miniatura. La enfermedad parece ser hereditaria y se caracteriza por la pérdida prematura de las células endoteliales corneales, hasta el punto de producir edema corneal. Es muy similar a la Distrofia endotelial de Fuchs en los humanos. El edema suele aparecer en el cuadrante temporal de la córnea y progresa lentamente hasta recubrir toda la superficie corneal.

El tratamiento médico con pomada hiperosmótica de cloruro sódico al 5% puede disminuir el edema epitelial y la posterior formación de bullas.

En los perros que presentan queratopatía bullosa la termoqueratoplastia puede resultar beneficiosa, aunque, el único tratamiento definitivo para la distrofia endotelial es el trasplante corneal. (Michau *et al.*, 2003; Gilger, 2007; Maggs, 2008c).

2.6.3 NEOPLASIAS CORNEOESLERALES

2.6.3.1 Quiste de inclusión epitelial corneal.

El quiste de inclusión epitelial corneal es una patología de carácter benigno, no dolorosa y poco frecuente en la especie canina; suele presentarse como una masa única de color blanquecino-rosado atrapada en el espesor corneal (Gilger, 2007) (Imagen 44). Fue descrita por primera vez en el año 1974 (Koch *et al.*, 1974).

El quiste de inclusión epitelial corneal puede aparecer como secuela de un traumatismo corneal, de cirugías oculares o puede tener un origen congénito (Bedford *et al.*, 1990; Cullen y Grahn, 2001).

La causa de su formación tanto en medicina humana como en veterinaria, es la migración de algunas células del epitelio hacia el estroma corneal superficial (Rao *et al.*, 1998; de Freitas Campos *et al.*, 2002). Estas células provocan la retención de secreciones y la acumulación de material descamado en el interior del estroma, con la consiguiente formación de un quiste (Bedford, 1997).

Los quistes de inclusión epitelial tienen un aspecto similar a otros procesos patológicos corneales, por lo tanto, hay que tener en cuenta el examen histopatológico como medio diagnóstico (Zapata, 2010).

La aspiración, la cauterización y la crioterapia, han sido descritas en medicina humana para la eliminación de los quistes corneales (Mifflin *et al.*, 2001; Pirie *et al.*, 2008).

En el campo veterinario, la queratectomía superficial es el tratamiento de elección (Imagen 45). Una vez extirpada la neoformación, pueden emplearse diferentes técnicas para favorecer la cicatrización del tejido corneal; entre ellas, las más utilizadas son el injerto conjuntival y el colgajo de la membrana nictitante (de Freitas Campos *et al.*, 2002; Pirie *et al.* 2008).

Las recidivas no son frecuentes y pueden ocurrir en caso de una extirpación incompleta de la masa (Martin-Suarez *et al.*, 2009). No se ha descrito predisposición de raza, sexo o edad para la formación del quiste de inclusión epitelial en la especie canina (Cullen y Grahn, 2001).



Imagen 44: quiste de inclusión epitelial.



Imagen 45: queratectomía superficial.

2.6.3.2 Carcinoma de células escamosas.

El carcinoma de células escamosas de la córnea es una neoplasia intraepitelial "in situ" que no afecta a la membrana basal del epitelio (Imagen 46) (Gilger, 2007). Es más frecuente en las razas braquicéfalas y se asocia a irritación corneal crónica (queratitis pigmentaria, queratoconjuntivitis seca), que induce cambios neoplásicos de las células epiteliales (Bernays *et al.*, 1999).

Suele presentarse como una neoformación multilobulada, vascularizada, de color rosado-amarillento sobre la superficie ocular y puede afectar al limbo esclerocorneal.

La enucleación del globo es la mejor opción terapéutica para prevenir la recurrencia de este tipo de tumor, sin embargo, en los casos clínicos que mantienen una función ocular normal, la queratectomía superficial en combinación con la radioterapia, la criocirugía o la mitomicina C tópica, sería el tratamiento de elección (Gilger, 2007; Karasawa *et al.*, 2008).



Imagen 46: carcinoma de células escamosas.

Montiani-Ferreira, F. et al. Vet. Ophthalm., v.11, n.4, p.269–267, 2008.

2.6.3.3 Papiloma.

El papiloma primario es la neoplasia corneal más frecuente en los perros jóvenes y tiene el mismo aspecto de los que se crecen en la boca y en los párpados. Puede causar irritación corneal y el tratamiento más eficaz es la extirpación quirúrgica. Una vez eliminado el tumor, la probabilidad de que aparezcan recidivas disminuye si se utilizan criocirugía o radioterapia (Kim *et al.*, 2005; Gilger, 2007).

2.6.3.4 Linfosarcoma.

El linfosarcoma corneal es secundario a linfomasarcomatosis sistémica y es más común en caso de linfoma linfoblástico. El tracto uveal es el sitio más frecuente de metástasis, sin embargo, puede producirse la infiltración tumoral de otras estructuras, incluida la córnea (Willis y Wilkie, 2001). La presencia de este tumor a nivel ocular ha sido observada en un 37% de perros con linfoma multicentrico (Krohne *et al.*, 1994). El pronóstico es pobre y el tratamiento consiste en la administración de quimioterapia por vía sistémica (Gilger, 2007).

2.6.3.5 Melanoma del limbo.

El melanoma del limbo es una neoplasia que se origina a partir de los melanocitos dendríticos del límite esclerocorneal (Imagen 47). Suele presentarse como una masa única pigmentada, aunque en

raras ocasiones puede estar despigmentado (melanoma amelanótico), en el cuadrante dorsal o dorsolateral de la córnea y se observa con mayor frecuencia en las razas Pastor Alemán, Labrador Retriever y Golden Retriever. En perros jóvenes estos tumores crecen rápidamente y son agresivos localmente, sin embargo, en perros de edad avanzada la tasa de crecimiento es más lenta y la terapia es a menudo innecesaria. El melanoma limbar debe diferenciarse del melanoma intraocular invasivo a través de un examen oftálmico completo (biomicroscopía, gonioscopia, ecografía ocular) y su extirpación quirúrgica debe efectuarse solo en aquellos casos en los que el tumor esté localizado al tejido corneoescleral. Tras la eliminación de la masa, los defectos corneales pueden ser reparados con un colgajo conjuntival, una transposición corneoescleral, un colgajo de tercer párpado o mediante injertos de material biológico o sintético. La crioterapia y la fotocoagulación con láser también pueden utilizarse como tratamientos del melanoma limbar (Willis y Wilkie, 2001; Donaldson *et al.*, 2006; Gilger, 2007).



Imagen 47: melanoma del limbo.

Donaldson, D. et al. Vet. Ophthalm., v.9, n.3, p.179–185, 2006.

2.6.3.6 Otras neoplasias.

Otros tumores corneales descritos en el perro son el **hemangioma**, el **hemangiosarcoma**, el **adenocarcinoma** y el **osteosarcoma** (Heath *et al.*, 2003; Gilger, 2007; Haeussler *et al.*, 2011).

CAPÍTULO III

OBJETIVOS E INTERESES DE LA TESIS



3.1 OBJETIVO GENERAL

Describir y analizar, desde un punto de vista clínico-epidemiológico las patologías corneales de los pacientes de especie canina tratados en el Hospital Clínico Veterinario de la Universidad de Gran Canaria durante el período comprendido entre los años 2001 y 2011.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Conocer la incidencia de las patologías corneales y su evolución a lo largo del período del estudio.
- Identificar en los pacientes estudiados la raza, la edad y el sexo.
- Precisar el tipo de etiología que causó la enfermedad.
- Determinar los tipos de defectos anatómicos y fisiológicos asociados con mayor frecuencia a las patologías corneales.
- Establecer las características de las patologías en cuanto a su clasificación fisiopatológica.
- Evaluar los tipos de tratamientos tanto médicos como quirúrgicos más utilizados.
- Evaluar el tiempo de curación.

3.3 INTERESES

- Obtener resultados que puedan ayudar a mejorar el diagnóstico y el protocolo de manejo de las diferentes enfermedades corneales que afectan a la especie canina.
- Mejorar el Servicio de Oftalmología del Hospital Clínico Veterinario a través de los resultados clínico-epidemiológico que se obtendrán con el estudio.

CAPÍTULO IV

MATERIALES Y MÉTODOS



En el presente capítulo se ofrece una panorámica de los diferentes aspectos relacionados con el diseño metodológico del estudio. Asimismo, se realiza una descripción exhaustiva y detallada del proceso selectivo de los casos y las variables que fueron objeto de estudio. Finalmente, se expone el procedimiento llevado a cabo para el análisis estadístico de los datos.

4.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio descriptivo y retrospectivo de todos los pacientes de especie canina atendidos y tratados en el Hospital Clínico Veterinario de la Universidad de Gran Canaria con patologías corneales durante el período comprendido entre los años 2001 y 2011.

4.1.1 Sujetos a estudio.

Se incluirán en el estudio, de forma retrospectiva, aquellos pacientes con patologías corneales que hayan ingresado en el Servicio de Oftalmología del Hospital Clínico Veterinario de la Universidad de Gran Canaria entre el 1 de Enero de 2001 y 31 de Diciembre de 2011, y que cumplan los siguientes criterios.

4.1.1.1 Criterios de inclusión.

- Pacientes caninos con diagnóstico clínico de patología corneal de cualquier carácter y etiología sufrida durante el período anteriormente mencionado.

4.1.1.1 Criterios de exclusión.

- Pacientes caninos con historia clínica no disponible en los archivos del Hospital Clínico Veterinario

(Martin Andrés y Luna del Castillo, 1994).

4.1.1.3 Muestra.

El número total de casos clínicos atendidos por el Servicio de Oftalmología del Hospital Clínico Veterinario de la Universidad de Gran Canaria durante el periodo 2001-2011 fue de 1061, de los cuales 890 (83,88%) fueron pacientes caninos. De estos 890 casos, 608 (68,3%) presentaron algún tipo de patología oftálmica que no afectaba a la córnea y 282 (31,68%) presentaron algún tipo de patología oftálmica que afectaba a la córnea (Gráfico n.1).

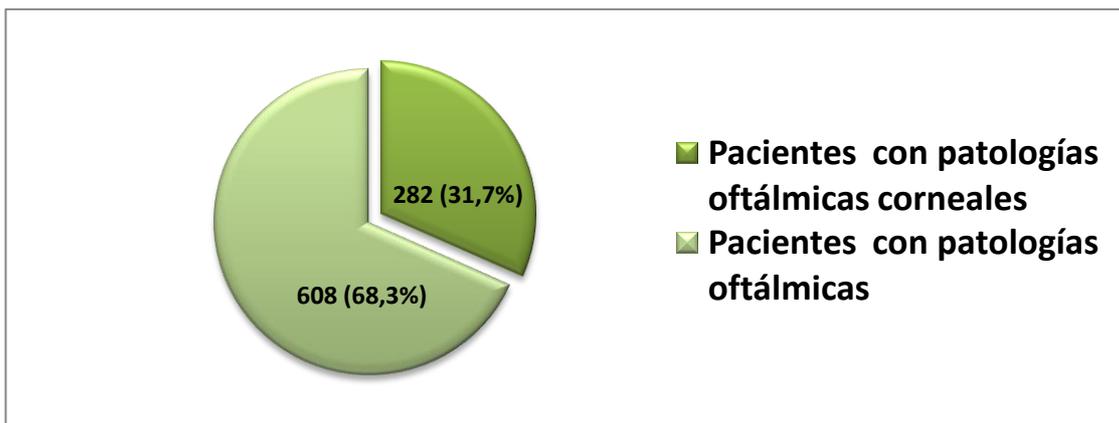


Gráfico 1: Número de animales con enfermedad corneal.

4.2 METODOLOGÍA DE TRABAJO

4.2.1. Obtención de los casos.

La identificación de todos los pacientes caninos con patología corneal se efectuó mediante la revisión de los datos grabados en el sistema de gestión informático (QVET®) y comprobación en los archivos cartáceos del Hospital Clínico Veterinario (Houston *et al.*, 2002).

4.2.2. Obtención de los datos.

Una vez identificados los casos, se revisaron todas las historias clínicas correspondientes.

Para la recogida de los datos, se elaboró una plantilla en formato Excel® (Tabla n.2) y a partir de esta última se elaboró otra plantilla en formato Word® (Tabla n.3) para la recolección manual de la información de los archivos cartáceos.

ID	FECHA	RAZA	SEXO	EDAD Meses	PATOLOGÍA CORNEAL OD	PATOLOGÍA CORNEAL OI	TRATAMIENTO MED. OD	TRATAMIENTO MED. OI
6801	22/07/2002	0	2	17	1	1	1	1
7801	02/05/2002	6	1	132	1	1	1	1
13201	09/01/2002	7	2	4	0	0	0	0
22701	21/02/2002	0	1	18	1	0	1	0
31601	15/01/2002	0	1	24	1	1	1	1
35601	06/02/2002	8	2	24	1	0	1	0

Tabla 2: Ejemplo de folio Excel para la recogida de los datos.

ID	Fecha	Raza	Sexo	Edad (meses)	H.C.	Edema	Vascularización	U. Sup	U. Prof	Desc.	U. Perf	Querat

Tabla 3: Ejemplo de folio Word para la recogida manual de los datos.

La recolección de datos se estructuró en 2 grandes apartados:

4.2.3 Datos fijos.

Los datos fijo son aquellos que no cambian con el paso del tiempo (raza del animal, sexo, patologías, etc.). Dentro de los datos fijos se incluyeron un total de 51 variables que se resumieron en 7 grandes apartados que se explicaran más adelante en el capítulo 5 sobre resultados (resultados estadísticos descriptivos).

4.2.4 Datos longitudinales.

Los datos longitudinales son aquellos que sí cambian con el paso del tiempo, es decir una misma variable es registrada en diferentes momentos a lo largo del tiempo. Así, por ejemplo, se puede registrar la presencia de un determinado síntoma para cada paciente en diferentes días.

4.2.5 Análisis estadístico.

El análisis estadístico se realizó con el software SPSS® versión 20.0 para Windows. La información contenida en las plantillas en formato Excel® fue depurada, codificada e introducida en la base de datos del programa SPSS®. Por último, se procedió a detectar inconsistencias, valores raros y a realizar las correcciones oportunas (Visauta Vinacua, 2002).

Las categóricas se resumieron en frecuencias y porcentajes y las numéricas en medias y desviaciones estándar o en medianas y rangos intercuartílicos (IQR) según se dieran o no los supuestos de normalidad. Dado que los tiempos de curación eran datos con censuras a la derecha, las medianas y los rangos intercuartílicos se estimaron mediante el método de Kaplan-Meier.

4.3 MODELO DE PREDICCIÓN DE LAS PATOLOGÍAS

4.3.1 Tiempo de seguimiento.

Diseño. Se trata de un estudio longitudinal prospectivo en el que se incluyeron 281 perros (el caso 225510 se ha eliminado) con diferentes patologías de córnea. El tiempo medio de seguimiento fue de 50.38 días, la mediana de 12 días y el percentil 95, de 241 días. La distribución del tiempo de seguimiento se resume en el siguiente diagrama de cajas y barras.

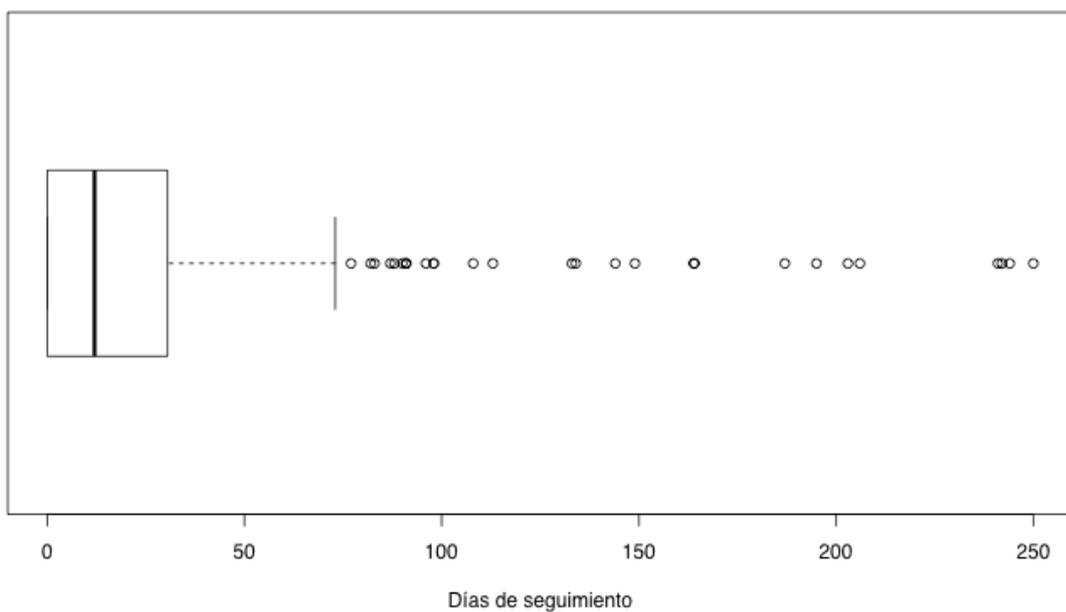


Gráfico 2: Distribución del tiempo de seguimiento para los 281 animales incluidos en el estudio.

4.3.2 Análisis estadístico univariados.

En todos los grupos de estudio, las variables categóricas se resumieron en frecuencias y porcentajes y las numéricas en medianas y rangos intercuartílicos (IQR). Los porcentajes se compararon según procediera con el test de la ji-cuadrado (X^2) o el test exacto de Fisher y las medianas con el test de Wilcoxon para datos independientes. Un contraste de hipótesis se consideró estadísticamente significativo, cuando el correspondiente p-valor fue inferior a .05.

4.3.3 Árboles de clasificación.

Se obtuvo un modelo para la predicción (diagnóstico) de cada una de las patologías consideradas basado en los síntomas observados. Las patologías fueron recogidas al inicio del estudio, mientras que se consideró que un paciente había presentado un síntoma cuando éste se manifestó al menos una vez a lo largo del periodo de seguimiento. Los modelos se construyeron utilizando los árboles de clasificación y regresión (*Classification and Regression Trees; CART*). El procedimiento establece una clasificación recursiva binaria de los datos mediante una secuencia de reglas de la forma *si-entonces*. La primera variable en seleccionarse es aquella que tiene el mayor poder discriminante entre enfermos y sanos. Los datos se dividen entonces en dos nodos hijos continuando esta división hasta que se satisface un criterio de parada establecido. En cada nodo terminal, la probabilidad de la patología se calcula como la proporción de pacientes pertenecientes a dicho nodo. Los árboles se construyeron de acuerdo con el algoritmo siguiente: en una primera etapa, el árbol crece hasta que todos los casos quedan correctamente clasificados. En la segunda etapa se realizan sucesivas podas del árbol obteniéndose para cada tamaño (número de nodos) una medida de error. Nosotros hemos considerado la medida *deviance* estimada mediante el procedimiento, *10-fold crossvalidation* (Breiman *et al.*, 1984).

Por último, se eligió el árbol que minimizó la medida de error.

4.3.4 Valoración de las reglas diagnósticas.

Para cada regla diagnóstica se obtuvo la curva ROC (Receiver Operating Characteristic, o Característica Operativa del Receptor) correspondiente y el área bajo la curva (AUC) se estimó mediante un intervalo de confianza al 95%. El punto de corte seleccionado para la probabilidad de la patología fue el correspondiente al punto de la curva ROC más próximo al punto de coordenadas (0;1).

Para tal punto se estimaron la sensibilidad, especificidad y valores predictivos y cocientes de probabilidad de la regla de predicción mediante intervalos de confianza al 95%. Los análisis de los datos se realizaron utilizando el paquete estadístico R (Breiman *et al.*, 1984; R Core Team, 2013).

CAPÍTULO V

RESULTADOS



En el presente capítulo se exponen los resultados obtenidos.

Para un mejor estudio de los resultados, la interpretación de los mismos se realizó en dos apartados diferentes, separando los **resultados estadísticos descriptivos** de los **resultados estadísticos analíticos**.

5.1 RESULTADOS DESCRIPTIVOS

Dentro de los resultados descriptivos se recogen las informaciones que nos proporciona la población objeto del estudio, con el fin de ordenar, analizar y describir adecuadamente sus características.

Para un mejor y más claro análisis de los resultados epidemiológicos los datos se agruparon según las siguientes secciones.

- Datos del paciente.
- Historia clínica.
- Patologías oculares no corneales.
- Patologías corneales.
- Etiología.
- Tipos de patologías corneales.
- Síntomas
- Tratamientos
- Tiempo de curación.

En las secciones relativas a las patologías, los resultados tiene en cuenta que las patologías podían estar presente en el ojo derecho (**OD**), en el ojo izquierdo (**OI**) o en ambos ojos (**OU**)

5.1.1 Datos del paciente.

El análisis de los parámetros incluidos en este apartado nos permitió obtener un perfil general de los pacientes en cuanto a la distribución por edad, sexo y raza.

Respecto a la **edad**, encontramos que la mediana del grupo de estudio fue de 60,5 meses con un IQR de 24; 108. Los valores encontrados por grupos de edad se reflejan en la Tabla n.4.

EDAD		
N	Válidos	282
	Perdidos	0
Mediana		60,50
Percentiles (IQR)	25	24,00
	50	60,50
	75	108,00

Tabla 4: Edad del grupo de estudio.

En relación al **sexo** encontramos que 151 (53,5%) pacientes eran macho y que 131 (46,5%) eran hembras (Tabla n.5).

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válidos	Macho	151	53,5	53,5
	Hembra	131	46,5	46,5
	Total	282	100,0	100,0

Tabla 5: Sexo del grupo de estudio.

Respecto a la **raza**, los datos indican que 62 (22%) perros eran Mestizos, 34 (12,1%) de raza Yorkshire Terrier, 25 (8,9%) de raza Carlino, 20 (7,1%) de raza Cocker Spaniel Inglés, 17 (6,0%) de raza Bulldog Francés, 16 (5,7%) de raza Bulldog Inglés, 15 (5,3) de raza Caniche (Gráfico n.3). Los casos restantes, 93 (33%), se agruparon en un único grupo que incluye diferentes razas y de las que no hubo más de 10 casos clínicos por raza.

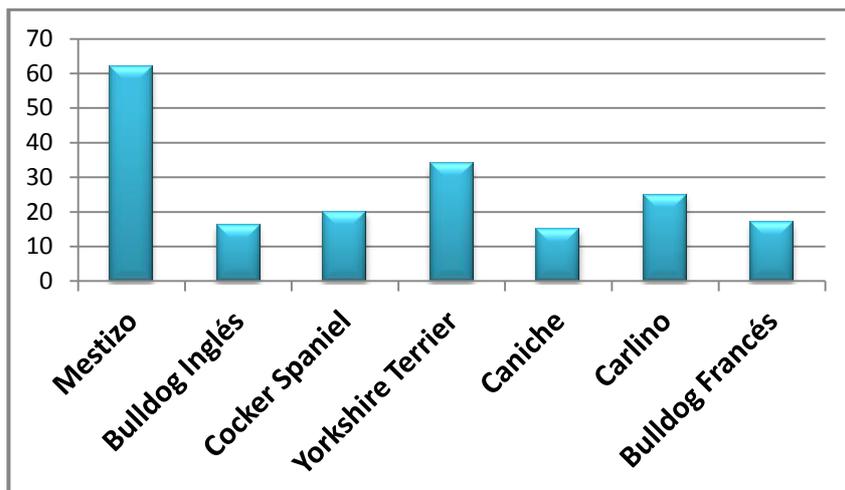


Gráfico 3: Razas más estudiadas.

5.1.2 Historia clínica.

El análisis de los parámetros incluidos en este apartado describe la historia clínica de los pacientes que tuvieron patologías corneales u otro tipo de patologías oculares, además de los tratamientos recibidos, antes de ser atendidos por el Servicio de Oftalmología del Hospital Clínico Veterinario de la Universidad de Gran Canaria.

De los datos obtenidos se desprende que 46 (16,3%) de los pacientes atendidos tuvo algún tipo de patología corneal en el OD y que 49 (17,4%) la tuvo en el OI. En cuanto a los tratamientos recibidos, 40 (14,2% del total) perros fueron tratados con tratamiento médico tópico a nivel corneal en el OD y 48 (17,0% del total) fueron tratados con tratamiento médico tópico a nivel corneal en el OI.

Sin embargo sólo 3 (1,1% del total) de los casos, fueron tratados, tanto el OD que en el OI, con algún tipo de tratamiento quirúrgico corneal (Tabla n.6).

OD	n (%)	OI	n (%)
Patología corneal anterior	46 (16,3)	Patología corneal anterior	49 (17,4)
Tratamiento médico corneal anterior	40 (14,2)	Tratamiento médico corneal anterior	48 (17,0)
Tratamiento quirúrgico corneal anterior	3 (1,1)	Tratamiento quirúrgico corneal anterior	3 (1,1)
Tratamientos médico ocular no corneal anterior	19 (6,7)	Tratamiento médico ocular no corneal anterior	23 (8,2)
Tratamiento quirúrgico ocular no corneal anterior	15 (5,3)	Tratamiento quirúrgico ocular no corneal anterior	17 (6,0)

Tabla 6: *Historia clínica.*

5.1.3 **Patologías oculares no corneales.** Este apartado describe todas aquellas patologías oculares que no afectaban directamente a la córnea, que son potencialmente capaces de causar problemas corneales y que los animales padecían en la primera visita oftalmológica efectuada en el Hospital Clínico Veterinario. Los resultados encontrados se reflejan en la Tabla n.7 y en los Gráficos n.4 y n.5.

OD	n (%)	OI	n (%)
Entropion superior	8 (2,8)	Entropion superior	8 (2,8)
Entropion inferior	34 (12,1)	Entropion inferior	34 (12,1)
Ectropion	3 (1,1)	Ectropion	3 (1,1)
Distiquiasis	12 (4,3)	Distiquiasis	12 (4,3)
Triquiasis	5 (1,8)	Triquiasis	6 (2,1)
Cilio ectópico	1 (0,4)	Cilio ectópico	1 (0,4)
Macrofisura palpebral	14 (5,0)	Macrofisura palpebral	14 (5,0)
Microfisura palpebral	3 (1,1)	Microfisura palpebral	3 (1,1)
Exoftalmia	18 (6,4)	Exoftalmia	20 (7,1)
Prolapso del globo ocular	1 (0,4)	Prolapso del globo ocular	2 (0,7)
Protrusión glándula tercer párpado	4 (1,4)	Protrusión glándula tercer párpado	2 (0,7)
Glaucoma	14 (5,0)	Glaucoma	16 (5,7)
Catarata	20 (7,1)	Catarata	18 (6,4)
Luxación del cristalino	13 (4,6)	Luxación del cristalino	4 (1,4)
Uveítis	18 (6,4)	Uveítis	10 (3,5)
Neoplasia palpebral	1 (0,4)	Neoplasia palpebral	3 (1,1)

Tabla 7: *Patologías oculares no corneales.*

OD

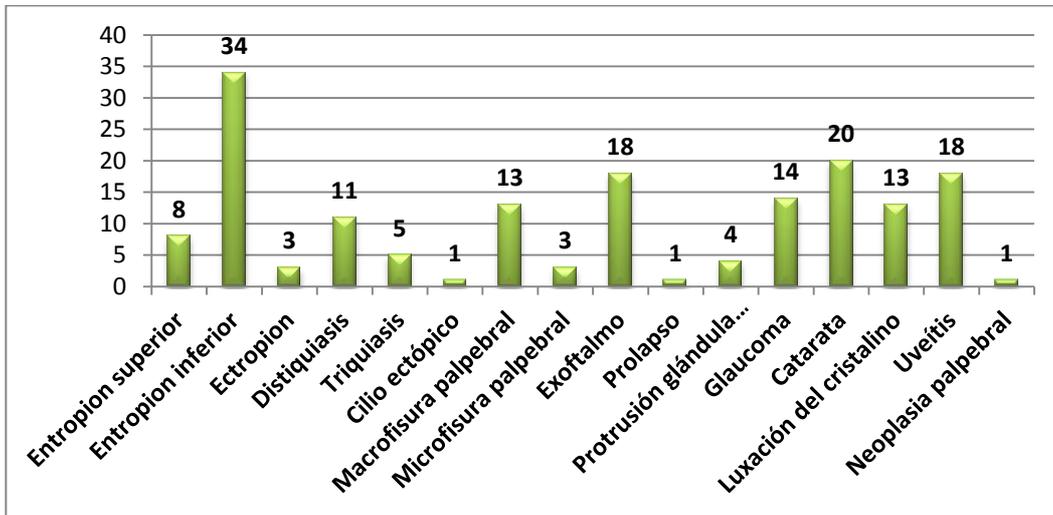


Gráfico 4: Patologías oculares no corneales OD.

OI

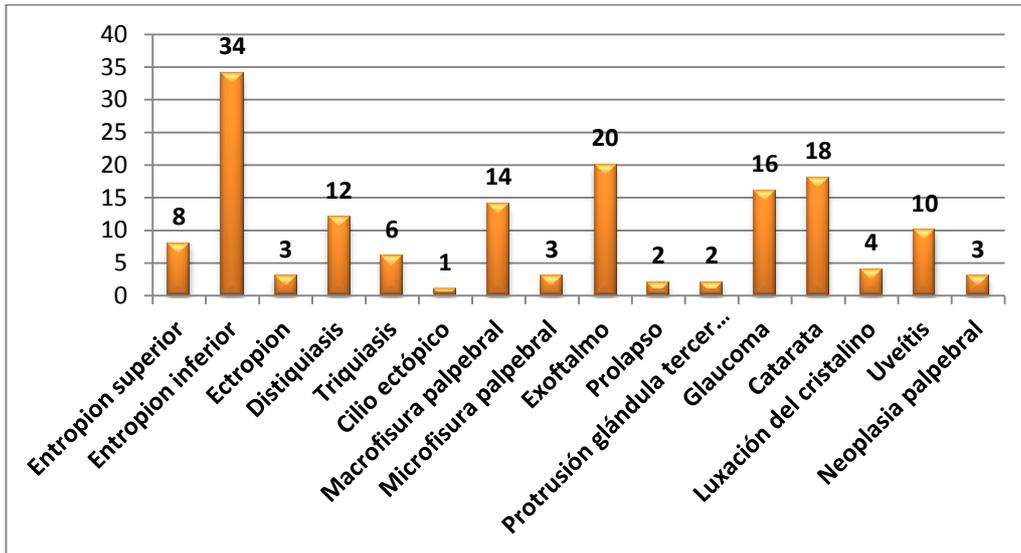


Gráfico 5: Patologías oculares no corneales OI.

En cuanto a los tratamientos recibidos para tratar estas patologías, resulta que 19 (6,7% del total) y 23 (8,2% del total) de los animales fueron tratados con tratamiento médico no corneal en el OD y en el OI respectivamente y que 15 (5,3%) recibieron tratamiento quirúrgico ocular no corneal en el OD y 17 (6,0%) recibieron tratamiento quirúrgico ocular no corneal en el OI.

5.1.4 Patologías corneales.

En esta sección se representan los datos relativos a las patologías corneales que los 282 pacientes caninos padecían en la primera visita oftalmológica efectuada en el Hospital Clínico Veterinario.

Los datos recogidos muestran que 207 (73,4%) de los animales visitados tenían algún tipo de patología corneal en el OD y que 208 (73,8%) la tenían en el OI (Tabla n.8).

	n (%)
Patología Córnea ojo derecho	207 (73,4)
Patología Córnea ojo izquierdo	208 (73,8)

Tabla 8: Numero de córneas derechas e izquierdas enfermas.

A partir de los datos anteriores observamos que 74 (26,2%) perros presentaban patología corneal solamente en el OD y que 75 (26,6%) solamente en el OI. Finalmente 133 (47,1%) perros presentaban una patología corneal bilateral (Gráfico n.6).

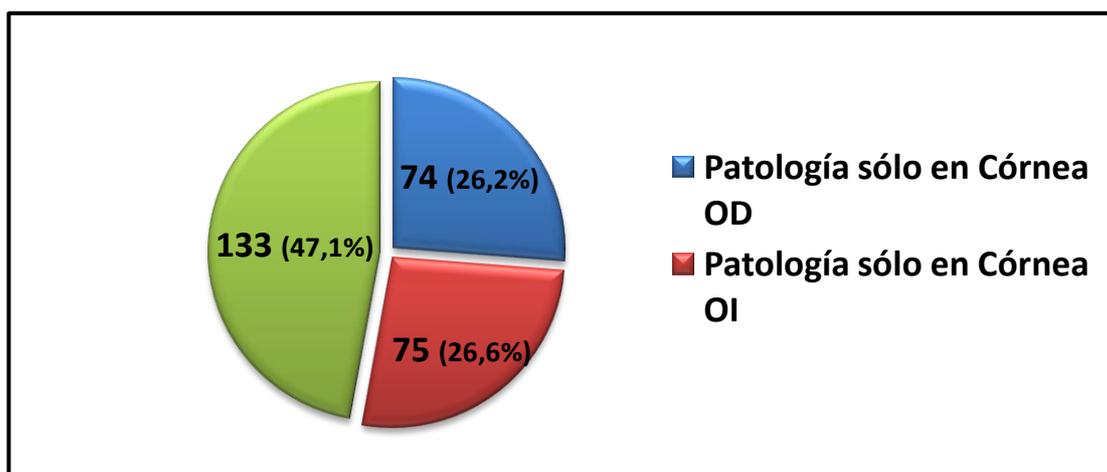


Gráfico 6: Patología corneal OD, OI, Bilateral.

5.1.4.1 Etiología.

A continuación se representa la etiología de las enfermedades corneales.

Para definir la etiología de las distintas enfermedades se utilizaron un total de 9 variables.

La etiología infecciosa no se tendrá en cuenta en los resultados porque la información obtenida desde los archivos cartáceos del Hospital Clínico Veterinario era insuficiente y se incluirá dentro de las patologías con etiología primaria idiopática.

De las 207 córneas derechas enfermas, 123 (59,4%) tuvieron una patología de carácter primario y 83 (40,6%) tuvieron una patología de carácter secundario. Por otro lado de las 208 córneas izquierdas enfermas 125 (60,1%) tuvieron una patología de carácter primario y 83 (39,9%) tuvieron una patología de carácter secundario (Tabla n.9).

OD	n (%)	OI	n (%)
Etiología Primaria	123 (59,4)	Etiología Primaria	125 (60,1)
Etiología Secundaria	84 (40,6)	Etiología Secundaria	83 (39,9)
Total	207 (100)	Total	208 (100)

Tabla 9: *Etiología.*

5.1.4.2 Patologías primarias.

Observamos que de las 123 córneas derechas que tuvieron una patología de carácter primario, 6 (4,9%) eran de carácter congénito, 20 (16,3%) traumático, 2 (1,6%) químico y 11 (9,0%) autoinmunitario. El resto 84 (68,2%) tuvo una patología de carácter primario de las que no se conocía la causa y se consideraron de etiología idiopática. Mientras que de las 125 córneas izquierdas que tuvieron una patología de carácter primario, 3 (2,4%) eran de carácter congénito, 21 (16,8%) traumático, 1 (0,8%) químico, 11 (8,8%) autoinmunitario y 89 (71,2%) idiopática (Tabla 10).

OD	n (%)	OI	n (%)
Congénita Primaria	6 (4,9)	Congénita Primaria	3 (2,4)
Traumática Primaria	20 (16,3)	Traumática Primaria	21 (16,8)
Química Primaria	2 (1,6)	Química Primaria	1 (0,8)
Autoinmunitaria Primaria	11 (9,0)	Autoinmunitaria Primaria	11 (8,8)
Idiopática Primaria	84 (68,2)	Idiopática Primaria	89 (71,2)
Total	123 (100)	Total	125 (100)

Tabla 10: *Etiología primaria.*

Los porcentajes de las patologías con carácter primario sobre el total de las córneas derechas (207) e izquierdas (208) enfermas se representan en la Tabla n.11 y en los Gráficos n.7 y n.8.

OD	n (%)	OI	n (%)
Congénita Primaria	6 (2,9)	Congénita Primaria	3 (1,4)
Traumática Primaria	20 (9,6)	Traumática Primaria	21 (10,0)
Química Primaria	2 (0,9)	Química Primaria	1 (0,5)
Autoinmunitaria Primaria	11 (5,3)	Autoinmunitaria Primaria	11 (5,2)
Idiopática Primaria	83 (40,0)	Idiopática Primaria	89 (42,7)
Etiología Secundaria	84 (40,6)	Etiología Secundaria	83 (39,9)
Total	207 (100)	Total	208 (100)

Tabla 11: *Incidencia de las enfermedades primarias de la muestra.*

OD

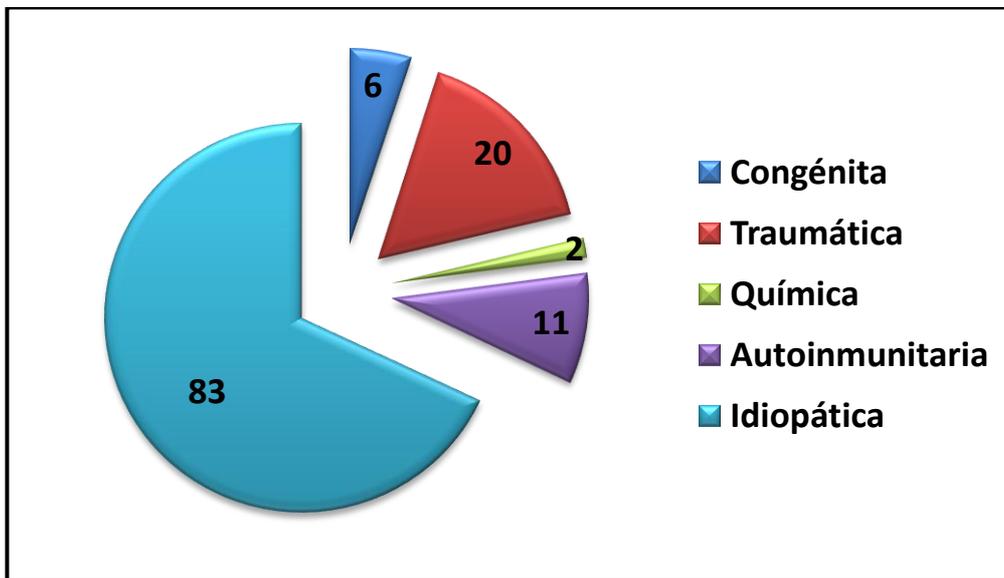


Gráfico 7: Incidencia de las enfermedades primarias de la muestra OD.

OI

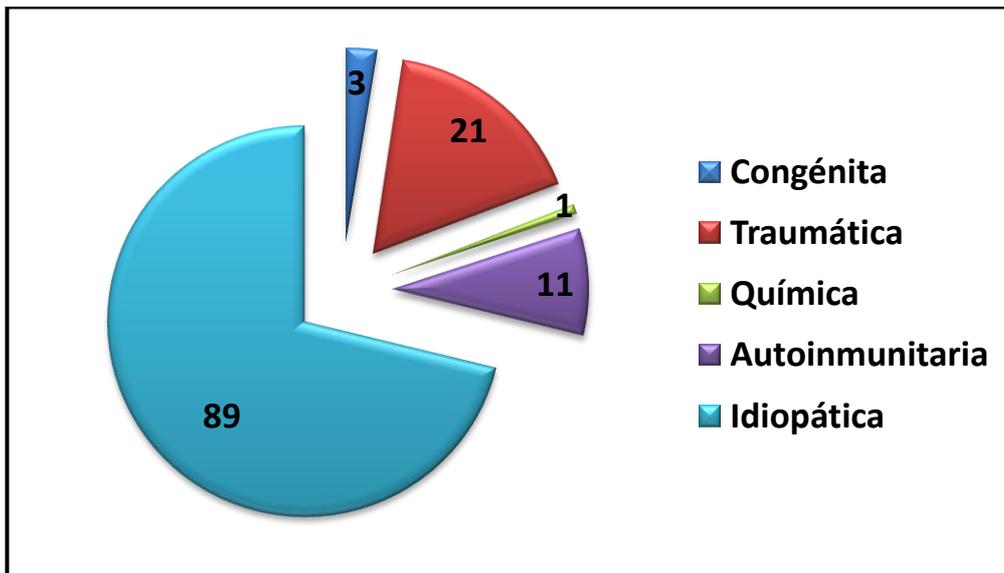


Gráfico 8: Incidencia de las enfermedades primarias de la muestra OI.

5.1.4.3 Patologías secundarias.

OD

De las correlaciones efectuadas entre las patologías corneales con etiología secundaria en el OD 84 (40,6%), y los trastornos oculares no corneales, observamos que 27 pacientes tuvieron una patología corneal secundaria a un único problema ocular (1 caso con entropion del párpado inferior, 1 caso con ectropion del párpado inferior, 6 casos con distiquiasis, 1 caso con neoplasia palpebral, 3 casos con protrusión de la glándula del tercer párpado, 7 casos con luxación anterior del cristalino, 8 casos con glaucoma). De los 57 restantes, 38 tuvieron una patología corneal secundaria a más de un problema ocular (de los cuales no fue posible saber qué alteración produjo la enfermedad corneal), 3 tuvieron una patología secundaria de carácter iatrogénico, 7 presentaban uveítis y 9 catarata. Resumiendo, 65 pacientes tuvieron problemas corneales relacionados a otras patologías que afectaban al OD y 3 presentaron una enfermedad corneal iatrogénica.

OI

Por otro lado, de los 83 (39,9%) pacientes con patología corneal de etiología secundaria en OI, observamos que 25 tuvieron una patología corneal secundaria a un único problema ocular: (1 caso con entropion del párpado superior, 3 casos con entropion del párpado inferior, 1 caso con ectropion del párpado inferior, 5 casos con distiquiasis, 1 caso con neoplasia palpebral, 3 con luxación anterior del cristalino, 10 casos con glaucoma, 1 caso con protrusión del globo ocular). De los 58 restantes, 40 tuvieron una patología corneal secundaria a más de un problema ocular (de los cuales no fue posible saber qué alteración causó la enfermedad corneal) 6 tuvieron una patología secundaria de carácter iatrogénico, 5 tenían uveítis y 7 catarata. Resumiendo, 65 pacientes tuvieron problemas corneales relacionados a otras patologías que afectaban al OI y 6 presentaron una enfermedad corneal iatrogénica.

5.1.4.4 Tipos de Patologías corneales.

El análisis de los parámetros incluidos en este apartado nos permitió conocer los diferentes tipos de patologías corneales que sufrieron los 282 pacientes objeto del estudio. Los resultados quedan expuestos en las Tabla n.12 y en los Gráficos n.9 y n.10.

OD	n (%)	OI	n (%)	OU n (%)
Úlcera superficial	54 (19,1)	Úlcera superficial	58 (20,6)	13 (4,6)
Úlcera profunda	14 (5,0)	Úlcera profunda	19 (6,7)	0
Úlcera perforada	6 (2,1)	Úlcera perforada	9 (3,2)	1 (0,4)
Úlcera indolente	7 (2,5)	Úlcera indolente	7 (2,5)	1 (0,4)
Queratitis	58 (20,6)	Queratitis	48 (17,0)	34 (12,1)
Queratitis pigmentaria	8 (2,8)	Queratitis pigmentaria	9 (3,2)	8 (2,8)
Queratopatía bullosa	3 (1,1)	Queratopatía bullosa	1 (0,4)	1 (0,4)
Quiste dermoide	4 (1,4)	Quiste dermoide	3 (1,1)	1 (0,4)
Queratoconjuntivitis seca	28 (9,9)	Queratoconjuntivitis seca	30 (10,6)	28 (9,9)
Pannus	11 (3,9)	Pannus	11 (3,9)	11 (3,9)
Distrofia/Degeneración	19 (6,7)	Distrofia/Degeneración	20 (7,1)	15 (5,3)
Membrana pupilar persistente	2 (0,7)	Membrana pupilar persistente	2 (0,7)	0
Neoplasia	0 (0,0)	Neoplasia	1 (0,4)	0

Tabla 12: Incidencia de las patologías corneales OD y OI.

OD

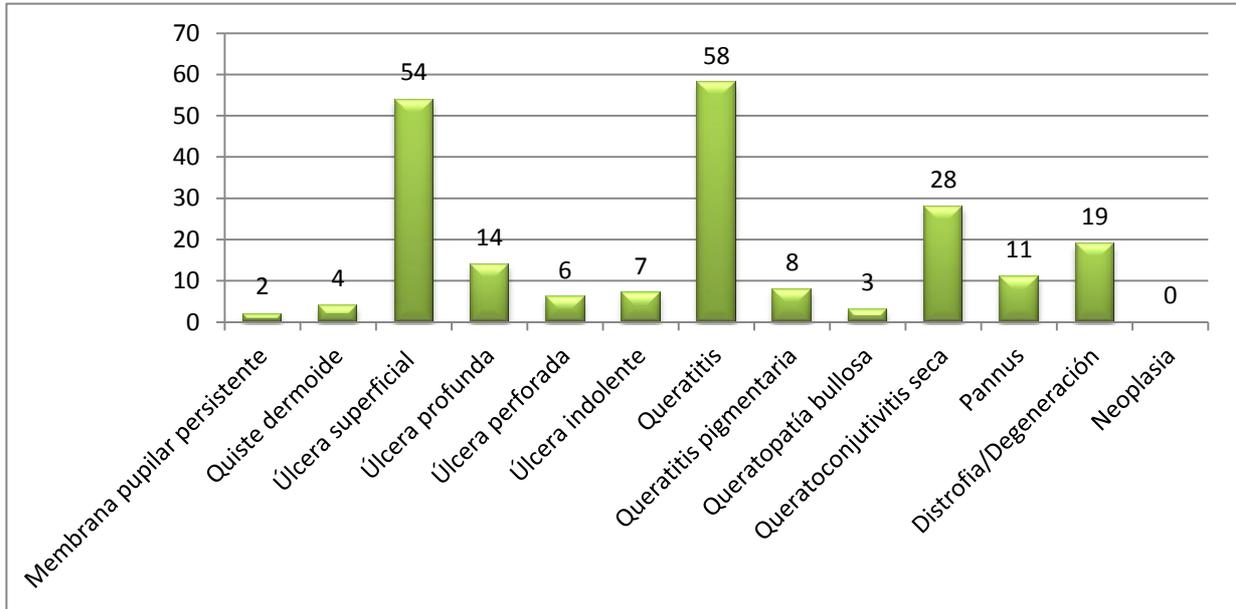


Gráfico 9: Incidencia de las patologías corneales en el OD.

OI

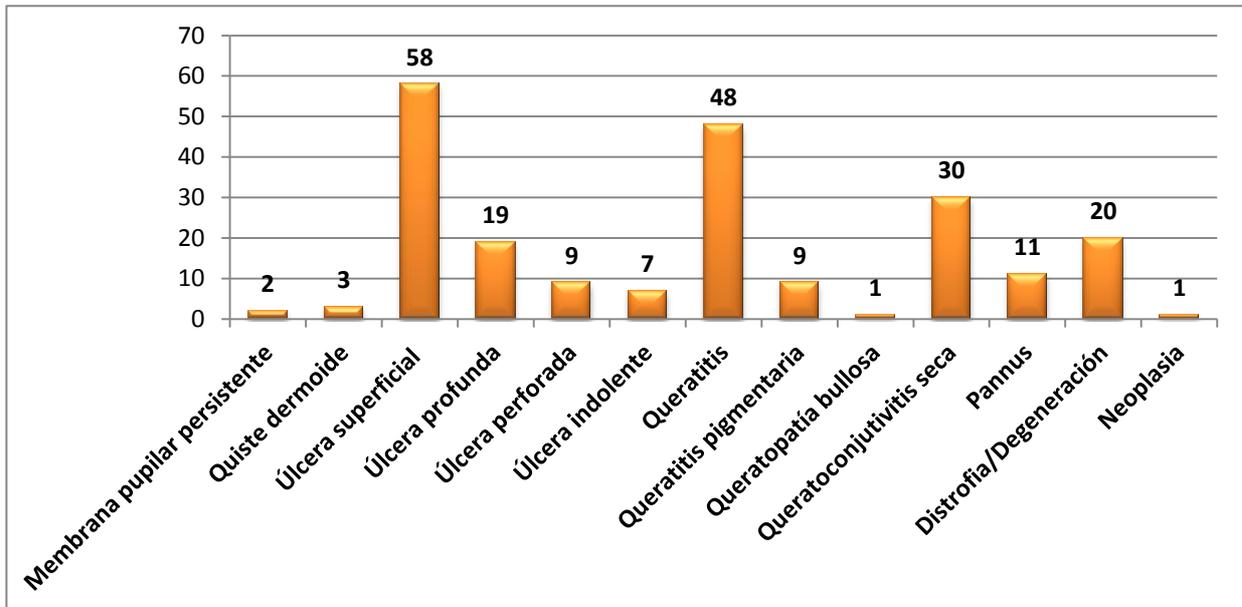


Gráfico 10: Incidencia de las patologías corneales en el OI.

Las incidencias de las enfermedades corneales sobre los 282 pacientes con patología corneal quedan expuestos en la Tabla n.13.

282 casos	%	282 casos	%
Úlcera superficial	35,1	Queratopatía bullosa	1,06
Úlcera profunda	11,7	Quiste dermoide	2,12
Úlcera perforada	4,96	Queratoconjuntivitis seca	10,63
Úlcera indolente	4,4	Pannus	3,9
Queratitis	25,53	Distrofia/Degeneración	8,51
Queratitis pigmentaria	3,19	Membrana pupilar persistente	0,44

Tabla 13: *Incidencias de las enfermedades corneales de la muestra.*

Las incidencias de las enfermedades corneales sobre la totalidad de los pacientes caninos con patología oftálmica (890 casos) quedan expuestos en la Tabla n.14.

890 casos	%	890 casos	%
Úlcera superficial	11,12	Queratopatía bullosa	0,33
Úlcera profunda	3,7	Quiste dermoide	0,67
Úlcera perforada	1,57	Queratoconjuntivitis seca	3,37
Úlcera indolente	1,46	Pannus	1,23
Queratitis	8,08	Distrofia/Degeneración	2,69
Queratitis pigmentaria	1,01	Membrana pupilar persistente	0,44

Tabla 14: *Incidencias de las enfermedades corneales de los casos oftalmológicos*

5.1.5 Síntomas.

En el siguiente Gráfico (n.11) se exponen los síntomas (frecuencia) asociados a las patologías corneales que sufrieron los pacientes objeto del estudio. Se puede observar que el edema y la vascularización corneal y el blefaroespasmó fueron los signos más comunes.

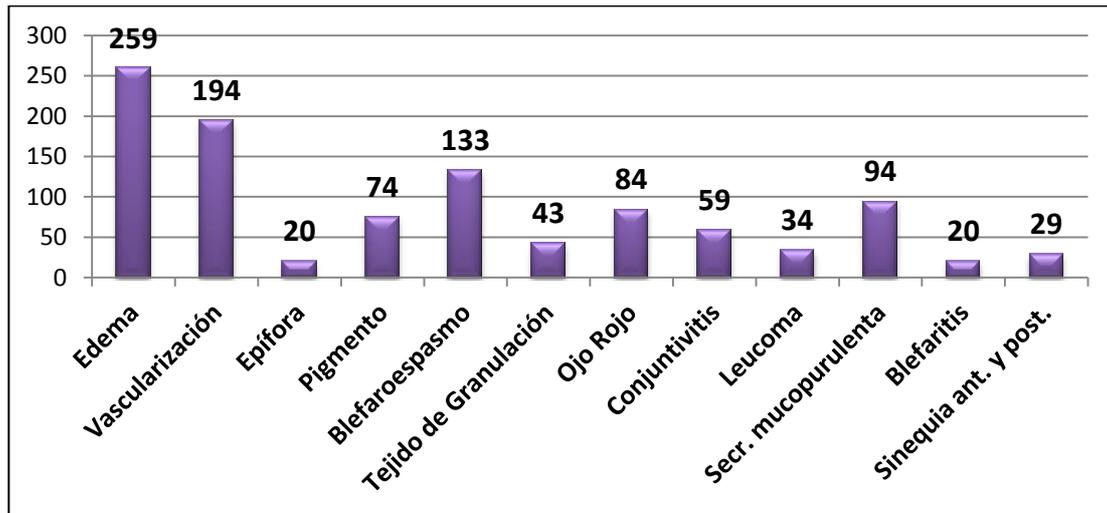


Gráfico 11: Síntomas más frecuentes de enfermedad corneal.

5.1.6 Tratamientos.

En cuanto a los tratamiento recibidos por los animales, observamos que 274 (97,2%) pacientes recibieron algún tipo de tratamiento médico y que 79 (28%) recibieron algún tipo de tratamiento quirúrgico corneal (Gráfico n.12).

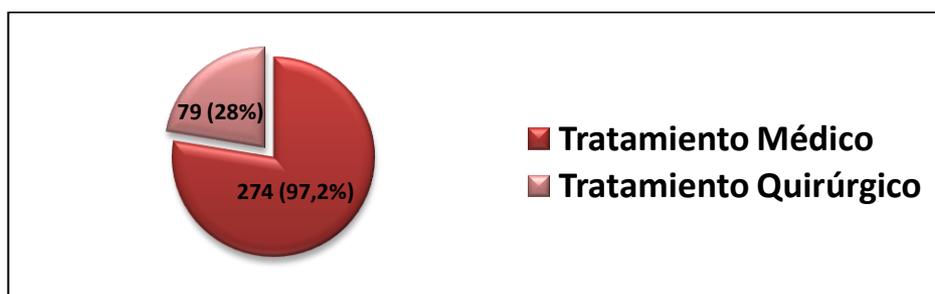


Gráfico 12: *Tratamientos recibidos.*

En el siguiente Gráfico (n.13) se exponen las clases de fármacos (frecuencia) más utilizados para curar las patologías corneales. Se puede observar que los fármacos utilizados con mayor frecuencia son los antibióticos, seguidos de los midriáticos-ciclopléjico, coticosteroides, vitaminas y lágrimas artificiales.

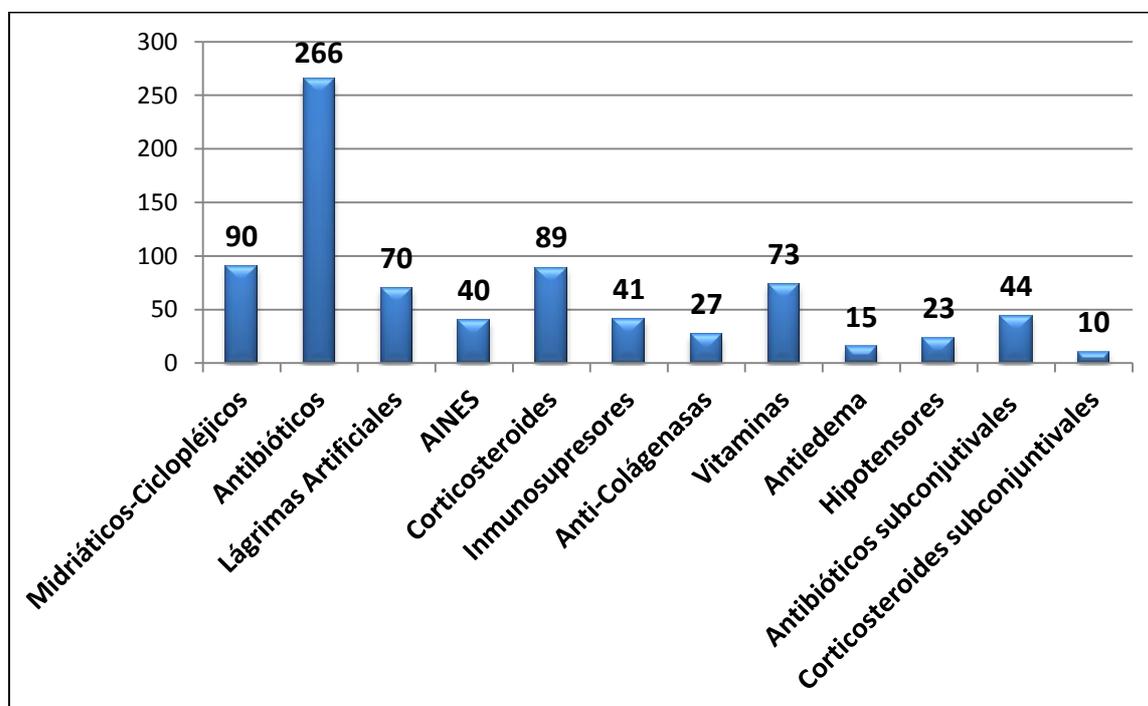


Gráfico 13: *Fármacos más utilizados.*

En el siguiente Gráfico (n.14) se exponen los tratamientos quirúrgicos más utilizados. Observamos que el colgajo del tercer párpado y la queratotomía puntata/rejilla fueron las técnicas más empleadas.

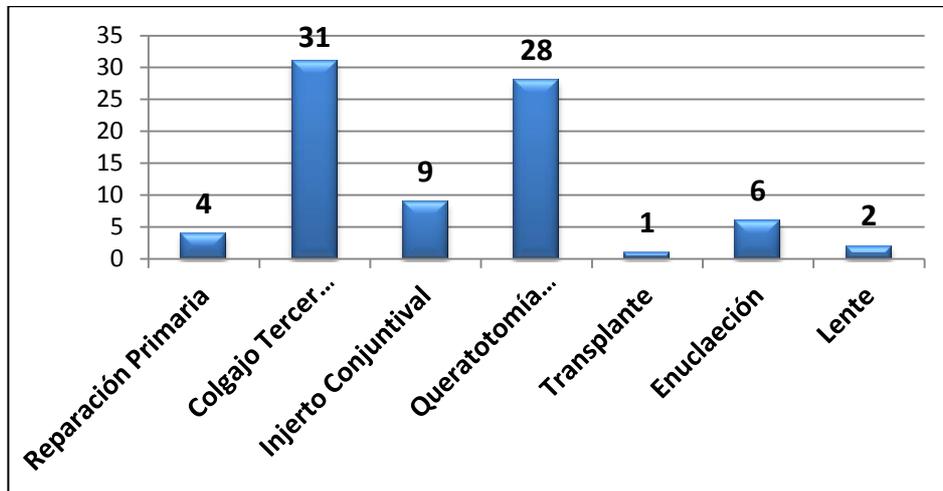


Gráfico 14: *Tratamientos quirúrgicos más utilizados.*

5.1.7 Tiempo de curación.

Respecto a los tiempo de curación encontramos que la mediana del grupo de estudio fue de 30 días con un IQR de 14; 168 en el OD y de 28 días con un IQR de 14; 96 en el OI.

De estos datos se observa que en el 50% de la población con patología en el OD, curó en un tiempo igual o menor a 30 días, el 25% curó en un tiempo igual o menor a 14 días y el 75% curó en un tiempo igual o menor a 168 días. En los pacientes con patología en el OI, el 50 % curó en un tiempo igual o menor a 28 días, el 25% en un tiempo igual o menor a 14 días y el 75% en un tiempo igual o menor a 96 días (Tabla n.15).

Tiempo de curación	
	Mediana (IQR)
OD	30 (14; 168)
OI	28 (14; 96)

Tabla 15: *Tiempo de curación.*

5.2 RESULTADOS ESTADÍSTICOS ANALÍTICOS

5.2.1 Historias clínicas y patologías corneales.

De las correlaciones efectuadas entre las historias clínicas de los animales y la incidencia de las patologías corneales en los 282 casos atendidos, observamos que de los 46 pacientes que tuvieron una patología corneal en el OD antes de ser atendidos por el Hospital Clínico Veterinario, 41 (89,1%) seguían enfermos y de los 49 que tuvieron una patología corneal en el OI 45 (91,8%) seguían enfermos (Tablas n.16 y 17).

Contingencia:				
		PAT_CORNEA_OD		Total
		0	1	
PATO_CORNEAL_ANT_OD	0	70	166	236
	1	5	41	46
Total		75	207	282

Tabla 16: Historias clínicas Vs patologías corneales OD.

Contingencia:				
		PAT_CORNEA_OI		Total
		0	1	
PATO_CORNEAL_ANT_OI	0	70	163	233
	1	4	45	49
Total		74	208	282

Tabla 17: Historias clínicas Vs patologías corneales OI.

5.2.2 Patologías corneales y Razas.

Los resultados obtenidos de las correlaciones efectuadas entre los tipos de patologías corneales y las razas afectadas quedan expuestos en los Gráficos n. 15-27.

5.2.2.1 Úlcera corneal superficial (OD - OI).

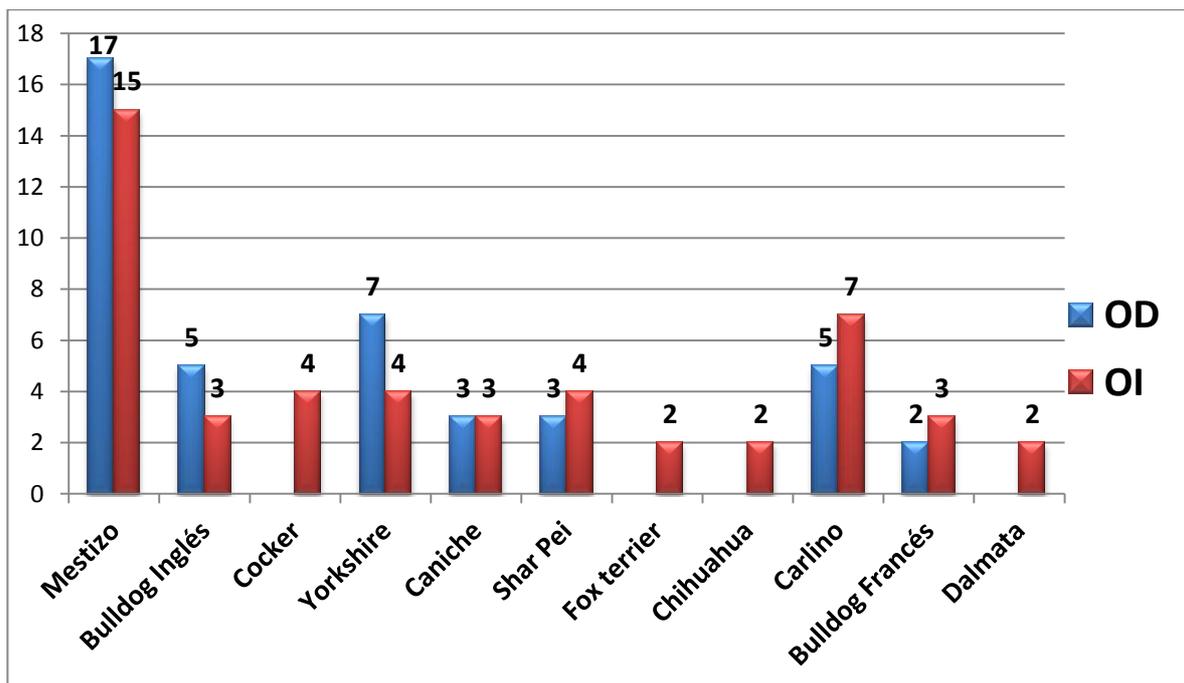


Gráfico 15: Razas afectadas por Úlcera superficial. No se representan las razas con un solo caso clínico.

5.2.2.2 Úlcera corneal profunda (OD - OI).

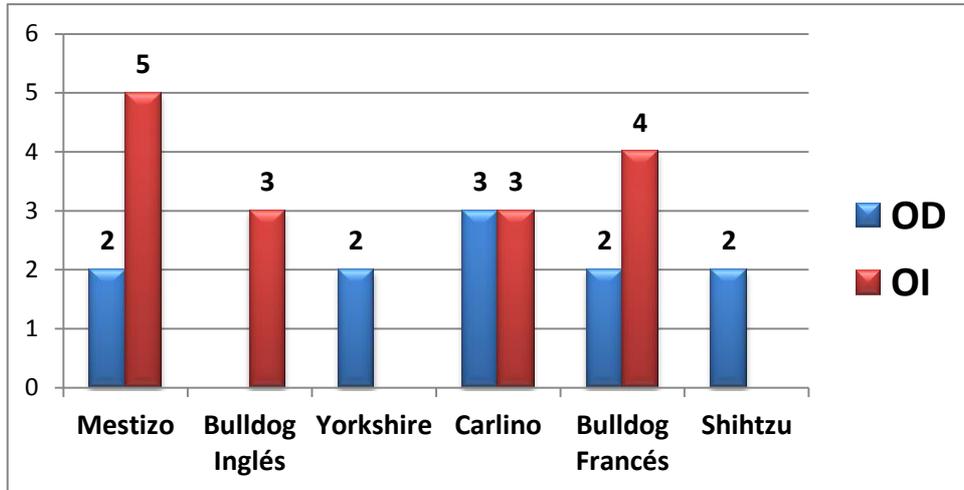


Gráfico 16: Razas afectadas por Úlcera profunda. No se representan las razas con un solo caso clínico.

5.2.2.3 Úlcera corneal perforada (OD - OI).

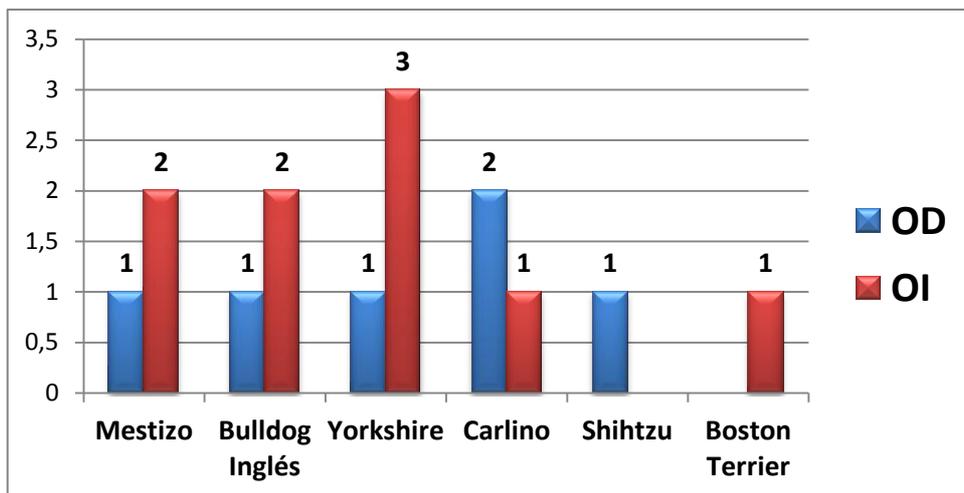


Gráfico 17: Razas afectadas por Úlcera perforada.

5.2.2.4 Úlcera corneal indolente (OD - OI).

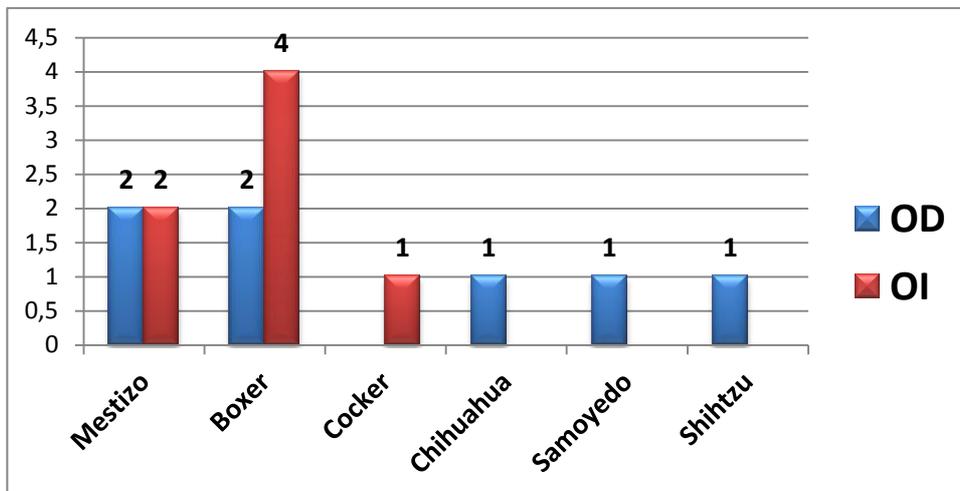


Gráfico 18: Razas afectadas por Úlcera indolente.

5.2.2.5 Queratitis.

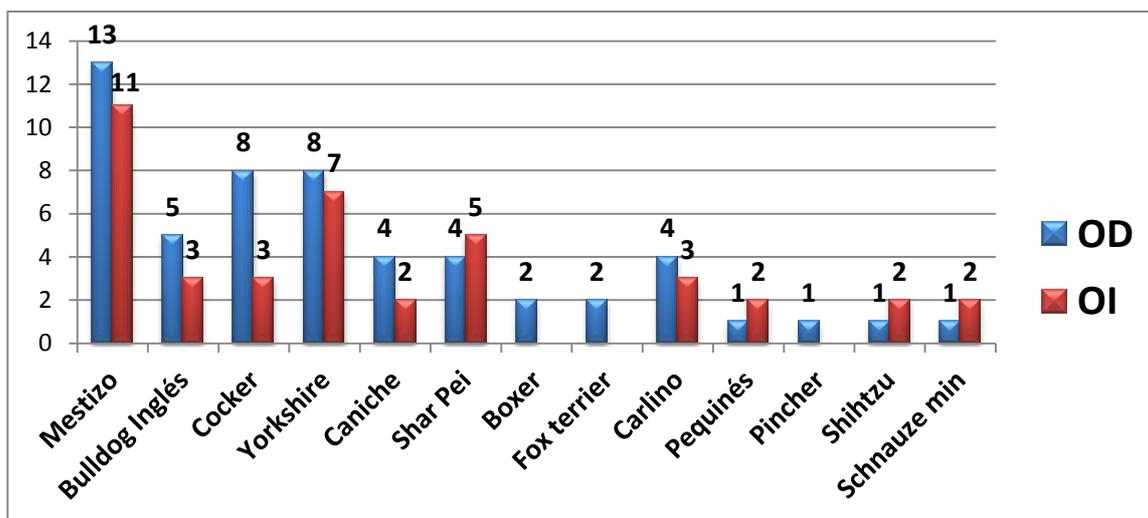


Gráfico 19: Razas afectadas por Queratitis.

5.2.2.6 Queratitis pigmentaria.

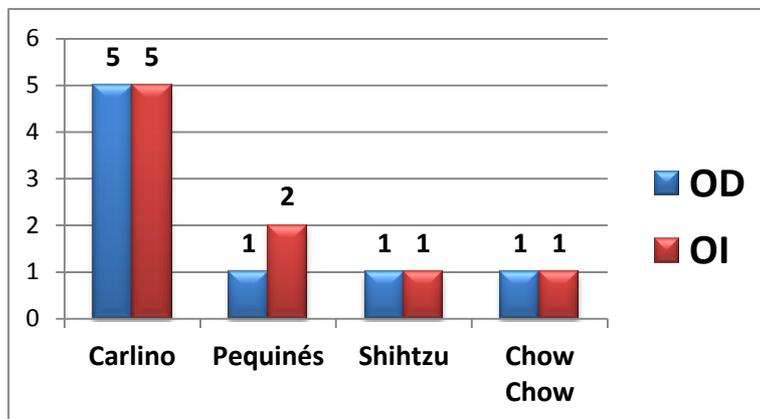


Gráfico 20: Razas afectadas por Queratitis Pigmentaria.

5.2.2.7 Queratoconjuntivitis seca.

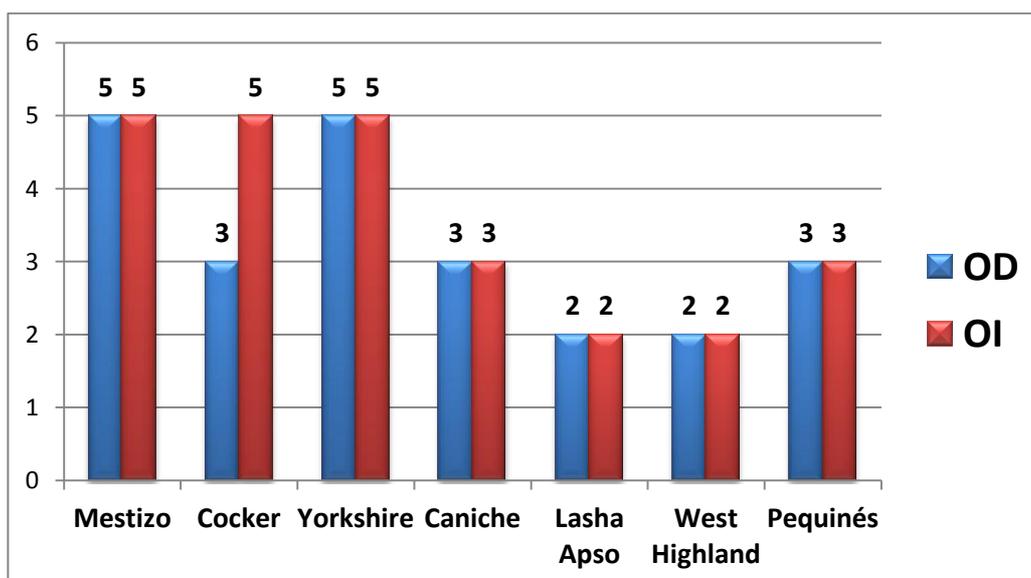


Gráfico 21: Razas afectadas por Queratoconjuntivitis seca. No se representan las razas con un solo caso clínico.

5.2.2.8 Pannus.

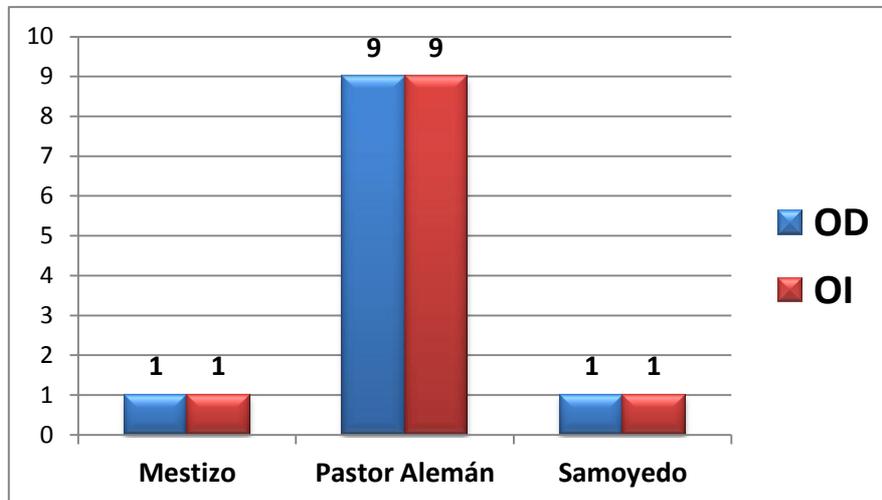


Gráfico 22: Razas afectadas por Pannus.

5.2.2.9 Distrofia/Degeneración.

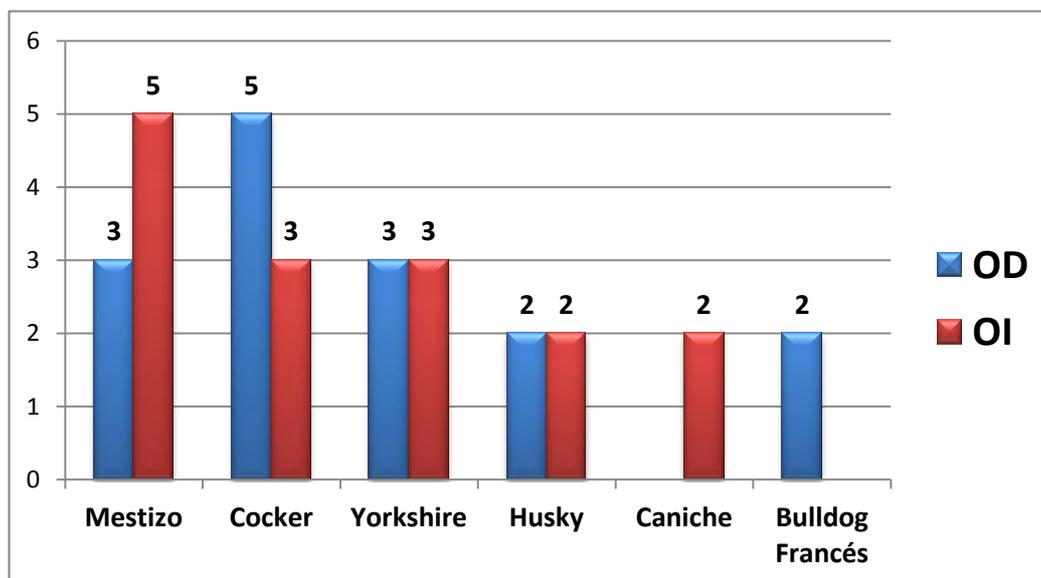


Gráfico 23: Razas afectadas por Distrofia/Degeneración. No se representan las razas con un solo caso clínico.

5.2.2.10 Queratopatía bullosa.

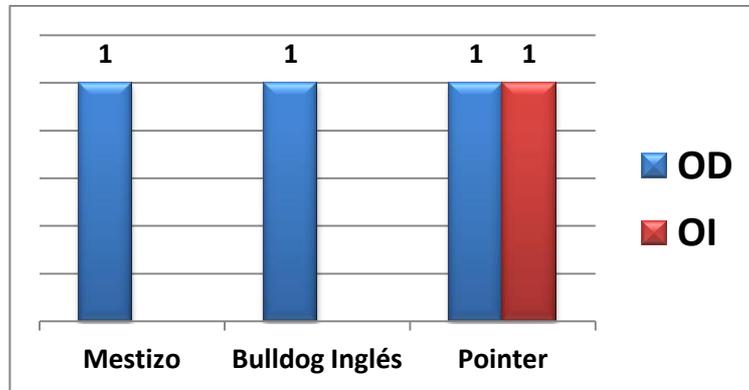


Gráfico 24: Razas afectadas por Queratopatía bullosa.

5.2.2.11 Membrana pupilar persistente.

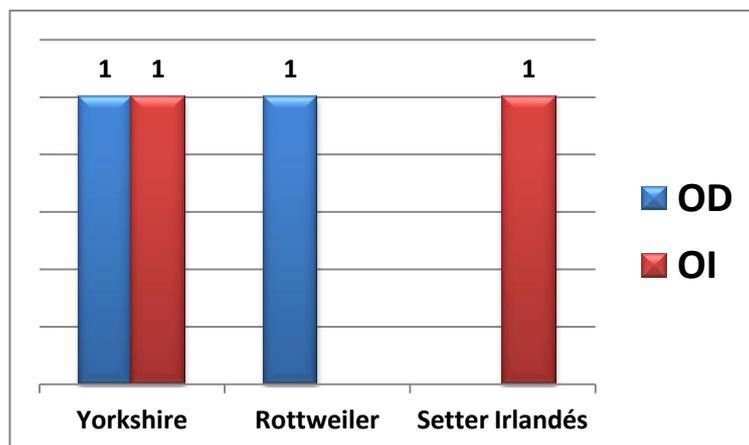


Gráfico 25: Razas afectadas por Membrana pupilar persistente.

5.2.2.12 Quiste dermoide.

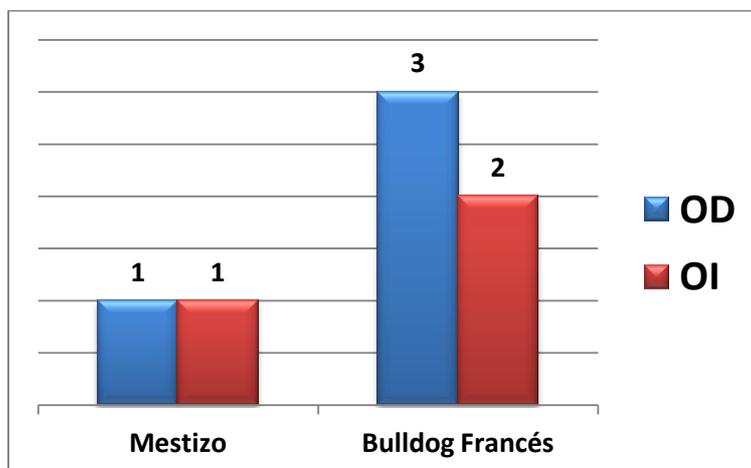


Gráfico 26: Razas afectadas por Quiste dermoide.

5.2.2.13 Neoplasias.

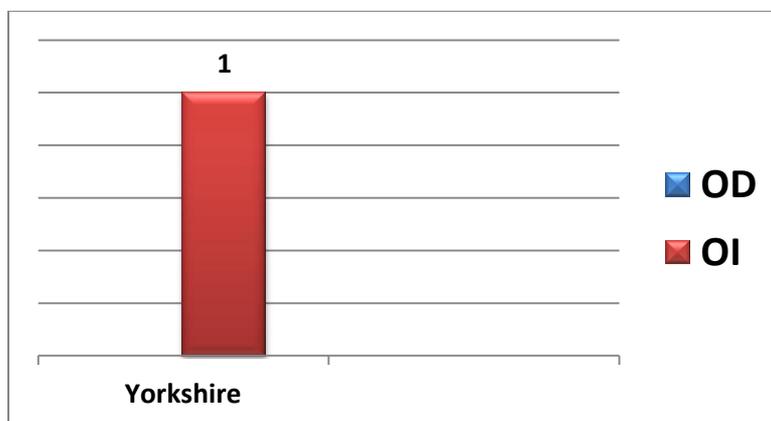


Gráfico 27: Razas afectadas por Neoplasias.

5.2.3 Patologías corneales y edad.

Los resultados obtenidos de las correlaciones efectuadas entre los tipos de patologías corneales y la edad de presentación quedan expuestos en la Tabla n.18.

Patología	EDAD (años) Media - Mediana
Úlcera superficial	5,52 - 4,58
Úlcera profunda	4,49 - 3,6
Úlcera perforada	4,24 - 3,16
Úlcera indolente	8,84 - 8,7
Queratitis	4,85 - 4,25
Queratitis pigmentaria	3,4 - 2,08
Queratoconjuntivitis seca	7,8 - 7,54
Pannus	6,17 - 6,5

Tabla 18: *Edad de presentación.*

5.3 REGLAS DIAGNÓSTICAS

5.3.1 ENTROPION.

	Entropion		P
	No N = 244	Si N = 37	
Edad, meses	68 (27 ; 108)	18 (12 ; 52)	< .001
Machos / Hembras	51.6 / 48.4	64.9 /35.1	.133
Edema	223 (91.4)	36 (97.3)	.329
Vasos	176 (72.1)	18 (48.6)	.004
Epifora	15 (6.1)	5 (13.5)	.158
Pigmento	64 (26.2)	10 (27.0)	.918
Espasmo	110 (45.1)	23 (62.2)	.052
Tejido de Granulación	40 (16.4)	3 (8.1)	.192
Ojo rojo	77 (31.6)	7 (18.9)	.118
Conjuntivitis	50 (20.4)	9 (24.3)	.594
Leucoma	33 (13.5)	1 (2.7)	.061
Legañas	69 (28.3)	25 (67.6)	< .001
Blefaritis	11 (4.5)	9 (24.3)	< .001
Sinequia	29 (11.9)	0	.020
Reflejo directo	233 (95.5)	36 (97.3)	1
Reflejo indirecto	223 (91.4)	36 (97.3)	.329
Respuesta amenaza	229 (93.9)	35 (94.6)	1

Los datos son medianas (IQR) o frecuencias (%).

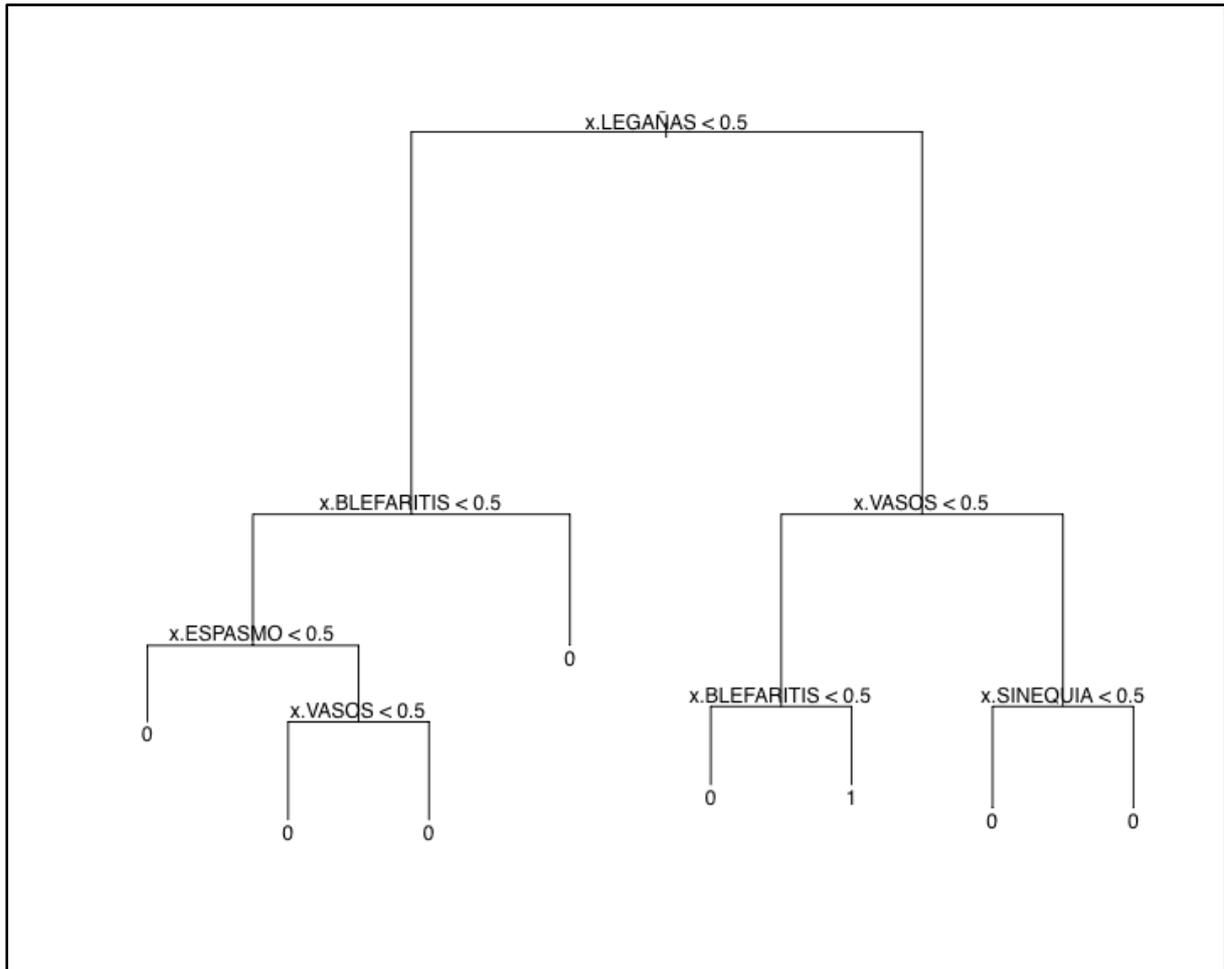


Tabla 19: Construcción del árbol de clasificación y regresión para el Entropion.

El árbol inicial tenía 9 nodos. La poda se paró en ocho nodos (árbol final), porque de esta forma se minimizaba la medida de error (*deviance*) (Gráfico n.28).

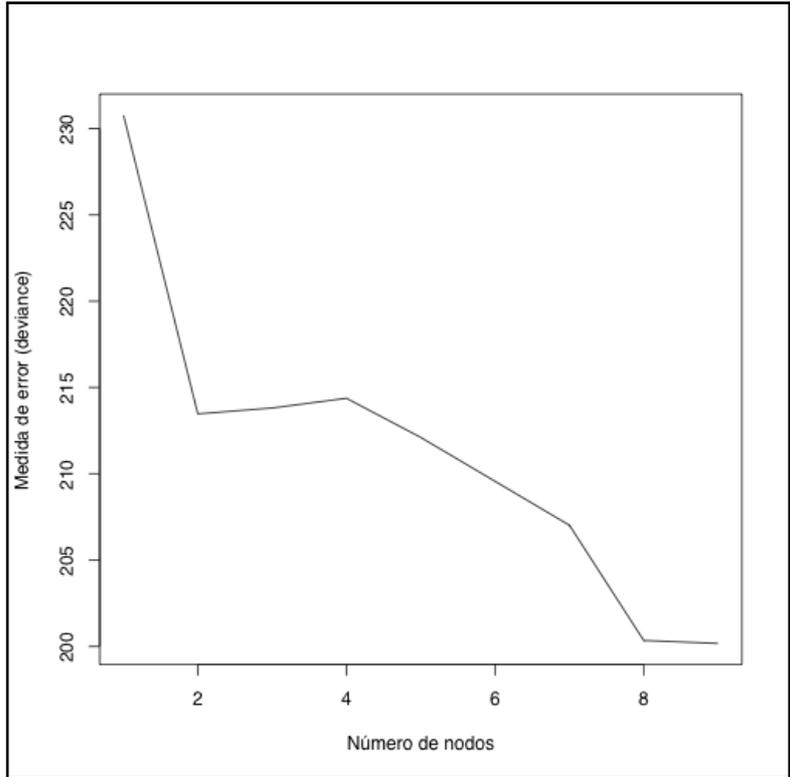


Gráfico 28: Poda del árbol para el entropion.

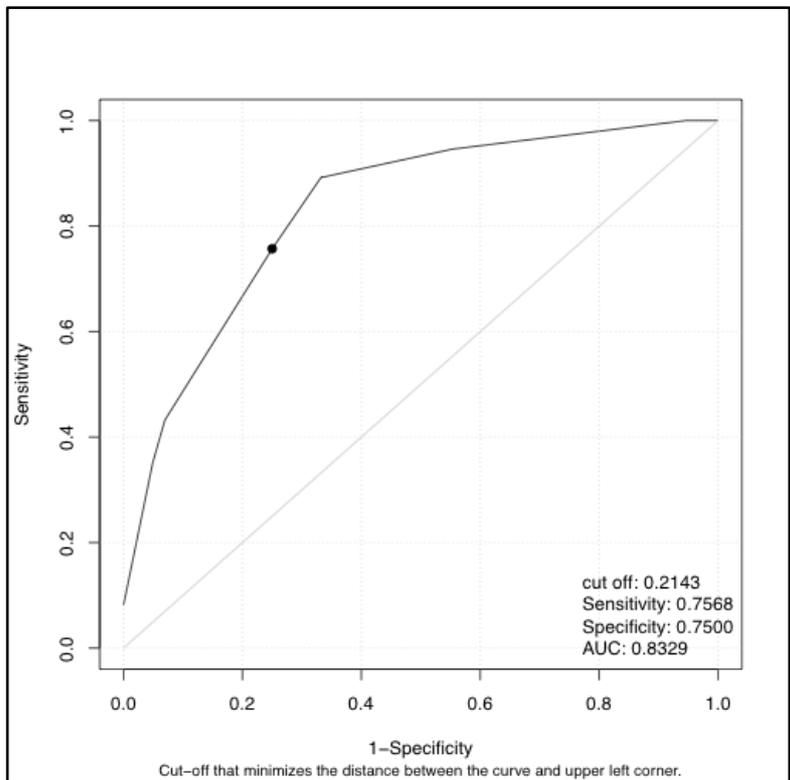


Gráfico 29: Curva ROC y AUC para el entropion.

La sensibilidad de la regla final es del 75.68%. Ello significa que la probabilidad de que resulte positivo un perro con entropión es del 75.68%. La especificidad es del 75%, lo que significa que un perro que no tiene esta patología, tiene una probabilidad del 75% de resultar negativo.

Teniendo en cuenta el cutoff seleccionado para la probabilidad de entropión (21.43%), la regla de decisión final quedaría en la forma que sigue.

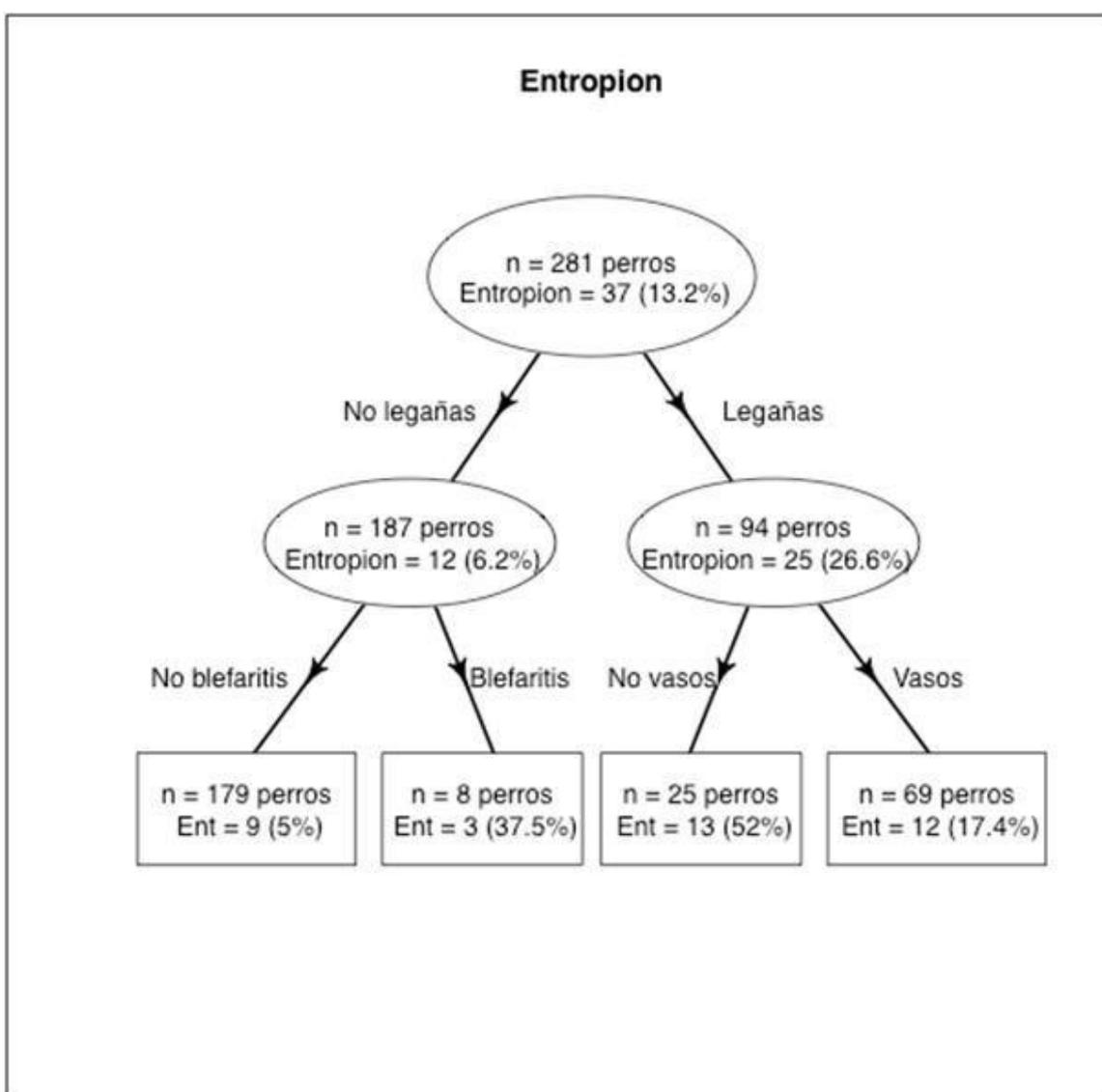


Tabla 20: *Árbol de clasificación y regresión para el Entropion.*

5.3.2 MACROFISURA PALPEBRAL.

	Macrofisurapalp.		P
	No N = 267	Si N = 14	
Edad, meses	66 (24 ; 108)	29 (12 ; 60)	.037
Machos / Hembras	52.4 / 47.6	71.4 / 28.6	.165
Edema (2)	245 (91.8)	14 (100)	.611
Vasos (3)	183 (68.5)	11 (78.6)	.561
Epifora (4)	19 (7.1)	1 (7.1)	1
Pigmento (5)	68 (25.5)	6 (42.9)	.209
Espasmo (6)	126 (47.29)	7 (50.0)	1
Tejido de Granulación (7)	42 (15.7)	1 (7.1)	.703
Ojo rojo (8)	83 (31.1)	1 (7.1)	.072
Conjuntivitis (9)	57 (21.3)	2 (14.3)	.741
Leucoma (10)	31 (11.69)	3 (21.4)	.389
Legañas (11)	83 (31.1)	11 (78.6)	.001
Blefaritis (12)	20 (7.5)	0	.609
Sinequia (14)	28 (10.5)	1 (7.1)	1
Reflejo directo (15)	255 (95.5)	14 (100)	1
Reflejo indirecto (16)	245 (91.8)	14 (100)	.611
Respuesta amenaza (17)	250 (93.6)	14 (100)	1

Los datos son medianas (IQR) o frecuencias (%).

La única variable que mostró significación fue la presencia/ausencia de legañas. En tal caso, no procede construir una regla multivariante de diagnóstico.

5.3.3 EXOFTALMIA.

	Exoftalmia		P
	No N = 261	Si N = 20	
Edad, meses	66 (24 ; 112)	29 (11 ; 60)	.009
Machos / Hembras	51.7 / 48.3	75.0 / 25.0	.044
Edema (2)	239 (91.6)	20 (100)	.382
Vasos (3)	179 (68.6)	15 (75.0)	.550
Epifora (4)	18 (6.9)	2 (10.0)	.642
Pigmento (5)	65 (24.9)	9 (45.0)	.049
Espasmo (6)	122 (46.7)	11 (55.0)	.476
Tejido de Granulación (7)	41 (15.7)	2 (10.0)	.748
Ojo rojo (8)	83 (31.8)	1 (5.0)	.010
Conjuntivitis (9)	56 (21.5)	3 (15.0)	.775
Leucoma (10)	31 (11.99)	3 (15.09)	.719
Legañas (11)	80 (30.7)	14 (70.0)	< .001
Blefaritis (12)	19 (7.3)	1 (5.0)	1
Sinequia (14)	27 (10.3)	2 (10.0)	1
Reflejo directo (15)	250 (95.8)	19 (95.0)	.595
Reflejo indirecto (16)	240 (92.09)	19 (95.0)	1
Respuesta amenaza (17)	245 (93.9)	19 (95.0)	1

Los datos son medianas (IQR) o frecuencias (%).

La única variable que mostró significación fue la presencia/ausencia de legañas. En tal caso, no procede construir una regla multivariante de diagnóstico.

5.3.4 DISTIQUIASIS.

	Distiquiasis		P
	No N = 266	Si N = 15	
Edad, meses	65 (24 ; 109)	29 (12 ; 43)	.026
Machos / Hembras	53.8 / 46.2	46.7 / 53.3	.592
Edema (2)	246 (92.5)	13 (86.7)	.331
Vasos (3)	184 (69.2)	10 (66.7)	.782
Epifora (4)	18 (6.8)	2 (13.3)	.290
Pigmento (5)	68 (25.6)	6 (40.0)	.233
Espasmo (6)	122 (45.9)	11 (73.3)	.038
Tejido de Granulación (7)	39 (14.7)	4 (26.7)	.259
Ojo rojo (8)	82 (30.8)	2 (13.3)	.245
Conjuntivitis (9)	57 (21.4)	2 (13.3)	.744
Leucoma (10)	32 (12.0)	2 (13.3)	.700
Legañas (11)	93 (35.0)	1 (6.7)	.024
Blefaritis (12)	18 (6.8)	2 (13.3)	.290
Sinequia (14)	28 (10.5)	1 (6.7)	1
Reflejo directo (15)	255 (95.9)	14 (93.3)	.489
Reflejo indirecto (16)	245 (92.1)	14 (93.3)	1
Respuesta amenaza (17)	249 (93.6)	15 (100)	.610

Los datos son medianas (IQR) o frecuencias (%).

Las únicas variables que mostraron significación fueron la presencia/ausencia de legañas y la presencia/ausencia de espasmo. En tal caso, no procede construir una regla multivariante de diagnóstico.

5.3.5 ECTROPION; TRIQUIASIS; CILIO ECTÓPICO.

No procede el análisis de estas patologías. No existen suficientes casos clínicos con estas enfermedades.

5.3.6 GLAUCOMA.

	Glaucoma		P
	No N = 258	Si N = 23	
Edad, meses	61 (24 ; 108)	50 (21 ; 126)	1
Machos / Hembras	52.7 / 47.3	60.9 / 39.1	.452
Edema (2)	236 (91.5)	23 (100)	.233
Vasos (3)	177 (68.6)	17 (73.9)	.598
Epifora (4)	20 (7.8)	0	.387
Pigmento (5)	71 (27.5)	3 (13.0)	.131
Espasmo (6)	121 (46.9)	12 (52.2)	.627
Tejido de Granulación (7)	39 (15.1)	4 (17.4)	.763
Ojo rojo (8)	71 (27.5)	13 (56.5)	.004
Conjuntivitis (9)	56 (21.7)	3 (13.0)	.430
Leucoma (10)	32 (12.4)	2 (8.7)	1
Legañas (11)	91 (35.3)	3 (13.0)	.030
Blefaritis (12)	20 (7.8)	0	.387
Sinequia (14)	27 (10.5)	2 (8.7)	1
Reflejo directo (15)	250 (96.9)	19 (82.6)	.011
Reflejo indirecto (16)	247 (95.7)	12 (52.2)	< .001
Respuesta amenaza (17)	245 (95.0)	19 (82.6)	.040

Los datos son medianas (IQR) o frecuencias (%).

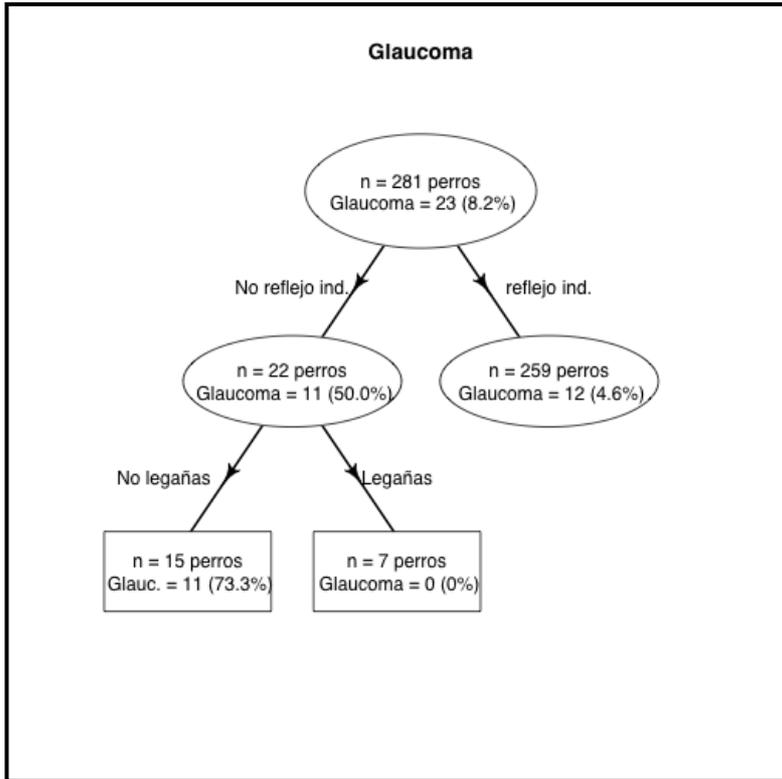


Tabla 21: *Árbol de clasificación y regresión para el Glaucoma.*

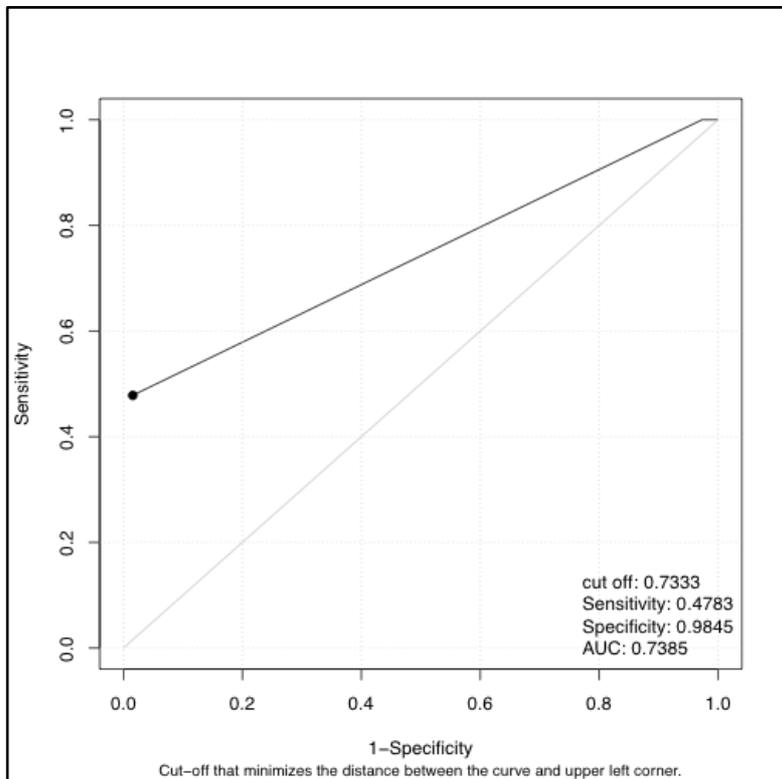


Gráfico 30: *Curva ROC y AUC para el Glaucoma.*

5.3.7 LUXACIÓN DEL CRISTALINO.

	Luxación cristalina		P
	No N = 265	Si N = 16	
Edad, meses	60 (24 ; 107)	131 (68 ; 154)	.001
Machos / Hembras	53.2 / 46.8	56.2 / 43.8	.813
Edema (2)	243 (91.7)	16 (100)	.623
Vasos (3)	183 (69.1)	11 (68.8)	1
Epifora (4)	20 (7.5)	0	.614
Pigmento (5)	72 (27.2)	2 (12.5)	.252
Espasmo (6)	119 (44.9)	14 (87.5)	.001
Tejido de Granulación (7)	42 (15.8)	1 (6.2)	.480
Ojo rojo (8)	76 (28.7)	8 (50.0)	.091
Conjuntivitis (9)	58 (21.9)	1 (6.2)	.207
Leucoma (10)	33 (12.5)	1 (6.2)	.702
Legañas (11)	93 (35.1)	1 (6.2)	.018
Blefaritis (12)	20 (7.5)	0	.614
Sinequia (14)	28 (10.6)	1 (6.2)	1
Reflejo directo (15)	255 (96.2)	14 (87.5)	.144
Reflejo indirecto (16)	246 (92.8)	13 (81.2)	.119
Respuesta amenaza (17)	250 (94.3)	14 (87.5)	.251

Los datos son medianas (IQR) o frecuencias (%).

La única variable que mostró significación fue la presencia/ausencia de legañas. En tal caso, no procede construir una regla multivariante de diagnóstico.

5.3.8 UVEÍTIS.

	Uveítis		P
	No N = 258	Si N = 23	
Edad, meses	60 (24 ; 108)	64 (51 ; 131)	.120
Machos / Hembras	54.3 / 45.7	43.5 / 56.5	.320
Edema (2)	236 (91.5)	23 (100)	.233
Vasos (3)	178 (69.0)	16 (69.6)	.955
Epifora (4)	18 (7.0)	2 (8.7)	.673
Pigmento (5)	69 (26.7)	5 (21.7)	.602
Espasmo (6)	115 (44.6)	18 (78.3)	.002
Tejido de Granulación (7)	41 (15.9)	2 (8.7)	.547
Ojo rojo (8)	71 (27.5)	13 (56.5)	.004
Conjuntivitis (9)	55 (21.3)	4 (17.4)	.794
Leucoma (10)	33 (12.8)	1 (4.39)	.330
Legañas (11)	91 (35.3)	3 (13.0)	.030
Blefaritis (12)	18 (7.0)	2 (8.7)	.673
Sinequia (14)	25 (9.7)	4 (17.4)	.275
Reflejo directo (15)	250 (96.9)	19 (82.7)	.011
Reflejo indirecto (16)	242 (93.8)	17 (73.9)	.005
Respuesta amenaza (17)	246 (95.3)	18 (78.7)	.008

Los datos son medianas (IQR) o frecuencias (%).

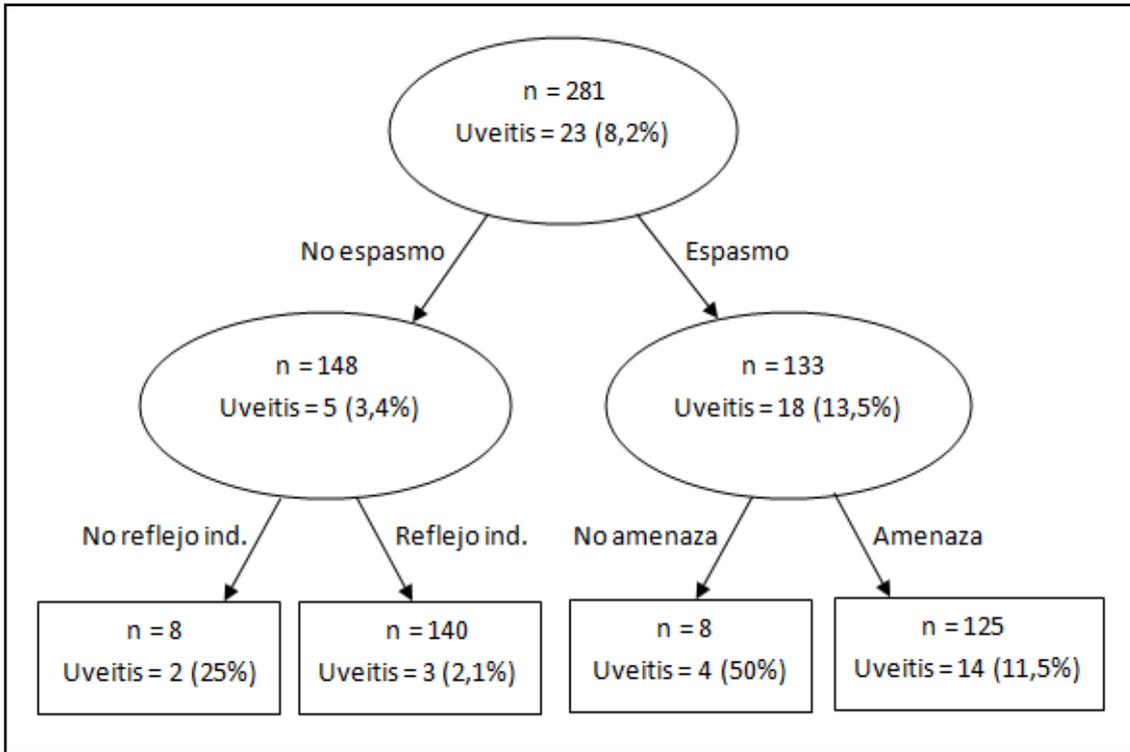


Tabla 22: *Árbol de clasificación y regresión para la Uveítis.*

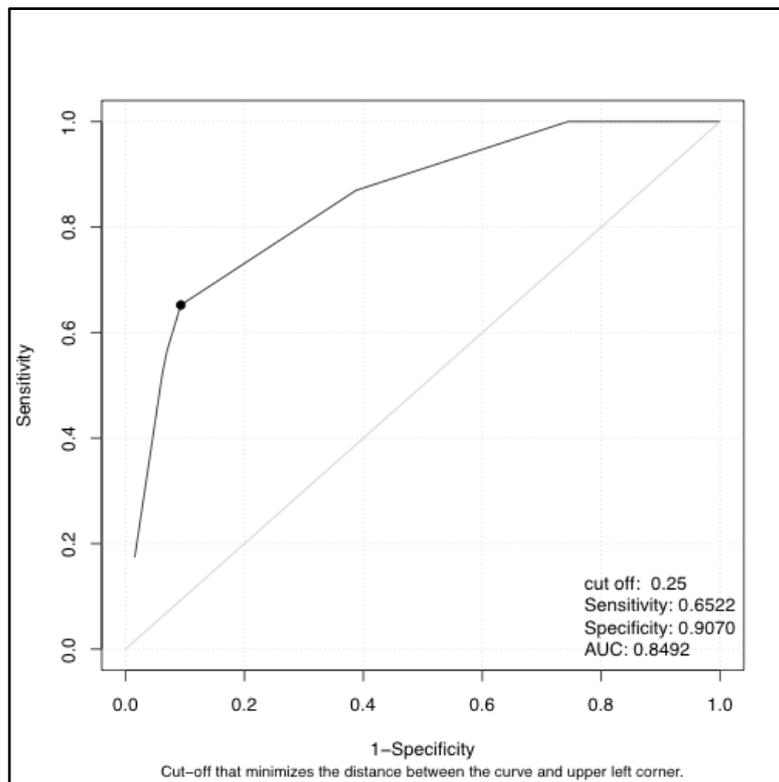


Gráfico 31: *Curva ROC y AUC para entropion la Uveítis.*

5.3.9 ÚLCERA SUPERFICIAL.

	Úlcera superficial		P
	No N = 182	Si N = 99	
Edad, meses	66 (24 ; 108)	60 (21 ; 108)	.813
Machos / Hembras	54.9 / 45.1	50.5 / 49.5	.476
Edema (2)	163 (89.6)	96 (97.0)	.027
Vasos (3)	121 (66.5)	73 (73.7)	.209
Epifora (4)	10 (5.5)	10 (10.1)	.151
Pigmento (5)	61 (33.5)	13 (13.1)	< .001
Espasmo (6)	66 (36.3)	67 (67.7)	< .001
Tejido de Granulación (7)	34 (18.7)	9 (9.1)	.033
Ojo rojo (8)	54 (29.7)	30 (30.3)	.912
Conjuntivitis (9)	42 (23.1)	17 (17.2)	.246
Leucoma (10)	27 (14.8)	7 (7.1)	.057
Legañas (11)	71 (39.0)	23 (23.3)	.007
Blefaritis (12)	13 (7.1)	7 (7.1)	.982
Sinequia (14)	25 (13.7)	4 (4.0)	.011
Reflejo directo (15)	173 (95.1)	96 (97.0)	.549
Reflejo indirecto (16)	166 (91.2)	93 (93.9)	.416
Respuesta amenaza (17)	170 (93.4)	94 (94.9)	.604

Los datos son medianas (IQR) o frecuencias (%)

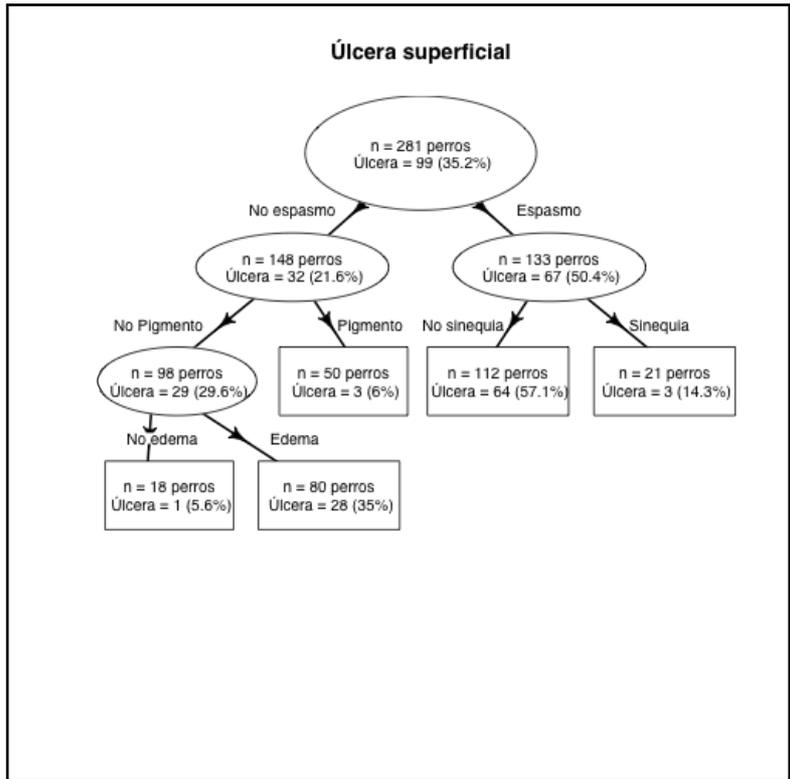


Tabla 23: *Árbol de clasificación y regresión para la Úlcera superficial.*

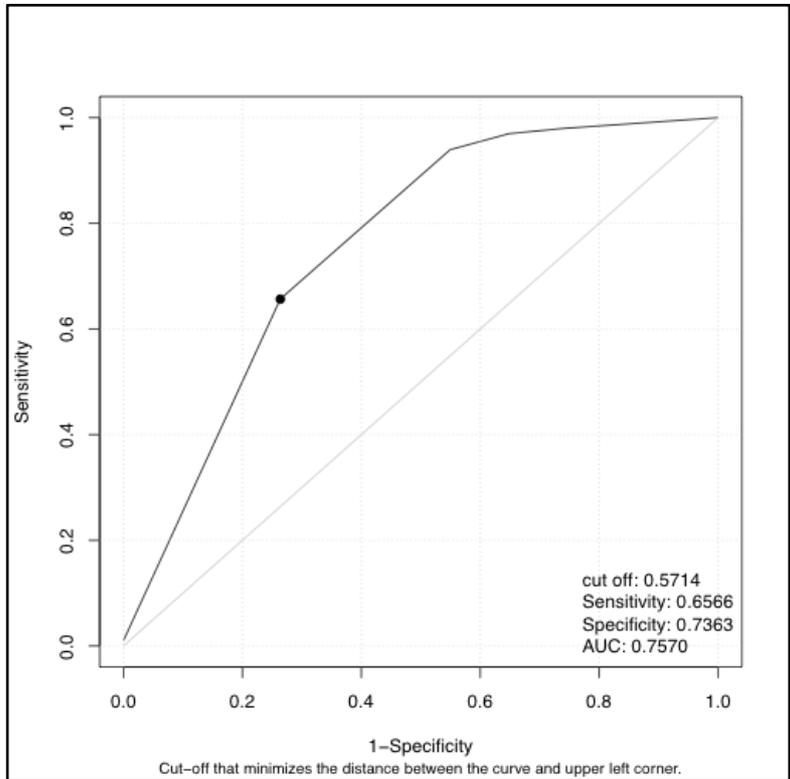


Gráfico 32: *Curva ROC y AUC para la Úlcera superficial.*

5.3.10 ÚLCERA PROFUNDA.

	Úlcera profunda		P
	No N = 248	Si N = 33	
Edad, meses	66 (24 ; 110)	60 (14 ; 72)	.076
Machos / Hembras	52.8 (47.2	57.6 / 42.4	.607
Edema (2)	227 (91.5)	32 (97.0)	.489
Vasos (3)	166 (66.9)	28 (84.8)	.037
Epifora (4)	16 (6.5)	4 812.1)	.270
Pigmento (5)	66 (26.6)	8 (24.2)	.771
Espasmo (6)	105 (42.3)	28 (84.8)	< .001
Tejido de Granulación (7)	33 (13.3)	10 (30.3)	.011
Ojo rojo (8)	71 (28.6)	13 (39.4)	.204
Conjuntivitis (9)	50 (20.2)	9 (27.39	.346
Leucoma (10)	32 812.9)	2 (6.1)	.394
Legañas (11)	81 (32.7)	13 (39.4)	.441
Blefaritis (12)	17 (6.9)	3 (9.1)	.715
Sinequia (14)	20 (8.1)	9 (27.3)	.003
Reflejo directo (15)	237 (95.6)	32 (97.0)	1
Reflejo indirecto (16)	227 (91.5)	32 (97.0)	.489
Respuesta amenaza (17)	232 (93.5)	32 (97.0)	.703

Los datos son medianas (IQR) o frecuencias (%).

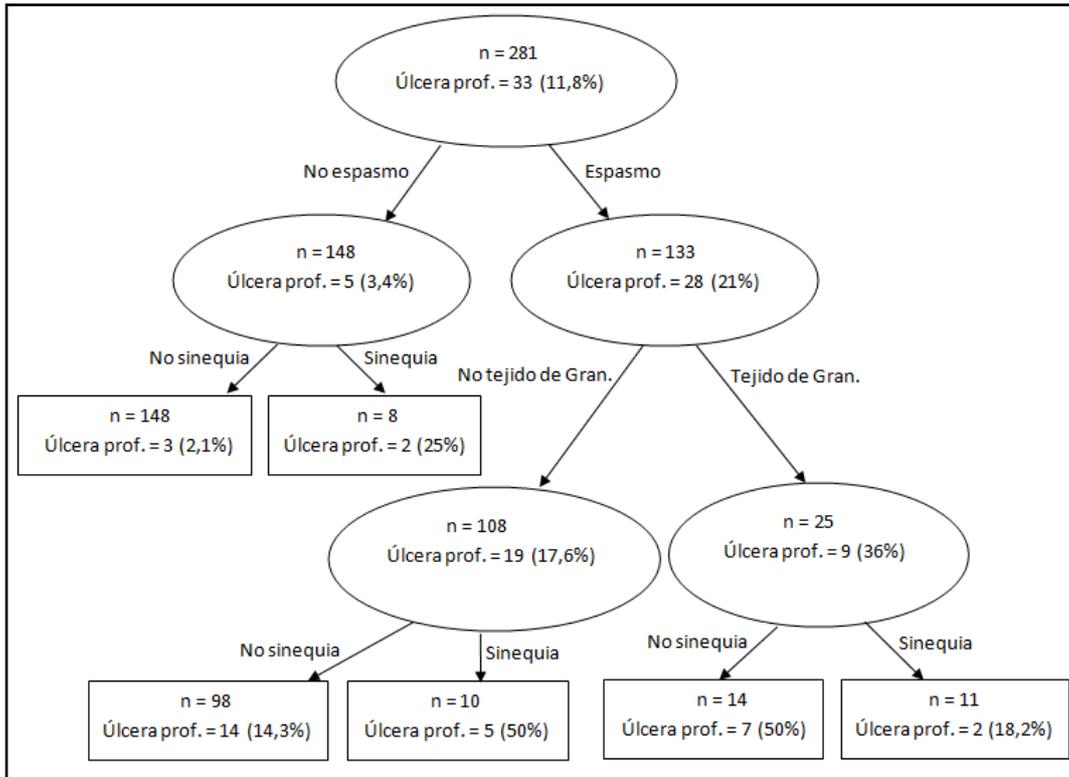


Tabla 24: *Árbol de clasificación y regresión para la Úlcera profunda.*

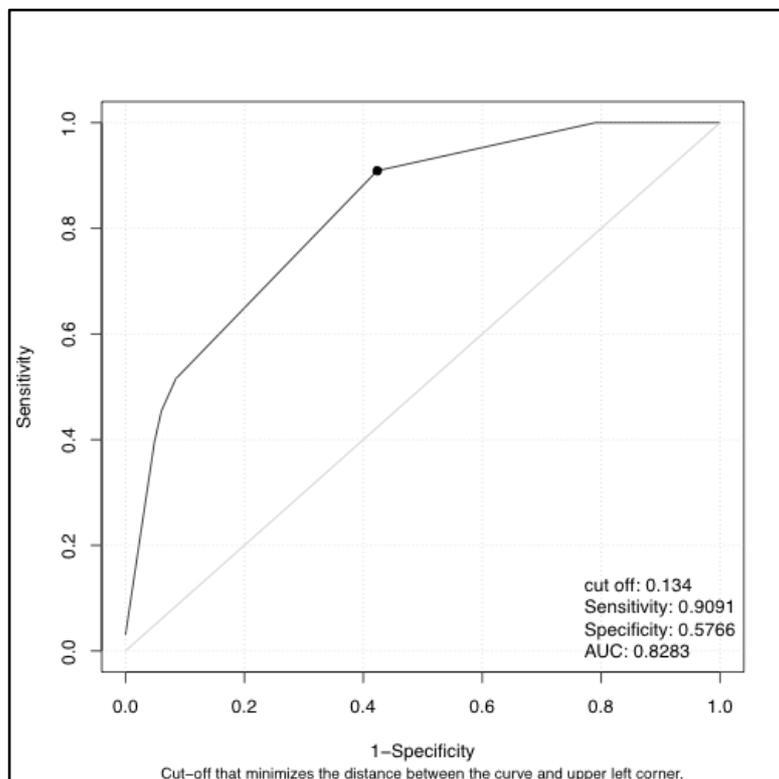


Gráfico 33: *Curva ROC y AUC para la Úlcera profunda.*

5.3.11 ÚLCERA PERFORADA.

	Úlcera perforada		P
	No N = 267	Si N = 14	
Edad, meses	64 (24 ; 108)	25 (7 ; 66)	.061
Machos / Hembras	53.6 / 46.4	50.0 / 50.0	.795
Edema (2)	245 (91.8)	14 (100)	.611
Vasos (3)	181 (67.8)	13 (92.9)	.071
Epifora (4)	18 (6.7)	2 (14.3)	.262
Pigmento (5)	71 (26.6)	3 (21.4)	1
Espasmo (6)	122 (45.7)	11 (78.6)	.016
Tejido de Granulación (7)	35 (13.1)	8 (57.1)	< .001
Ojo rojo (8)	74 (27.7)	10 (71.4)	.001
Conjuntivitis (9)	53 (19.9)	6 (42.9)	.083
Leucoma (10)	28 (10.5)	6 (42.9)	.003
Legañas (11)	89 (33.3)	5 (35.7)	1
Blefaritis (12)	20 (7.5)	0	.609
Sinequia (14)	17 (6.4)	12 (85.7)	< .001
Reflejo directo (15)	257 (96.3)	12 (85.7)	.114
Reflejo indirecto (16)	248 (92.9)	11 (78.6)	.086
Respuesta amenaza (17)	251 (94.0)	13 (92.9)	.591

Los datos son medianas (IQR) o frecuencias (%).

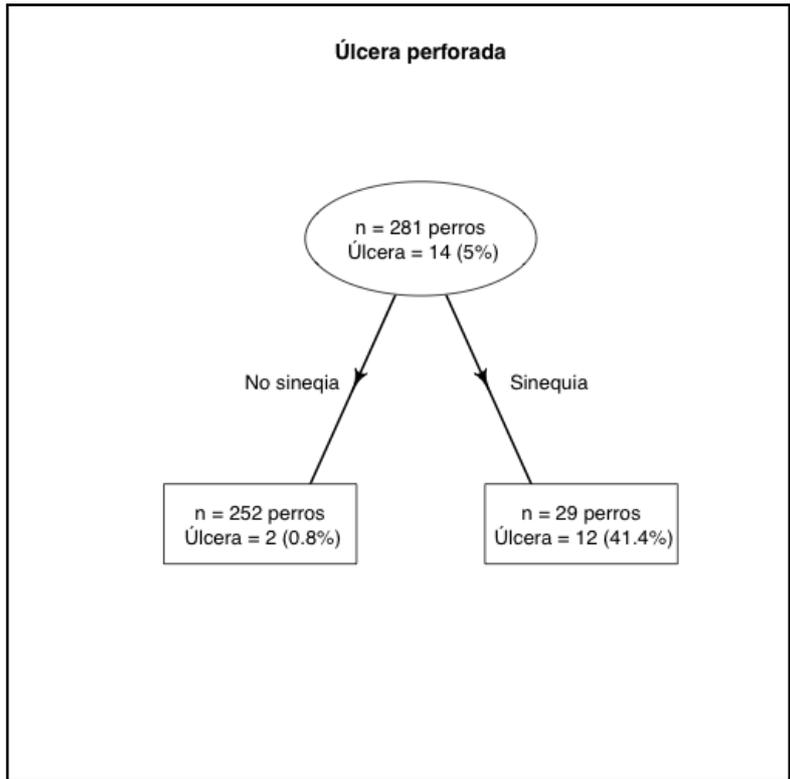


Tabla 25: *Árbol de clasificación y regresión para la Úlcera perforada.*

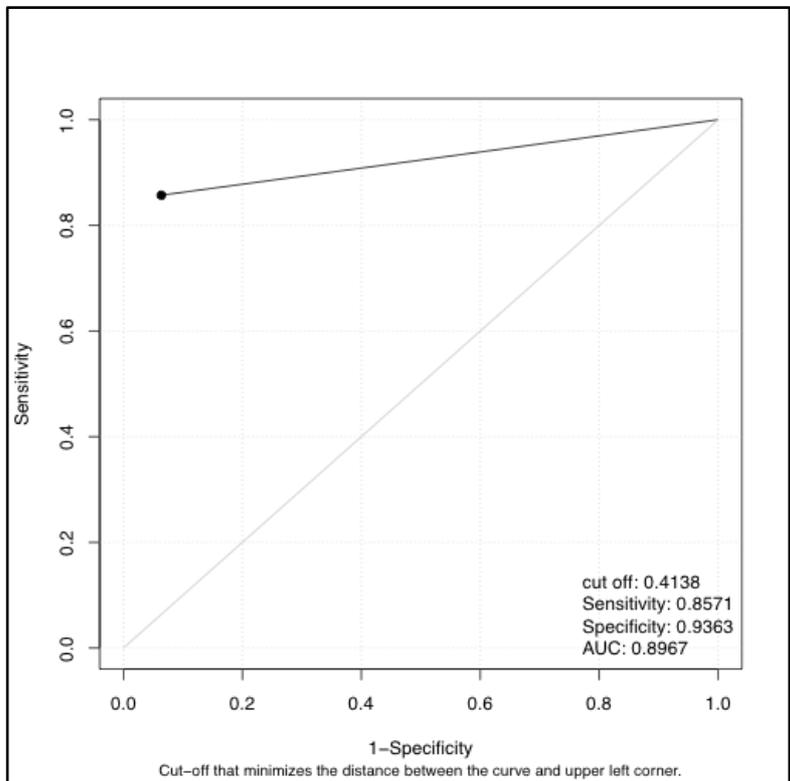


Gráfico 34: *Curva ROC y AUC para la Úlcera perforada.*

5.3.12 ÚLCERA INDOLENTE .

	Úlcera indolente		P
	No N = 268	Si N = 13	
Edad, meses	60 (24 ; 108)	105 (84 ; 113)	.017
Machos / Hembras	52.2 / 47.8	76.9 / 23.1	.081
Edema (2)	248 (92.5)	11 (84.6)	.270
Vasos (3)	185 (69.0)	9 (69.2)	1
Epifora (4)	20 (7.5)	0	.609
Pigmento (5)	71 (26.5)	3 (23.1)	1
Espasmo (6)	130 (48.5)	3 (23.1)	.073
Tejido de Granulación (7)	40 (14.9)	3 (23.1)	.428
Ojo rojo (8)	80 (29.9)	4 (30.8)	1
Conjuntivitis (9)	56 (20.9)	3 (23.1)	.739
Leucoma (10)	31 (11.6)	3 (23.1)	.198
Legañas (11)	92 (32.3)	2 (15.4)	.231
Blefaritis (12)	20 (7.5)	0	.609
Sinequia (14)	29 (10.8)	0	.374
Reflejo directo (15)	256 (95.5)	13 (100)	1
Reflejo indirecto (16)	246 (91.8)	13 (100)	.608
Respuesta amenaza (17)	251 (93.7)	13 (100)	1

Los datos son medianas (IQR) o frecuencias (%).

No hay variables que presenten significación. En tal caso, no procede construir una regla multivariante de diagnóstico.

5.3.13 QUERATITIS.

	Queratitis		P
	No N = 162	Si N = 119	
Edad, meses	57 (18 ; 107)	72 (30 ; 113)	.080
Machos / Hembras, %	56.2 / 43.8	49.6 / 50.4	.274
Edema (2)	143 (88.3)	116 (97.5)	.005
Vasos (3)	107 (66.0)	87 (73.1)	.206
Epifora (4)	16 (9.9)	4 (3.4)	.036
Pigmento (5)	23 (14.2)	51 (42.9)	< .001
Espasmo (6)	93 (57.4)	40 (33.6)	< .001
Tejido de Granulación (7)	26 (16.0)	17 (14.3)	.685
Ojo rojo (8)	48 (29.6)	35 (29.4)	.968
Conjuntivitis (9)	30 (18.5)	29 (24.4)	.234
Leucoma (10)	25 (15.4)	9 (7.6)	.046
Legañas (11)	35 (21.6)	59 (49.6)	< .001
Blefaritis (12)	9 (5.6)	11 (9.2)	.235
Sinequia (14)	25 (15.4)	4 (3.4)	.001
Reflejo directo (15)	157 (96.9)	112 (94.1)	.252
Reflejo indirecto (16)	152 (93.8)	107	.228
Respuesta amenaza (17)	156 (96.3)	108 (90.8)	.054

Los datos son medianas (IQR) o frecuencias (%).

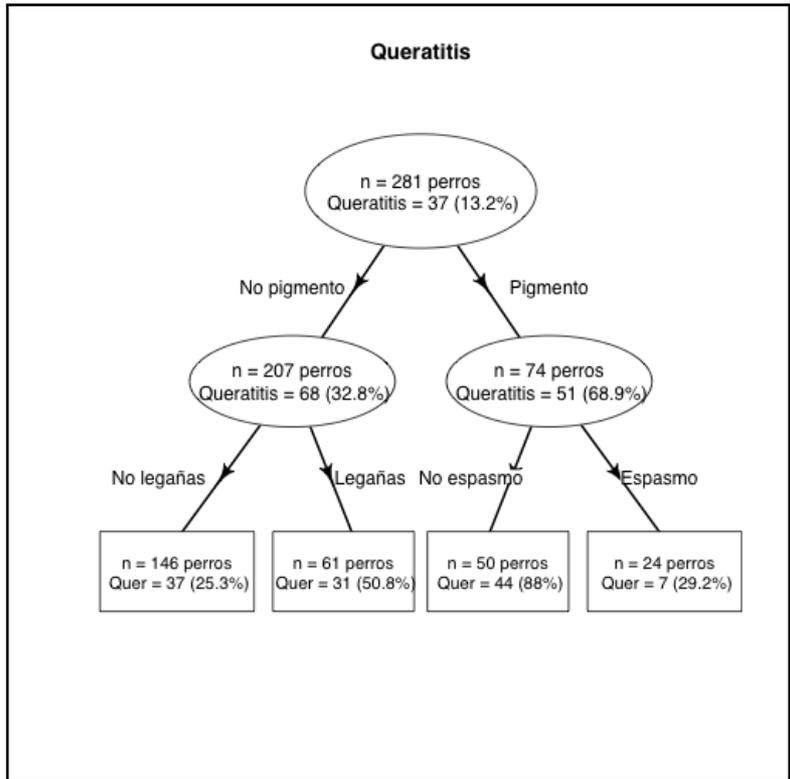


Tabla 26: *Árbol de clasificación y regresión para la Queratitis.*

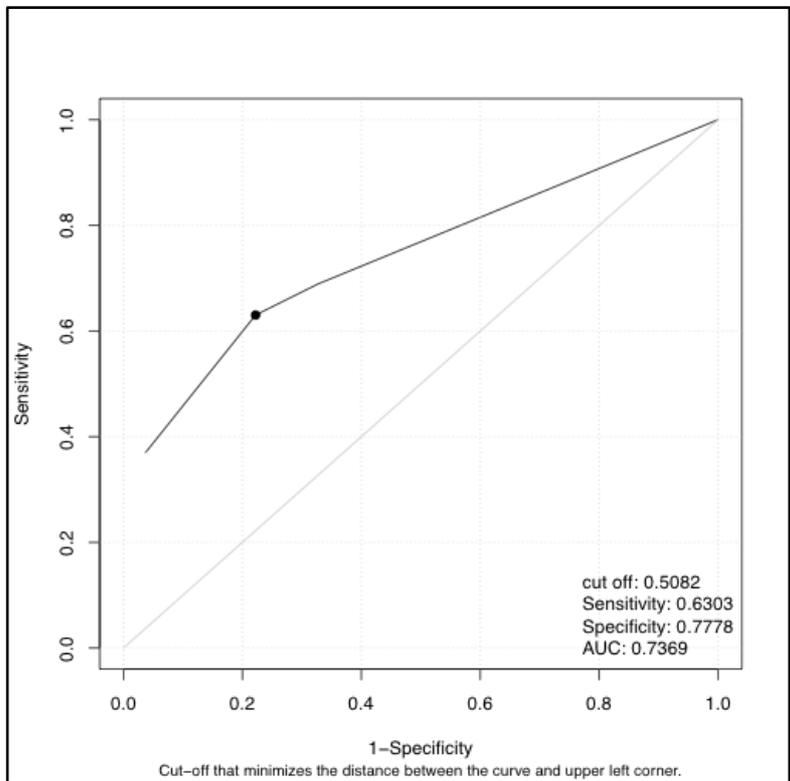


Gráfico 35: *Curva ROC y AUC para la Queratitis*

5.3.14 Queratitis pigmentaria; Queratoconjuntivitis seca; Pannus.

No procede el análisis de estas patologías. 78 de los casos clínicos estudiados presentaron dos de estas tres enfermedades y 2 casos clínicos presentaron las tres enfermedades.

CAPÍTULO VI

DISCUSIÓN



En el presente capítulo se muestra la discusión de los resultados. Para un mejor y más claro análisis, seguimos el mismo esquema empleado en los capítulos precedentes para la exposición de los parámetros estudiados.

6.1 DATOS DEL PACIENTE

El análisis de los parámetros incluidos en este apartado, nos permitió obtener un perfil general de los pacientes en cuanto a la distribución por edad, sexo y raza.

Respecto a la edad encontramos el 50% de la población de perros con patología corneal tenía una edad igual o menor a 60,5 meses, que el 25% tenía un edad igual o menor a 24 meses y que el 75% tenía una edad igual o menor a 108 meses. Los valores encontrados reflejan que la mitad de la población tenía una edad inferior a los 5 años y que la otra mitad tenía una edad superior a los 5 años, además, el mayor número de patologías corneales se dio entre los 0 y 9 años de edad.

En cuanto al sexo existe una pequeña diferencia entre pacientes machos y pacientes hembras. Los machos resultaron más propensos a padecer problemas corneales (53,5%) que las hembras (46,5%).

Respecto a la raza, los datos indican que la mayoría de los perros eran Mestizos (22%), y que las razas más afectadas por enfermedad corneal fueron: Yorkshire Terrier (12,1%), Carlino (8,9%), Cocker Spaniel Inglés (7,1%), Bulldog Francés (6,0%), Bulldog Inglés (5,7%) y Caniche (5,3%).

Estos resultados no pueden confrontarse con otros trabajos, visto que no existen estudios epidemiológicos que evalúen conjuntamente todas las patologías corneales que se analizaron en esta investigación.

6.2 HISTORIA CLÍNICA

Según el historial clínico de los pacientes, alrededor del 20% de los animales objeto del estudio sufrió una enfermedad corneal antes de ingresar en el Servicio de Oftalmología Veterinaria de la ULPGC. Casi todos estos pacientes (OD 89,1%; OI 91,8%) seguían enfermos al momento de su primera visita en el Hospital Clínico Veterinario de la ULPGC. Sin embargo, los datos que tenemos no permiten averiguar si las patologías que presentaban eran unas recidivas de las mismas afecciones sufridas antes de ingresar en el Servicio de Oftalmología del Hospital, si eran patologías que nunca llegaron a curarse y que seguían activas o si presentaban enfermedades distintas a las que había sufrido anteriormente.

Además la gran mayoría de estos casos (OD 86,9%; OI 97,9%) recibieron tratamiento médico por parte de otros veterinarios, mientras que solo el 1,1% recibió tratamiento quirúrgico. Estos datos señalan que los

veterinarios de la isla de Gran Canaria, prefieren utilizar el tratamiento médico y no emplean el tratamiento quirúrgico en la terapia de las enfermedades corneales de la especie canina. Esta situación respalda el hecho que la cirugía corneal es una disciplina que los veterinarios no especializados no suelen practicar porque requiere experiencia, conocimiento de las técnicas de microcirugía y un equipamiento costoso (Zuberbuhler *et al.*, 2013).

6.3 PATOLOGÍAS OCULARES NO CORNEALES

Las alteraciones oculares no corneales más frecuentes fueron: el entropion del párpado inferior, la exoftalmia, la macrofisura palpebral, la catarata y la uveítis.

Los problemas palpebrales son muy frecuentes en el Carlino, Bulldog Francés y Bulldog Inglés (razas braquicéfalas). Según muchos autores el entropion, la exoftalmia y la macrofisura palpebral son causas de enfermedad corneal y son características que se observan en el Síndrome Ocular Braquiocefálico. Además de los problemas de los anexos oculares, las razas braquicefálicas tienden a tener una sensibilidad corneal más pobre que las razas mesocefálicas, que disminuye la tendencia a parpadear causando una inadecuada distribución de las lágrimas sobre la superficie corneal y una evaporación acelerada de las mismas (síndrome evaporativo). Esto explica porque entre las cinco razas que más fueron atendidas por el Servicio de Oftalmología Veterinaria de la ULPGC por problemas corneales, tres son razas braquicéfalas (Carlino, Bulldog Francés y Bulldog Inglés). De manera que nuestros datos confirman, como descrito en la literatura nacional e internacional, que estas razas tienen una elevada tendencia a padecer enfermedad corneal (Lackner, 2001; Gilger, 2007; Renwick, 2007; Maggs, 2008d; Miller, 2008a).

En cuanto a la catarata y la uveítis, nuestros datos no permiten determinar si estas fueron causa de patología corneal.

Las cataratas se producen con frecuencia después de una uveítis y una uveítis puede producir una catarata, de manera que, en muchos casos es imposible determinar si la catarata causó la uveítis o la uveítis causó la catarata (Miller, 2008b). Además la uveítis puede ser tanto la causa, como la consecuencia de un alteración corneal (Maggs, 2008c).

6.4 PATOLOGÍAS CORNEALES

6.4.1 Etiología.

Los resultados obtenidos con el estudio de las patologías corneales, indican que la mayoría de los animales tuvieron una enfermedad primaria (OD 59,4%; OI 60,1%), y que el 68,2% (OD) y el 71,2% (OI), de estas patologías, fueron de carácter idiopático (causa desconocida).

La alta incidencia de patologías idiopáticas, nos hace suponer que en muchos casos la anamnesis, una parte importante del diagnóstico, que dirige la toma de decisiones, evita la recogida de datos irrelevantes y permite ahorrar tiempo (Maggs, 2008a), no se efectuó y que en otros muchos casos la información proporcionada por el dueño del animal durante la entrevista clínica era insuficiente para descubrir cuál fue la causa que dio lugar a la enfermedad. La anamnesis de los pacientes del Hospital Clínico Veterinario de la ULPGC es una labor que realiza el alumnado durante las clases prácticas. Los alumnos tienen poca experiencia para integrar la información aportada por el dueño a la historia clínica del paciente.

Por lo tanto, creemos que si la anamnesis la hubiese hecho personal especializado y de manera rutinaria y si la comunicación con el dueño del animal hubiese sido más exhaustiva, la incidencia de las patologías idiopáticas hubiese sido menor (Ramírez Benavides; 2005).

El resto de las enfermedades de carácter primario fueron congénitas (OD 4,9%; OI 2,4%), traumáticas (OD 16,3%; OI 16,8%), autoinmunitarias (OD 9,0%, OI 8,8%) y tóxicas (químicas) (OD 0,8%; OI 1,6%).

La incidencia de las patologías secundarias fue del 40,6% y del 39,9% en el OD y en el OI respectivamente.

6.4.2 Tipos de patologías corneales.

Las patologías corneales más frecuentes fueron: la queratitis ulcerativa (úlceras superficiales 35,1%, úlceras profundas 11,7%, úlcera perforada 4,96%, úlcera indolente 4,4%, **total: 56,16%**) la queratitis no ulcerativa (25,53%), la queratoconjuntivitis seca (10,63%), la distrofia/degeneración corneal (8,51%), la queratitis superficial crónica (pannus) (3,9%) y la queratitis pigmentaria (3,19%).

Más de la mitad de los pacientes atendidos 56,16% presentaban queratitis ulcerativas. La incidencia de esta enfermedad sobre la totalidad de los casos con patología corneal fue del 17,96 %, un porcentaje mucho mayor respecto a la incidencia (6,35%) observada por Petrick en un estudio retrospectivo sobre las patologías oculares en el perro publicado en 1996. La incongruencia entre nuestros resultados y los obtenidos por Petrick, puede atribuirse al hecho que, en nuestro trabajo, las razas más afectadas por patología corneal fueron el Yorkshire Terrier, el Carlino, el Cocker Spaniel Inglés, el Bulldog Francés, el

Bulldog Inglés y el Caniche. También como descrito en otros estudios (Young *et al.*, 2009) y como confirman los resultados obtenidos de las correlaciones efectuadas entre los tipos de patologías corneales y las razas afectadas (capítulo 5.2.2), el Yorkshire Terrier y las razas braquicefalias están muy predispuestas a padecer queratitis ulcerativa. Por otro lado, en el análisis efectuado por Petrick, las razas más estudiadas fueron el Pastor Alemán y el Maltés y las patologías más frecuentes fueron la queratitis superficial crónica y la catarata. El Pastor Alemán es una raza frecuentemente afectada por queratitis superficial crónica y por catarata y el Maltés por catarata (Petrick, 1996; ACVO Genetics Committee, 1999; Young, *et al.*, 2009).

Resumiendo, la popularidad del Yorkshire Terrier y de las razas braquicéfalas en la isla de Gran Canaria influyó en la incidencia de queratitis ulcerativa observada en nuestro estudio.

Sin considerar los datos relativos a la úlcera indolente, que por su compleja etiopatogenia y por el período de presentación (7-9 años) serán analizados a continuación (Maggs, 2008c), observamos que la media de edad de los perros con queratitis ulcerativa es de 4,75 años. Nuestro resultado es similar a la media de edad observada por Young y colaboradores (2009) que fue de 3,59 años. Ambos valores (4,75; 3,59) están entre 0 y 5 años, el período de vida más activo y con la más alta probabilidad de sufrir traumatismos, una de las causas más frecuente de patología corneal observada en este estudio (OD 16,3%; OI 16,8%). Por lo tanto podemos afirmar que la queratitis ulcerativa es una patología típica de perros jóvenes (Young *et al.*, 2009).

Las úlceras indolentes afectaron a perros mestizos y de raza: Boxer, Cocker Spaniel Inglés, Chihuahua, Samoyedo y Shihtzu. Sin embargo, la raza Boxer fue la más perjudicada por esa enfermedad (6 casos de 13). La edad media de presentación fue de 8,84 años. Los resultados obtenidos coinciden con la reciente literatura sobre esta patología, que afirma que este tipo de erosión epitelial de la córnea ocurre, por lo general, en los perros de mediana edad (es decir, 7-9 años) y en todas las razas de perros, aunque el Boxer es particularmente propenso a padecerla (Bentley, 2005).

La queratitis fue la segunda alteración corneal más frecuente (25,53% de los casos estudiados, 8,08% de total de los pacientes oftalmológicos) y los perros más afectados eran mestizos, Yorkshire Terrier, Cocker Spaniel Inglés, Bulldog inglés, Shar Pei, Caniche y Carlino. La edad media de presentación fue de 4,85 años de edad. El análisis de estos resultados es complicado por dos motivos: en primer lugar, aunque que en el capítulo 5.1.4 la queratitis se analiza junto al resto de enfermedades, en realidad no debería ser considerada como una patología aislada, visto que la queratitis es, en sentido general, la inflamación de la córnea y existen queratitis de diferentes tipos causadas por una gran variedad de factores. La recolección

de los datos refleja el enfoque adoptado durante las visitas clínicas, durante las cuales, los veterinarios se limitaron a registrar la presencia de inflamación corneal debido a la imposibilidad de clasificar estos casos de queratitis de manera más específica. En segundo lugar la falta de datos epidemiológicos en la literatura sobre la queratitis inespecífica en la especie canina, impide una comparación significativa de nuestros resultados con los de otros trabajos.

La queratoconjuntivitis seca (QCS) fue la tercera alteración corneal más frecuente (10,63% de los casos estudiados, 3,37% de total de los pacientes oftalmológicos). Las razas más afectadas fueron el Cocker Spaniel Inglés, el Yorkshire Terrier, el Pequinés y el Caniche. La edad media de presentación fue de 7,8 años de edad.

El primer intento de documentar la prevalencia de QCS en la especie canina se llevó a cabo hace más de 30 años por Helper (1976) que encontró una incidencia del 0,4%. En un estudio más reciente Kaswan y colaboradores (1998) documentaron una prevalencia del 35% de perros enfermos sobre una población de 460 animales (Kaswan *et al.*, 1998).

La incidencia de QCS observada en nuestro trabajo (3,37%) es muy parecida a la observada por Peirce y colaboradores que realizaron el test lagrimal de Schirmer (TLS) a 1000 perros seleccionados al azar de una normal población canina y que encontraron que el 4% de los animales tenía valores de TLS inferiores a 10 mm/min (Peirce, *et al.*).

Petrick (1996) observó una incidencia de QCS del 4,52%, siendo las razas más afectadas el Bull terrier, el Dobermann, el Pinscher Miniatura, el Pequines, el Cocker Spaniel Inglés y el Bulldog Inglés.

Sanchez y colaboradores (2007) en un estudio retrospectivo sobre 229 casos de QCS llegaron a la conclusión que las razas más perjudicadas eran el Cocker Spaniel Inglés, el Cavalier King Charles Spaniel, el West Highland White Terrier y el Shih-tzu, con una distribución bifásica con respecto a la edad (0 - 2 años y 4 – 6 años en el Cocker Spaniel Inglés ECS; 0 - 2 años y 4 – 8 años en el West Highland White Terrier) (Sanchez *et al.*, 2007).

En los EE.UU., las razas predispuestas a padecer esta enfermedad son el Cavalier King Charles Spaniel, el Bulldog Inglés, el Lhasa Apsos, el Shih-Tzu, el West Highland White Terrier, el Carlino, el Bloodhound, el Cocker Spaniel Americano, el Pekinés, el Boston Terrier, el Schnauzers Miniatura y el Samoyedos (Kaswan y Salisbury, 1990). En comparación, los trabajos efectuados en el Reino Unido revelan una mayor incidencia de QCS en el Cavalier King Charles Spaniel, West Highland White Terrier, Cocker Spaniel Inglés, Springer Spaniel Inglés y Shih-Tzu (Grauwels, 1979; Sansom y Barnett, 1985; Kaswan y Salisbury, 1990; Sanchez *et al.*, 2007).

Por lo tanto, de los diferentes trabajos relativos a la frecuencia de aparición de esta enfermedad emergen datos incongruentes. Posiblemente, esta situación, es la consecuencia de la gran variedad de razas examinadas y de las diferentes ubicaciones geográficas en las cuales se desarrollaron los estudios.

La distrofia y la degeneración corneal tuvieron una incidencia del 8,51% (2,69% de total de los pacientes oftalmológicos). Las razas más afectadas fueron el Cocker Spaniel Inglés, el Yorkshire Terrier, el Husky Siberiano, el Caniche y el Bulldog Francés. Estas patologías causan opacidad corneal por depósito de cristales, tienen un aspecto clínico muy parecido y son trastornos que en la mayoría de los casos no pueden relacionarse con una causa concreta, por lo tanto se evaluaron en conjunto. Las razas predispuestas a padecer distrofia corneal son el Beagle, el Husky Siberiano, el Pastor de Shetland, el Cavalier King Charles Spaniel, el Airedale Terrier y el Collie (Gilger, 2007). No hay estudios que describen una predisposición racial a padecer degeneración corneal, aunque en un trabajo llevado a cabo por Sansom y Blunden (2010) hubo un predominio de las razas pequeñas (West Highland White Terriers, Jack Russell Terrier, Caniches, Lhasa Apso) (Sansom y Blunden, 2010).

El 3,9% de los casos estudiados (1,23% de total de los pacientes oftalmológicos) estaban enfermos de queratitis superficial crónica (QSC). Conforme a lo descrito sobre esta enfermedad la raza de perro que más sufrió esta patología fue el Pastor Alemán. Todos los casos presentaron QSC bilateral y la edad media de presentación fue de 6,17 (Slatter *et al.*, 1977; Bedford y Lonstaffe, 1979; Andrew, 2008). Como ocurre en otras patologías inmunomediadas, la QSC está relacionada con diferentes factores de tipo genéticos, hormonales y ambientales (Chavkin, *et al.* 1994) y como descrito en el capítulo 2.6.2.1.2.3 existe una relación entre la QSC, la mayor altitud y el consecuente aumento de la exposición a la luz UV que, desafortunadamente, no pudo ser averiguada en este trabajo por la falta de datos anamnésticos.

La incidencia de la queratitis pigmentaria fue del 3,19%. Los perros más afectados fueron los de raza Carlino y la edad media de presentación fue de 3,4 años de edad. El Carlino es una raza braquicéfala muy sujeta a tener irritación corneal producida por el entropion medial y la triquiasis que causan la aparición de pigmentación corneal (Maggs, 2008c). Aunque en la práctica clínica oftalmológica es muy frecuente observar esta patología en los perros de raza Carlino, no existen en la literatura científica estudios específicos sobre la queratitis pigmentaria de las razas braquicéfalas. Los trabajos publicados no distinguen la queratitis pigmentaria de la queratitis superficial crónica (pannus) y de la queratoconjuntivitis seca que también cursan con pigmentación corneal. Por consiguiente, no es posible comparar nuestros resultados epidemiológicos con otros estudios.

6.5 MODELO DE PREDICCIÓN DE LAS PATOLOGÍAS

Un objetivo importante en la investigación médica es la obtención de reglas de decisión fiables que puedan utilizarse en la práctica clínica, por ejemplo, reglas que faciliten la toma de decisiones adecuadas ante una situación de urgencia o, más en general, reglas que permitan clasificar a los pacientes en distintos grupos de riesgo y, consecuentemente, asignarles los tratamientos más apropiados.

En los últimos años ha habido un interés creciente por el estudio de los árboles de clasificación y regresión en muchos campos de la investigación médica con el objetivo de proporcionar al clínico una herramienta que facilite el iter diagnóstico y terapéutico.

Los árboles de clasificación y regresión permiten el análisis de grupos de pacientes muy heterogéneos, con una gran cantidad de factores o variables predictoras posibles, cuando hay interacciones complejas entre los distintos factores y cuando faltan múltiples datos clínicos (Breiman *et al.*, 1984; Schiattino Lemus y Silva Zamora, 2008; Luz Calle y Sánchez-Espigares, 2011).

En este trabajo los árboles de clasificación y regresión han demostrado ser efectivos para el estudio de las patologías oculares de la especie canina, pues permiten identificar o seleccionar los factores más relevantes, explorar las interacciones entre las variables clínicas y analizar el impacto de estas sobre la probabilidad de que un perro pueda padecer una determinada enfermedad ocular.

La estrategia que se utiliza en la construcción del árbol es la segmentación de la muestra en grupos homogéneos respecto a las variables «técnica de partición o segmentación recursiva». La presentación de la información se hace esquemáticamente en un diagrama en forma de árbol invertido. El nodo raíz es dividido en subgrupos determinados por la partición de una variable predictora elegida, generando nodos hijos, los nodos hijos son divididos usando la partición de una nueva variable. El proceso recursivo se repite para los nuevos nodos hijos sucesivamente hasta que no se encuentra ninguna partición útil para este nodo y, por lo tanto, finalmente resulta un nodo terminal. Este tipo de regla diagnóstica es una herramienta fácil de utilizar.

Observando por ejemplo la Tabla n.20 (árbol de clasificación para el entropion; pag. 120) veremos que el primer nodo, el nodo raíz, nos indica que 37 (12.3%) de los pacientes estudiados sufrió esta enfermedad. El nodo raíz es dividido en subgrupos determinados (nodos hijos) por la partición de una variable predictora, la presencia o menos de legañas, que resultó ser la más frecuentemente asociada a la presencia de entropion y que nos indica que un perro con legañas tiene el 26,6% de probabilidad de estar enfermo de entropion, mientras que un perro sin legañas tiene solo el 6,2% de padecer entropion. A su vez, los nodos hijos son divididos usando la partición de nuevas variables, la presencia o menos de blefaritis y la presencia o menos

de vascularización corneal, generando cuatro nodos terminales que representa la partición final. Los resultados encontrados permitieron caracterizar los siguientes grupos de pacientes: un paciente que no presenta legañas y que no tiene blefaritis tiene solo una probabilidad del 5% de estar enfermo de entropion, mientras que un paciente que no presenta legañas pero que sufre de blefaritis tiene una probabilidad del 37,5% de estar enfermo de entropion. Por otro lado, un paciente que tiene legañas y no presenta vascularización corneal tendrá una probabilidad de padecer entropion de un 52% y uno que tiene legañas y vascularización corneal tiene un 17,4% de tener entropion.

Siendo los arboles de clasificación una regla de predicción de las patologías y no un test diagnóstico ideal (*golden standard*) capaz de distinguir perfectamente entre un paciente enfermo y uno sano, fue necesario validar las reglas diagnósticas para calcular la exactitud de las mismas.

La validación se efectuó calculando la curva ROC y el área bajo la curva (AUC) para cada una de las reglas.

La curva ROC es la representación gráfica de la sensibilidad frente a 1 – especificidad (falsos positivos).

La sensibilidad de una prueba es la capacidad de dar como positivos los casos realmente enfermos y la especificidad es la capacidad de dar como negativos los casos realmente sanos.

La curva ROC representa los intercambios entre verdaderos positivos y falsos positivos y se construye considerando todos los posibles valores de la prueba y para cada uno de ellos se calcula la proporción de verdaderos positivos (sensibilidad) y la proporción de falsos positivos (1 – especificidad). Uniendo los puntos que conectan la proporción de verdaderos positivos y falsos positivos se obtiene la curva ROC (D'Arrigo, *et al.* 2011).

El mejor método posible (curva ROC ideal) de predicción, se situaría en un punto en la esquina superior izquierda, o coordenada (0,1) representando un 100% de sensibilidad (ningún falso negativo) y un 100% también de especificidad (ningún falso positivo) (*golden standard*). Por el contrario, una clasificación totalmente aleatoria (o adivinación aleatoria) daría un punto a lo largo de la línea diagonal, que se llama también línea de no-discriminación (entres pacientes enfermos y sanos) desde el extremo inferior izquierdo hasta la esquina superior derecha (Gráfico n.36)

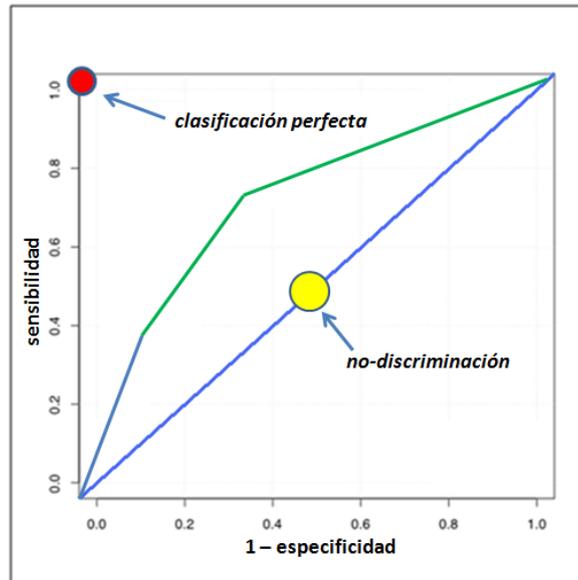


Gráfico 36: Ejemplo de curva ROC.

La mayor exactitud diagnóstica de la regla se traduce, en un desplazamiento "hacia arriba y a la izquierda" de la curva ROC y el área bajo la curva (AUC) puede emplearse como un índice de la exactitud global de la prueba: la exactitud máxima correspondería a un valor de AUC de 1 y la mínima a uno de 0.5 (Gráfico n.37).

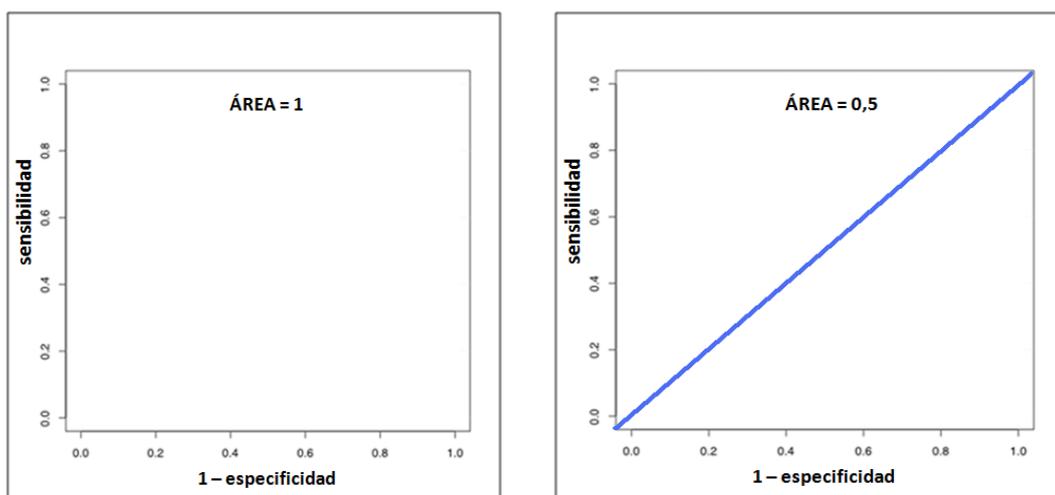


Gráfico 37: Área bajo la curva AUC.

Cuando se utiliza una curva ROC es necesario identificar un umbral (cut off – punto de corte) o sea el valor o punto de la curva ROC, por encima de la cual el paciente se considera positivo (enfermos) y por debajo se considera negativo (sano) (Gráfico n.38).

Los valores de sensibilidad y especificidad son inversamente proporcionales:

- El aumento de la sensibilidad de una prueba comporta la disminución de la especificidad.
- El aumento de la especificidad de una prueba comporta la disminución de la sensibilidad.

A medida que se desplaza el cut off de una curva ROC, se alteran las tasas de verdaderos positivos (VP) y de falsos positivos (FP).

En el campo de la medicina la elección del cut off no puede prescindir del carácter de la patología que se está estudiando. Por ejemplo, en el caso de las enfermedades con alta infectividad y mortalidad, sería apropiado minimizar los falsos negativos (paciente que resultan negativos a una prueba pero que están enfermos) y dar un cierto privilegio a la sensibilidad a expensas de la especificidad, o sea incluir más falsos positivos (paciente que resultan positivos a una prueba pero que no están enfermos (Bottarelli y Parodi, 2003; D'Arrigo, *et al.* 2011).

En nuestro caso el cut off seleccionado fue el punto de la curva que está más cerca de la esquina superior izquierda (punto de coordenadas), que maximiza la diferenciación entre verdaderos positivos y falsos positivos y que representa el mejor compromiso entre la sensibilidad y la especificidad. Para ese punto se calcularon la sensibilidad y la especificidad de la prueba (Gráfico n.38).

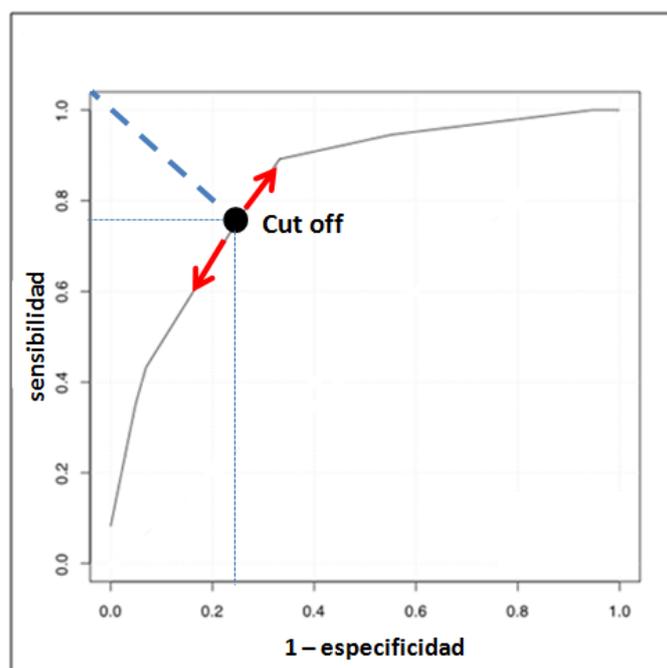


Gráfico 38: Cut off de la curva ROC.

Si analizamos entonces el Gráfico n.29 (curva ROC y AUC para el entropion; pag. 119), veremos que el cut off seleccionado es de 21,43% y que la sensibilidad de la regla final es del 75,78% y la especificidad del 75% con un AUC de 83,29%. Eso se traduce en que el árbol de clasificación para el entropion puede considerarse preciso y fiable para ser utilizado como regla de diagnóstico de esta patología.

En el árbol de clasificación para el entropion (Tabla n.20; pag. 120), de los 4 nodos terminales, 2 tienen un valor de probabilidad superior al 21,43% (cut off), 37,5% y 52%. Por lo tanto si se explora un perro utilizando esta regla y el paciente se incluye en uno de los grupos con estas dos probabilidades (37,5% y 52%) de padecer la enfermedad, el animal podría considerarse enfermo de entropion.

Este análisis puede hacerse para todas las reglas descritas en el estudio.

Aunque no fue posible crear árboles de clasificación para aquellas patologías poco representadas (patologías con pocos casos clínicos) y para aquellas en las cuales el análisis estadístico no detectó suficientes variables que presenten significación, nuestro grupo de investigación seguirá trabajando sobre este tipo de modelo de predicción de las patologías mejorando los árboles ya existentes y creando nuevas reglas de diagnóstico, empezando por un proyecto de carácter prospectivo en el que, a priori, se dictarán los requisitos que tendrá que tener un perro para ser incluido en el estudio y como observar y registrar las variables (razas, género, síntomas) asociadas a las patologías corneales.

Es la primera vez que se utiliza este método de predicción para las patologías oculares en la especie canina.

CAPÍTULO VII

CONCLUSIONES

En el presente estudio hemos querido describir y analizar los factores clínicos-epidemiológicos asociados a las patologías corneales de los pacientes de especie canina atendidos por el Servicio de Oftalmología del Hospital Clínico Veterinario de la Universidad de Gran Canaria durante el periodo 2001-2011.

Una vez analizados los resultados obtenidos y después de todo lo expuesto en la discusión de los mismos, podemos extraer las siguientes conclusiones:

1. El número total de pacientes con enfermedad corneal durante los 10 años del estudio fue de 282, el 31,68% de los pacientes (890) con patología oftálmica.
2. Las patologías afectaron a ambas córneas (derecha e izquierda) en idéntica proporción.
3. El mayor número de enfermedades corneales se dio entre los 0 y 9 años de edad.
4. En relación al sexo, hubo un ligero predominio del sexo masculino (53,5% de los pacientes atendidos eran machos).
5. Las patologías corneales más frecuentes fueron: la queratitis ulcerativa, la queratitis no ulcerativa, la queratoconjuntivitis seca, la distrofia/degeneración corneal, la queratitis superficial crónica (pannus) y la queratitis pigmentaria.
6. La mayoría de los perros eran Mestizos y las razas más afectadas por enfermedad corneal fueron: Yorkshire Terrier, Carlino, Cocker Spaniel, Bulldog Francés, Bulldog Inglés y Caniche.
7. Las razas braquicéfálicas tienen una elevada tendencia a padecer enfermedad corneal.
8. La popularidad del Yorkshire Terrier y de las razas braquicéfalas en la isla de Gran Canaria influyó sobre la incidencia de queratitis ulcerativa observada en este estudio.
9. El colgajo del tercer párpado y la queratotomía en rejilla/puntada fueron las técnicas quirúrgicas más empleadas en el tratamiento de las patologías corneales.
10. Los árboles de clasificación y regresión (*Classification and Regression Trees; CART*), son una herramienta útil para el diagnóstico de las patologías oculares más frecuentes de la especie canina.

CAPÍTULO VIII

RESUMEN

Objetivos: Describir y analizar, desde un punto de vista clínico-epidemiológico las patologías corneales de los pacientes de especie canina atendidos en el Hospital Clínico Veterinario de la ULPGC durante el período comprendido entre los años 2001 y 2011. Obtener resultados que puedan ayudar a mejorar el diagnóstico y el protocolo de manejo de las diferentes enfermedades corneales. Desarrollar un modelo experimental de diagnóstico de las patologías corneales con el uso de los árboles de clasificación y regresión (*Classification and Regression Trees*).

Materiales y métodos: Mediante la revisión de los datos grabados en el sistema de gestión informático (QVET®) y comprobación en los archivos cartáceos del HCV se identificaron todos los paciente de especie canina que sufrieron patología corneal. La recolección de datos clínicos se efectuó utilizando unas plantillas en formato Excel® y otras en formato Word®, separando los datos fijo (edad, raza, sexo, etc.) de los datos longitudinales (síntomas, tratamientos, etc.). La información contenida en las plantillas en formato Excel® fue introducida en la base de datos del programa SPSS® para el estudio estadístico. Las categóricas se resumieron en frecuencias y porcentajes y las numéricas en medias y desviaciones estándar o en medianas y rangos intercuartílicos (IQR). Los modelos de diagnóstico de las patologías, basados en los síntomas observados, se construyeron utilizando los árboles de clasificación y regresión. Para cada regla diagnóstica se obtuvo la curva ROC (Receiver Operating Characteristic) correspondiente y el área bajo la curva (AUC) se estimó mediante un intervalo de confianza al 95%. El punto de corte seleccionado para la probabilidad de la patología fue el correspondiente al punto de la curva ROC más próximo al punto de coordenadas (0;1). Los análisis de los datos se realizaron utilizando el paquete estadístico R.

Resultados: El número de pacientes con patología corneal fue de 282, de los cuales 62 (22%) eran Mestizos, 34 (12,1%) de raza Yorkshire Terrier, 25 (8,9%) de raza Carlino, 20 (7,1%) de raza Cocker Spaniel Inglés, 17 (6,0%) de raza Bulldog Francés, 16 (5,7%) de raza Bulldog Inglés, 15 (5,3) de raza Caniche y los restantes 93 (33%) de diferentes razas de las que no hubo más de 10 casos clínicos por raza. 151 (53,5%) pacientes eran macho y 131 (46,5%) eran hembras. Respecto a la edad, la mediana del grupo de estudio fue de 60,5 meses con un IQR de 24; 108. 74 (26,2%) perros presentaban patología corneal en el OD, 75 (26,6%) en el OI y 133 (47,1%) presentaban una patología corneal bilateral. Las patologías

corneales más frecuentes fueron: la queratitis ulcerativa (56,16%), la queratitis no ulcerativa (25,53%), la queratoconjuntivitis seca (10,63%), la distrofia/degeneración corneal (8,51%), la queratitis superficial crónica (3,9%) y la queratitis pigmentaria (3,19%). Se obtuvieron 7 árboles de clasificación para el diagnóstico de las enfermedades más frecuentes.

Conclusiones: Las patologías afectaron a ambas córneas (derecha e izquierda) en idéntica proporción. El mayor número de enfermedades corneales se dio entre los 0 y 9 años de edad. Las razas braquicéfálicas tienen una elevada tendencia a padecer enfermedad corneal. La popularidad del Yorkshire Terrier y de las razas braquicéfálicas en la isla de Gran Canaria influyó sobre la incidencia de queratitis ulcerativa observada en este estudio. Los árboles de clasificación y regresión, son una herramienta útil para el diagnóstico de las patologías oculares de la especie canina.

CAPÍTULO IX

BIBLIOGRAFÍA

1. Abrams GA, Bentley E, Nealey PF, Murphy CJ. Electron microscopy of the canine corneal basement membranes. *Cells Tissues Organs* 2002; 170 (4): 251-257.
2. ACVO Genetics Committee, 1999 and/or Data from CERF All Breeds Report, 1991-1998.
3. Akped EK, Foster CS. Limbal stem cells transplantation. *International Ophthalmology Clinics* 1999; 39 (1): 71-81.
4. Allgoewer I, Hoecht S. Radiotherapy for canine chronic superficial keratitis using soft X-rays (15 kV). *Veterinary Ophthalmology* 2010; 13 (1): 20-25.
5. Anderson RA. Actin filaments in normal and migrating corneal epithelial cells. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 1977; 16 (2): 161-166.
6. Andrade AL, Laus JL, Figueiredo F, Batista CM. The use of preserved equine renal capsule to repair lamellar corneal lesions in normal dogs. *Veterinary Ophthalmology* 1999; 2 (2): 79-82.
7. Andrew SE. Immune mediated canine and feline keratitis. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 2008; 38 (2): 269-290.
8. Azar DT, Pluznik D, Jain S, Khoury JM. Gelatinase B and A expression after laser in situ keratomileusis and photorefractive keratectomy. *Archives of Ophthalmology* 1998; 116 (9): 1206–1208.
9. Azar DT. Corneal angiogenic privilege: angiogenic and antiangiogenic factors in corneal avascularity, vasculogenesis, and wound healing (an american ophthalmological society thesis). *Transactions of the American Ophthalmological Society* 2006; 104: 264-302.
10. Balicki I, Radziejewski K, Bielecki W. Evaluation of corneal and conjunctival epithelium with the use of impression cytology in mixed-breed dogs diagnosed with keratoconjunctivitis sicca. *The Bulletin of the Veterinary Institute in Pulawy* 2011; 55, 493-499.
11. Balicki I, Trbolova A. Clinical evaluation of tacrolimus eye drops for chronic superficial keratitis treatment in dogs. *Bulletin of the Veterinary Institute in Pulawy* 2010; 54: 251-258.
12. Barbosa VT, Thiesen R, Soares EG, Machado MRF, Laus JL. Effects of ethyl-cyanoacrylate and octyl-cyanoacrylate on experimental corneal lesions in rabbits. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia* 2009; 61 (5): 1067-1076.
13. Barkyoub SD, Leipold HW. Nature and cause of bilateral ocular dermoids in Hereford cattle. *Veterinary Pathology* 1984; 21 (3):316-324.
14. Barletta JP, Angella G, Balch KC, Dimova HG, Stern GA, Moser MT, van Setten GB, Schultz GS. Inhibition of pseudomonal ulceration in rabbit corneas by a synthetic matrix metalloproteinase inhibitor. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 1996; 37 (1): 20-28.

15. Barros PS, Garcia JA, Laus JL, Ferreira AL, Salles Gomes TL. The use of xenologous amniotic membrane to repair canine corneal perforation created by penetrating keratectomy. *Veterinary Ophthalmology* 1998; 1 (3): 119-123.
16. Barros PSM, Garcia JA, Laus, JL, Ferreira AL, Salles Gomes TL. Preserved equine amniotic membrane used in the repair of the cornea of the dog. *Investigative Ophthalmology and Visual Science* 1995; 36 (4): 982-985.
17. Barros PSM, Safatle AMV, Godoy CA, Souza MS, Barros LF, Brooks DE. Amniotic membrane transplantation for the reconstruction of the ocular surface in three cases. *Veterinary Ophthalmology* 2005; 8 (3): 189–192
18. Barros PSM, Safatle AMV, Rigueiro M. Uso do pericárdio de equino conservado em glicerina como enxerto penetrante da córnea de cães. Estudo experimental. *Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science* 1997; 34 (3): 138-141.
19. Barros PSM, Safatle AMV. Congenital scleral staphyloma in a dog repaired with preserved homologous peritoneum. *Veterinary Ophthalmology* 2000; 3 (1): 27-29.
20. Barsotti G, Pasquini A, Busillo L, Senese M, Cardini G, Guidi G. Corneal crystalline stromal dystrophy and lipidic metabolism in the dog. *Veterinary Research Communications* 2008; 32 Suppl 1: S 227-229.
21. Becker J, Salla S, Dohmen U, Redbrake C, Reim M. Explorative study of interleukin levels in the human cornea. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology* 1995; 233 (12): 766-771.
22. Bedford PGC, Grierson I, Mckechnie NM. Corneal epithelial inclusion cyst in the dog. *Journal of Small Animal Practice* 1990; 31 (2): 64–68.
23. Bedford PGC, Lonstaffe JA. Corneal pannus (chronic superficial keratitis) in the German Shepherd dog. *Journal of Small Animal Practice* 1979; 20: 41–56.
24. Bedford PGC. What is your diagnosis? A corneal epithelial inclusion cyst. *Journal of Small Animal Practice* 1997; 38 (4): 140–171.
25. Bellhorn RW, Henkind P. Superficial pigmentary keratitis in the dog. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 1966; 149, (2): 173-175.
26. Bentley E, Abrams GA, Covitz D, Cook CS, Fischer CA, Hacker D, Stuhr CM, Reid TW, Murphy CJ. Morphology and immunohistochemistry of spontaneous chronic corneal epithelial defects (SCCED) in dogs. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 2001; 42 (10): 2262-2269.

27. Bentley E, Campbell S, Woo HM, Murphy CJ.
The effect of chronic corneal epithelial debridement on epithelial and stromal morphology in dogs.
Investigative Ophthalmology & Visual Science 2002; 43 (7): 2136-2142.
28. Bentley E. Spontaneous Chronic Corneal Epithelial Defects in Dogs: A Review. *Journal of the American Animal Hospital Association* 2005; 41 (3): 158-165.
29. Berdoulay A, English RV, Nadelstein, B. Effect of topical 0.02% tacrolimus aqueous suspension on tear production in dogs with keratoconjunctivitis sicca. *Veterinary Ophthalmology* 2005; 8 (4): 225-232.
30. Berman MB, Barber JC, Talamo RC, Langley CE. Corneal ulceration and the serum antiproteases. I. Alpha 1-antitrypsin. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 1973; 12 (10): 759-770.
31. Berman MB, Manseau E, Law M, Aiken D.
Ulceration is correlated with degradation of fibrin and fibronectin at the corneal surface. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 1983; 24 (10): 1358-1366.
32. Berman MB. Regulation of corneal fibroblast MMP-1 collagenase secretion by plasmin. *Cornea* 1993; 12 (5): 420-432.
33. Bernays ME, Flemming D, Peiffer RL Jr. Primary corneal papilloma and squamous cell carcinoma associated with pigmentary keratitis in four dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 1999; 15, 214 (2): 215-217.
34. Berta A, Tözsér J, Holly FJ.
Determination of plasminogen activator activities in normal and pathological human tears.
The significance of tearplasminogen activators in the inflammatory and traumatic lesions of the cornea and the conjunctiva. *Acta Ophthalmologica (Copenhagen)* 1990; 68 (5): 508-514.
35. Birkedal-Hansen H, Moore WGI, Bodden MK, Windsor LJ, Birkedal-Hansen B, De Carlo A, Engler JA. Matrix Metalloproteinases: A review. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine* 1993; 4 (2): 197-250.
36. Bonini S, Rama P, Olzi D, Lambiase A, Guttman C, Bonini S. Neurotrophic keratitis responds to NGF. *Ophthalmology Times* 2000; 25 (6): 26.
37. Bottarelli E, Parodi S. Un approccio per la valutazione della validità dei test diagnostici: le curve R.O.C. (*Receiver Operating Characteristic*). *Annali della Facoltà di Medicina Veterinaria* 2003; XXIII: 49-68.
38. Bouhanna L, Liscoët LB, Raymond-Letron I. Corneal stromal sequestration in a dog. *Veterinary Ophthalmology* 2008; 11 (4): 211-214.
39. Breiman L, Freidman JH, Olshen RA, Stone CJ. *Classification and regression trees*. Belmont, CA: Wadsworth International 1984.

40. Bromberg NM. Cyanoacrylate tissue adhesive for treatment of refractory corneal ulceration. *Veterinary Ophthalmology* 2002; 5 (1): 55-60.
41. Brudenall DK, Bernays ME, Peiffer RL Jr. Central corneal dermoid in a Labrador retriever puppy. *Journal of Small Animal Practice* 2007; 48 (10): 588–590.
42. Brunelli ATJ, Vicenti FAM, Oriá A, Campos CF, Doria Neto FA, Laus JL. Excision of sclerocorneal limbus in dogs and resulting clinical events. Study of an experimental model. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia* 2006; 58 (1): 52-58.
43. Cameron JD. Corneal response to injury. Cornea. In: Krachmer JH, Mannis MJ, Holland EJ eds. *Cornea*, 1st. ed. Mosby Pr: 1997; 163-182.
44. Capiou E, Vredeveld S, Polis I. Lamellar corneal graft in brachycephalic and dolichocephalic dogs: a retrospective study of 20 cases. *Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift* 2009; 78 (6): 408-417.
45. Carrington SD, Bedford PGC, Guillon J-P, Woodward EG. Polarised light biomicroscopic observations on the pre-corneal tear film. 1. The normal tear film of the dog. *Journal of Small Animal Practice* 1987; 28: 605-622.
46. Casey R, Li WW. Factors controlling ocular angiogenesis. *American Journal of Ophthalmology* 1997; 124 (4): 521-529.
47. Cejková J. Enzyme histochemistry of corneal wound healing. *Histology and histopathology* 1998; 13 (2): 553-564.
48. Chavkin MJ, Roberts SM, Salman MD, Severin GA, Scholten NJ. Risk factors for development of chronic superficial keratitis in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 1994; 15; 204 (10): 1630-1634.
49. Chow CY, Gilbard JP. Tear film. In: *Cornea*. In: Krachmer JH, Mannis MJ, Holland EJ eds. *Cornea*, 1st. ed. Mosby Pr: 1997; 49-60.
50. Cook CE. Ocular embryology and congenital malformations. In: Gelatt KN eds. *Veterinary Ophthalmology*, 4th. ed. vol 1. Blackwell Publishing Pr, 2007: 3–36.
51. Couture S, Doucet M, Moreau M, Carrier M. Topical effect of various agents on gelatinase activity in the tear film of normal dogs. *Veterinary Ophthalmology* 2006; 9 (3): 157–164
52. Crosson CE, Klyce SD, Beuerman RW. Epithelial wound closure in the rabbit cornea. A biphasic process. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 1986; 27 (4): 464-473.
53. Cullen CL, Grahn BH. Diagnostic ophthalmology. Epithelial inclusion cyst of the right cornea. *Canadian Veterinary Journal* 2001; 42 (3): 230–231.
54. D'Arrigo G, Provenzano F, Torino C, Zoccali C, Tripepi G. I test diagnostici e l'analisi della curva ROC. *Giornale italiano di nefrologia* 2011; 28 (6): 642-647

55. Davis EA, Dohlman CH. Neurotrophic keratitis. *Internal Ophthalmology Clinics* 2001; 41 (1): 1-11.
56. de Freitas Campos C, Ivia Carmem Talieri IC, Mendes Vicenti FA, Laus JL. Corneal epithelial inclusion cyst in a dog. *Ciência Rural* 2002; 32 (3): 521-523.
57. Denk N, Fritsche N, Reese S. The effect of UV-blocking contact lenses as a therapy for canine chronic superficial keratitis. *Veterinary Ophthalmology* 2011; 14 (3): 186-194.
58. Donaldson D, Sansom J, Adams V. Canine limbal melanoma: 30 cases (1992–2004). Part 2. Treatment with lamellar resection and adjunctive strontium-90 β plesiotherapy – efficacy and morbidity. *Veterinary Ophthalmology* 2006; 9 (3): 179-185.
59. Donaldson D, Sansom J, Scase T, Adams V, Mellersh C. Canine limbal melanoma: 30 cases (1992–2004). Part 1. Signalment, clinical and histological features and pedigree analysis *Veterinary Ophthalmology* 2006; 9 (2): 115–119.
60. Dua HS, Gomes JAP, Singh A. Corneal epithelial wound healing. *British Journal of Ophthalmology* 1994; 78 (5): 401-408.
61. Dyce KM, Sack WO, Wensing CJG. General Anatomy. In: *Textbook of Veterinary Anatomy*, 4th. ed. Saunders Elsevier Pr: 2010: 332-334.
62. Edelhauser HF, Ubels JL. Córnea y Esclerótica. In: Kaufman PL, Alm A, eds: *Adler Fisiología del ojo*, 10th. ed. Elsevier Pr, 2004: 47-114.
63. Fabre EJ, Bureau J, Pouliquen Y, Lorans G. Binding sites of human interleukin- 1, gamma-interferon, and tumor necrosis factor on cultured fibroblasts of normal cornea and keratoconus. *Current Eye Research* 1991; 10 (7): 585-592.
64. Featherstone H, Holt E. Corneal Opacities. In: Featherstone H, Holt eds: *Small animal Ophthalmology What's you diagnosis*, 1st ed. Blackwell Publishing Pr, 2011: 133-153.
65. Featherstone HJ, Sansom J, Heinrich CL. The use of porcine small intestinal submucosa in ten cases of feline corneal disease. *Veterinary Ophthalmology* 2001; 4 (2): 147-153.
66. Featherstone HJ, Sansom J. Feline corneal sequestra: a review of 64 cases (80 eyes) from 1993 to 2000. *Veterinary Ophthalmology* 2004; 7 (4) : 213-227.
67. Fini ME, Cook JR, Mohan R. Proteolytic mechanisms in corneal ulceration and repair. *Archives of Dermatological Research* 1998; 290 Suppl: S12-S23.
68. Fini ME, Girard MT. Expression of collagenolytic/gelatinolytic metalloproteinases by normal cornea. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 1990; 31 (9): 1779–1788.
69. Friend J, Hassell JR. Biochemistry of the cornea. In: Smolin G, Thoft RA eds. *The cornea*, 3rd. ed. Brown and Company Pr: 1994: 47-62.

70. Galera PD, Laus JL, Ferreira AL. Use of fresh autogenous vaginal tunic in the experimental lamellar keratoplasty in dogs (*Canis familiaris*, LINNAEUS, 1758). *Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science* 2000; 37 (6): 475-479.
71. Gan L, Fagerholm P, Kim HJ. Effect of Leukocytes on Corneal Cellular Proliferation and Wound Healing. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 1999; 40, (3): 575- 581.
72. Garcia JA, Barros PSM, Laus, JL, Ferreira AL. Implante de peritônio homólogo conservado após ceratectomia lamelar em cães. *Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science* 1996; 33 Suppl. 1, 290-294. 1996.
73. Gelatt KN, Brooks DE. Surgery of the cornea and sclera. In: Gelatt KN, Gelatt JP eds. *Veterinary Ophthalmic Surgery*, 1st ed. Saunders Elsevier Pr. 2011: 191-236.
74. Gelatt KN, Samuelson DA. Recurrent corneal erosions and epithelial dystrophy in the Boxer dog. *Journal American Animal Hospital Association* 1982; 18 (3): 453-460.
75. Genés Fernando Ramírez Benavides GF. Semiologia general. En: Escobar Velásquez LF. ed. *Manual de semiologia clínica veterinaria*. 1ed. Universidad de Caldas, Centro editorial, 2005: 13-27.
76. Gilger BC, Allen JB. Cyclosporine A in veterinary ophthalmology. *Veterinary Ophthalmology* 1998; 1 (4): 181-187.
77. Gilger BC. Diseases and Surgery of the Canine Cornea and Sclera. In: Gelatt KN eds. *Veterinary Ophthalmology*, 4th ed. vol 2. Blackwell Publishing Pr. 2007: 690-752.
78. Gilger BC. Medical Vs. Surgical Treatment of Corneal Disease in The 25th annual Waltham/OSU symposium for the treatment of small animal diseases. October 27—28, 2001.
79. Gipson IK, Suprr-Michaud SJ, Tisdale AS. Anchoring fibril from a complex network in human and rabbit cornea. *Invest Ophthalmology Investigative Ophthalmology & Visual Science* 1987; 28 (2): 212-220.
80. Girard MT, Matsubara, M. and Fini, M. E. Transforming growth factor-beta and interleukin-1 modulate metalloproteinase expression by corneal stromal cells. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 1991; 32 (9): 2441-2454.
81. Giuliano EA, Moore CP. Diseases and Surgery of the Canine Lacrimal Secretory System. In: Gelatt KN eds. *Veterinary Ophthalmology*, 4th. ed. vol 2. Blackwell Publishing Pr, 2007: 633-661.
82. Gradilone L, Rodríguez Udiz R, Ramírez Perdomo P, Morales Fariña I. Queratopatía bullosa y degeneración cálcica, estudio de dos casos clínicos. *Vet Madrid* 2012, XXIX Congreso Anual de AMVAC. Madrid 8-11 de marzo 2012.
83. Graeve L. Studien zur Biosynthese und Internalisierung des Interleukin-6-Rezeptors. *Habilitationsschrift*, Faculty of Medicine, Technical University, Aachen 1995.

84. Grauwels MFW. A study of keratoconjunctivitis sicca in the dog. Thesis, University of Glasgow, UK. 1979.
85. Greenberg SM, Plummer CE, Brooks DE, Craft SL, Conway JA. Third eyelid dermoid in a horse. *Veterinary Ophthalmology* 2012; 15 (5): 351–354.
86. Gum GG, Gelatt KN, Esson DW. Physiology of eye. In: Gelatt KN eds. *Veterinary Ophthalmology*, 4th. ed. vol 1. Blackwell Publishing Pr, 2007: 149-182.
87. Gum GG, Gelatt KN, Ofri R. Physiology of the eye. In: Gelatt KN eds. *Veterinary Ophthalmology*, 3rd. ed. Lippincott Williams & Wilkins Pr: 1999: 151-181.
88. Haeussler DJ Jr, Rodríguez LM, Wilkie DA, Premanandan C. Primary central corneal hemangiosarcoma in a dog. *Veterinary Ophthalmology* 2011; 14 (2): 133-136.
89. Haffner JC, Fecteau KA, Eiler H. Inhibition of collagenase breakdown of equine corneas by tetanus antitoxin, equine serum, and acetylcysteine. *Veterinary Ophthalmology* 2003; 6 (1): 67-72.
90. Håkanson NE, Dubielzig RR. Chronic superficial corneal erosions with anterior stromal sequestration in three horses. *Veterinary & Comparative Ophthalmology* 1994; 4 (4): 179–183.
91. Heath S, Rankin AJ, Dubielzig RR. Primary ocular osteosarcoma in a dog. *Veterinary Ophthalmology* 2003; 6 (1): 85-87.
92. Helper LC. Keratoconjunctivitis sicca in dogs. *Trans Sect Ophthalmol Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1976; 81: 624–628.
93. Hendrix DVH. Diseases and Surgery of the Canine Anterior Uvea. In: Gelatt KN eds. *Veterinary Ophthalmology*, 4th ed. vol 2. Blackwell Publishing Pr. 2007: 812-857.
94. Henkind P, Jay B. Induced limbal migration: a technique for studying melanocytes. *Journal of Anatomy* 1966; 100 (Pt 1): 139-145.
95. Holmberg DL, Scheifer HB, Parent J. The Cryosurgical Treatment of Pigmentary Keratitis in Dogs An Experimental and Clinical Study. *Veterinary Surgery* 1986; 15 (1): 1-4.
96. Houston DM, Mayhew IG, Radostits OM. Fichas médicas Veterinaria. En: Radostits OM, Mayhew IG, Houston DM ed. *Examen y diagnóstico clínico en Veterinaria*, 1ed. Harcourt. 2002: 67-74.
97. Hu C, Ding Y, Chen J, Liu D, Zhang Y, Ding M, Wang G. Basic fibroblast growth factor stimulates epithelial cell growth and epithelial wound healing in canine corneas. *Veterinary Ophthalmology* 2009; 12 (3), 170–175.
98. Huang AJ, Tseng SC. Corneal epithelial wound healing in the absence of limbal epithelium. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 1991; 32 (1): 96-105.

99. Huang HW, Hu FR, Wang IJ, Hou YC, Chen WL. Migration of limbal melanocytes onto the central cornea after ocular surface reconstruction: an in vivo confocal microscopic case report. *Cornea* 2010; 29 (2): 204-206.
100. Imanishi J, Kamiyama K, Iguchi I, Kita M, Sotozono C, Kinoshita S. Growth factors: importance in wound healing and maintenance of transparency of the cornea. *Progress in Retinal and Eye Research* 2000; 19 (1): 113-29.
101. Kafarnik C, Fritsche J, Reese S. In vivo confocal microscopy in the normal corneas of cats, dogs and birds. *Veterinary Ophthalmology* 2007; 10 (4): 222-230.
102. Kalpravidh M, Tuntivanich P, Vongsakul S, Sirivaidyapong S. Canine amniotic membrane transplantation for corneal reconstruction after the excision of dermoids in dogs. *Veterinary Research Communications* 2009; 33 (8): 1003-1012.
103. Karasawa K, Matsuda H, Tanaka A. Superficial keratectomy and topical mitomycin C as therapy for a corneal squamous cell carcinoma in a dog. *The Journal of Small Animal Practice* 2008; 49 (4): 208-210.
104. Kaswan R, Pappas C Jr, Wall K, Hirsh SG. Survey of canine tear deficiency in veterinary practice. *Advances in experimental medicine and biology* 1998; 438: 931-939.
105. Kaswan RL, Salisbury MA, Ward DA. Spontaneous canine keratoconjunctivitis sicca. A useful model for human keratoconjunctivitis sicca: treatment with cyclosporine eye drops. *Archives of Ophthalmology* 1989; 107 (8): 1210-1216.
106. Kaswan RL, Salisbury MA. A new perspective on canine keratoconjunctivitis sicca. Treatment with ophthalmic cyclosporine. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 1990; 20: 583-613.
107. Kim MS, Kweon DH, Yi NY, Lee JM, Jeong MB, Kang MS, Jeong SM, Nam TC, Kim DY, Seo KM. Corneal papilloma in a dog. *The Veterinary Record* 2005; 2, 156 (14): 454.
108. Kino T, Hatanaka H, Hashimoto M, Nishiyama M, Goto T, Okuhara M, Kohsaka M, Aoki H, Imanaka H. FK-506, a novel immunosuppressant isolated from a *Streptomyces*. I. Fermentation, isolation, and physico-chemical and biological characteristics. *The Journal of Antibiotics* 1987; 40 (9): 1249-1255.
109. Kirschner SE. Persistent corneal ulcers: what to do when ulcers won't heal? *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 1990; 20 (3): 627-642.
110. Koch SA, Langloss JM, Schmidt G. Corneal epithelial inclusion cysts in four dog. *The Journal of the American Medical Association* 1974; 164 (12): 1190-1191.

111. Krohne SG, Henderson NM, Richardson RC, Vestre WA: Prevalence of ocular involvement in dogs with multicentric lymphoma: prospective evaluation of 94 cases. *Veterinary & Comparative Ophthalmology* 1994; 4 (3): 127-135.
112. Lackner PA. Techniques for Surgical Correction of Adnexal Disease. *Clinical Techniques in Small Animal Practice* 2001; 16 (1): 40-50.
113. Laus JL, Ferreira AL, Lima de Andrade A. The use of the sardine scale (*Sardinella brasiliensis* - STEIDACHNER, 1859), preserved in glicerine, in experimental lamellar keratoplasties in dogs. *Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science* 2000; 37 (1): 47-51.
114. Ledbetter EC, Munger RJ, Ring RD, Scarlett JM. Efficacy of two chondroitin sulfate ophthalmic solutions in the therapy of spontaneous chronic corneal epithelial defects and ulcerative keratitis associated with bullous keratopathy in dogs. *Veterinary Ophthalmology* 2006; 9 (2): 77-87.
115. Lee JI, Kim MJ, Kim IH, Kim YB, Kim MC. Surgical correction of corneal dermoid in a dog. *Journal of Veterinary Science* 2005; 6 (4): 369-370.
116. Lewin G. Repair of a full thickness corneoscleral defect in a German shepherd dog using porcine small intestinal submucosa. *Journal of Small Animal Practice* 1999; 40: 340-342.
117. Luz Calle M, Sánchez-Espigares JA. Classification trees and regression in biomedical research. *Medicina Clínica* 2007; 129 (18):702-706.
118. Macedo LR, Ribeiro AP, da Conceição LF, Galera PD, Laus JL. Experimental lamellar keratoplasty in rabbits using microfibrillar cellulose membrane. Clinical, morphological and immunohistochemical findings. *Ciência Rural* 2010; 40 (2): 348-353
119. Maggs DJ. Basic diagnostic techniques. In: Maggs DJ, Miller PE, Ofri R. eds. *Slatter's Fundamentals of Veterinary Ophthalmology*. 4th. ed. Saunders Elsevier Pr, 2008: 81-106. **(a)**.
120. Maggs DJ. Conjunctiva. In: Maggs DJ, Miller PE, Ofri R. eds. *Slatter's Fundamentals of Veterinary Ophthalmology*. 4th. ed. Saunders Elsevier Pr, 2008: 135-150. **(b)**.
121. Maggs DJ. Córnea y esclera. In: Maggs DJ, Miller PE, Ofri R. eds. *Slatter's Fundamentals of Veterinary Ophthalmology*. 4th. ed. Saunders Elsevier Pr, 2008: 175-202. **(c)**.
122. Maggs DJ. Eyelids. In: Maggs DJ, Miller PE, Ofri R. eds. *Slatter's Fundamentals of Veterinary Ophthalmology*. 4th. ed. Saunders Elsevier Pr, 2008: 107-134. **(d)**.
123. Marfurt CF, Murphy CJ, Florczak JL. Morphology and Neurochemistry of Canine Corneal Innervation. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 2001; 42 (10): 2242-2251.
124. Marrazzo G, Bellner L, Halilovic A, Li Volti G, Drago F, Dunn MW, Schwartzman ML. The role of neutrophils in corneal wound healing in HO-2 null mice. *PLoS One*. 2011; 6, (6): 21180. doi: 10.1371/journal.pone.0021180. Epub 2011; 17.

125. Martin Andrés A, Luna del Castillo JD. Bioestadística para las ciencias de la salud. 4 ed. Norma-Capitel. 1994.
126. Martin C. Cornea and Esclera. In: Martin C eds. Ophthalmic Disease in Veterinary Medicine, 2nd. Manson Pr, 2005: 241-288.
127. Martin-Suarez EM, Galan A, Molleda JM. Reincident corneal epithelial inclusion cyst in a dog: a case report. Veterinarni Medicine 2009; 54 (2): 84-88.
128. Matsubara M, Zieske JD, Fini ME. Mechanism of basement membrane dissolution preceding corneal ulceration. Investigative Ophthalmology & Visual Science 1991; 32 (13): 3221–3237.
129. McCracken JS, Klintworth GK. Ultrastructural Observations on Experimentally Produced Melanin Pigmentation of the Corneal Epithelium. American Journal of Pathology 1976; 85 (1): 167-182.
130. McLellan GL, Archer FJ. Corneal stromal sequestration and keratoconjunctivitis sicca in a horse. Veterinary Ophthalmology 2000; 3 (2-3): 207-212.
131. Michau TM, Gilger BC, Maggio F, Davidson MG. Use of thermokeratoplasty for treatment of ulcerative keratitis and bullous keratopathy secondary to corneal endothelial disease in dogs: 13 cases (1994-2001). Journal of the American Veterinary Medical Association 2003; 222 (5): 607-612.
132. Mifflin MD, Byers TL, Elliot R, Hoffman R. Surgical treatment of an intrastromal epithelial corneal cyst. Cornea 2001; 20 (2): 222-225.
133. Miller PE. Lacrimal System. In: Maggs DJ, Miller PE, Ofri R, eds. Slatter's Fundamentals of Veterinary Ophthalmology. 4th. ed. Saunders Elsevier Pr, 2008: 157–174. **(a)**.
134. Miller PE. Uvea. In: Maggs DJ, Miller PE, Ofri R eds. Slatter's Fundamentals of Veterinary Ophthalmology. 4th. ed. Saunders Elsevier Pr, 2008: 203-229. **(b)**.
135. Miller WW. Evaluation and management of corneal ulcerations: a systematic approach. Clinical Techniques in Small Animal Practice 2001; 16 (1): 51-57.
136. Mitchell N. Persistent pupillary membranes in dogs and cats. Veterinary Ireland Journal 2011; 1 (11): 615-618.
137. Montiani-Ferreira F, Kiupel M, Muzolon P, Truppel J. Corneal squamous cell carcinoma in a dog: a case report. Veterinary Ophthalmology 2008; 11 (4): 269-272.
138. Moore CP. Qualitative tear film disease. Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice 1990; 20 (3): 565-581.

139. Moore PA. Diagnosis and Management of Chronic Corneal Epithelial Defects (Indolent Corneal Ulcerations). *Clinical Techniques in Small Animal Practice* 2003; 18 (3): 168-177.
140. Morgan RV. Feline corneal sequestration. A retrospective study of 42 cases 1987–1991. *Journal of the American Animal Hospital* 1994; 30: 24–28.
141. Müller LJ, Marfurt CF, Kruse F, Tervo T.M. Corneal nerves: structure, contents and function. *Experimental Eye Research* 2003; 76 (5): 521-542.
142. Nell B, Walde I, Billich A, Vit P, Meingassner JG. The effect of topical pimecrolimus on keratoconjunctivitis sicca and chronic superficial keratitis in dogs: results from an exploratory study. *Veterinary Ophthalmology* 2005 8 (1): 39–46
143. Nishida T, Nakagawa S, Awata T, Ohashi Y, Watanabe K, Manabe R. Fibronectin promotes epithelial migration of cultured rabbit cornea in situ. *The Journal of Cell Biology* 1983 ;97 (5 Pt 1): 1653-1657.
144. Nishida T. Cornea. In: Krachmer JH, Mannis MJ, Holland EJ eds. *Cornea*, 1st. ed. St. Louis, Mosby Pr: 1997: 3-27.
145. Ollivier FJ, Brooks DE, Kallberg ME, Komaromy AM, Lassaline ME, Andrew SE, Gelatt KN, Stevens GR, Blalock TD, van Setten GB, Schultz GS. Evaluation of various compounds to inhibit activity of matrix metalloproteinases in the tear film of horses with ulcerative keratitis. *American Journal of Veterinary Research* 2003; 64 (9): 1081-1087.
146. Ollivier FJ, Plummer CE, Barrie KP. Ophthalmic examination and diagnostics. In: Gelatt KN eds. *Veterinary Ophthalmology*, 4th. ed. vol 1. Blackwell Publishing Pr, 2007: 438-483.
147. Pancholi S, Tullo A, Khaliq A, Foreman D, Boulton M. The effects of growth factors and conditioned media on the proliferation of human corneal epithelial cells and keratocytes. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology* 1998; 236 (1): 1-8.
148. Paterson CA, Pfister, R. Prostaglandin-like activity in the aqueous humour following alkali burns. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 1975; 14 (4): 177-183.
149. Paterson CA, Wells JG, Koklitis PA, Higgs GA, Docherty AJ. Recombinant tissue inhibitor of metalloproteinases type 1 suppresses alkali-burn-induced corneal ulceration in rabbits. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 1994; 35 (2): 677-684.
150. Peiffer RL, Wilcock BP, Dubielzig RR, Render, JA, Whiteley HE. Fundamentals of veterinary ophthalmic pathology. In: Gelatt KN eds. *Veterinary Ophthalmology*, 3rd. ed. Lippincott Williams & Wilkins Pr: 1999; 355-425.
151. Peirce V, Harmer E, Williams DL. Prevalence of keratoconjunctivitis in the canine population: Shirmer tear tests in one thousand normal dogs. *Veterinary Journal* submitted.

152. Peña MT, Leiva M. Claves clínicas para el diagnóstico y tratamiento de las úlceras corneales en el perro. *Clínica Veterinaria Pequeños Animales* 2012; 32 (1): 15-26.
153. Pepose JS, Ubels JL. The cornea. In: Hart WM eds. *Adler's physiology of the eye*, 9th. ed. St. Louis, Mosby Pr: 1992: 29-70.
154. Petrick S, van Rensburg I. Corneal anatomical differences in the aetiology of chronic superficial keratitis. *Journal of Small Animal Practice* 1989; 30 (8): 449-453.
155. Petrick SW. The incidence of eye disease in dogs in a veterinary academic hospital: 1772 cases. *Journal of the South African Veterinary Association* 1996; 67 (3): 108-110.
156. Pfister RR. The healing of corneal epithelial abrasions in the rabbit: a scanning electron microscope study. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 1975; 14 (9): 648-661.
157. Pinto Ribeiro AP, da Cunha Brito FL, da Costa Martins B, Mamedel F, Laus JL. Qualitative and quantitative tear film abnormalities in dogs. *Ciência Rural* 2008; 38 (2): 568-575.
158. Pirie CP, Pizzirani S, Parry NM. Corneal epithelial inclusion cyst in a Llama. *Veterinary Ophthalmology* 2008; 11 (2): 111-113.
159. Poon AC, Geerling G, Dart JK, Fraenkel GE, Daniels JT. Autologous serum eyedrops for dry eyes and epithelial defects: clinical and *in vitro* toxicity studies. *British Journal of Ophthalmology* 2001; 85 (10): 1188-1197.
160. Qazi Y, Maddula S, Ambati BK. Mediators of ocular angiogenesis. *J Genet.* 2009; 88 (4): 495-515.
161. R Core Team: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. 2013. URL <http://www.R-project.org/>.
162. Rao SK, Fogla R, Biswas J. Corneoscleral epithelial cysts: evidence of developmental etiology. *Cornea* 1998; 17 (4): 446-450.
163. Reim M, Kottek A, Schrage N. The Cornea Surface and Wound Healing. *Progress in Retinal and Eye Research* 1997; 16 (2): 183-225.
164. Renwick P. Eyelid surgery in dogs. *In Practice* 2007; 29: 256-271.
165. Roberts SR, Bistner SI. Persistent pupillary membrane in Basenji dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 1968; 1, 153 (5): 533-542.
166. Rodrigues GN, Laus JL, Santos JM, Rigueiro MP, Smith RL. Corneal endothelial cell morphology of normal dogs in different ages. *Veterinary Ophthalmology* 2006; 9 (2): 101-107.

167. Roeb E, Graeve L, Hoffmann R, Decker K, Edwards DR, Heinrich PC. Regulation of tissue inhibitor of metalloproteinase-1 gene expression by cytokines and dexamethasone in rat hepatocyte primary cultures. *Hepatology* 1993; 18 (6): 1437-1442.
168. Roeb E, Graeve L, Müllberg J, Matern S, Rose-John S. TIMP-1 protein expression is stimulated by IL-1 beta and IL-6 in primary rat hepatocytes. *Fed. Eur. Biochem. Soc. Lett* 1994; 25, 349 (1): 45-49.
169. Sack RA, Beaton A, Sathe S, Morris C, Willcox M, Bogart B. Towards a closed eye model of the pre-ocular tear layer. *Progress in Retinal and Eye Research* 2000; 19 (6): 649-668.
170. Sakata M, Sack R A, Sathe S, Holden B, Beaton A R. Polymorphonuclear leukocyte cells and elastase in tears. *Current Eye Research*. 1997; 16 (8): 810-819.
171. Sampaio RL, Ranzani JJT, Rodrigues Junior V, Stacciarini MS, Braga EM, Borrezzi C. Clinical and immunopathological aspects of keratoplasty with fresh and preserved in glycerin xenogenous amniotic membrane. experimental study in rabbits. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinaria e Zootecnia* 2006; 58 (6): 1077-1085.
172. Samuelson DA. Ophthalmic anatomy. In: Gelatt KN eds. *Veterinary Ophthalmology*, 3rd. ed. Lippincott Williams & Wilkins Pr: 1999: 31-150.
173. Samuelson DA. Ophthalmic anatomy. In: Gelatt KN eds. *Veterinary Ophthalmology*, 4th. ed. vol 1. Blackwell Publishing Pr, 2007: 37-148.
174. Sanchez RF, Innocent G, Mould J, Billson FM. Canine keratoconjunctivitis sicca: disease trends in a review of 229 cases. *Journal of Small Animal Practice* 2007; 48 (4): 211-217.
175. Sansom J, Barnett KC. Keratoconjunctivitis sicca in the dog: a review of two hundred cases. *Journal of Small Animal Practice* 1985; 26: 121-131.
176. Sansom J, Blunden T. Calcareous degeneration of the canine cornea. *Veterinary Ophthalmology* 2010; 13 (4): 238-243.
177. Sathe S, Sakata M, Beaton AR, Sack RA. Identification, origins and the diurnal role of the principal serine protease inhibitors in human tear fluid. *Current Eye Research* 1998; 17 (4): 348-362.
178. Schermer A, Galvin S, Sun TT. Differentiation-related expression of a major 64K corneal keratin in vivo and in culture suggests limbal location of corneal epithelial stem cells. *The Journal of Cell Biology* 1986; 103 (1): 49-62.
179. Schiattino Lemus I, Silva Zamora C. Classification and regression trees: cart models. *Ciencia & Trabajo* 2008; 30: 161-166.
180. Schultz G, Nasser C, Grant M, Khaw P, Mackay S. Effects of growth factors on corneal wound healing. *Acta ophthalmologica. Supplement* 1992; 202: 60-66.

181. Schultz GS. Modulation of corneal wound healing. *Cornea*. In: Krachmer JH, Mannis MJ, Holland EJ eds. *Cornea*, 1st. ed. Mosby Pr: 1997; 183-196.
182. Slansky HH, Berman MB, Dohlman CH, Rose J. Cysteine and acetylcysteine in the prevention of corneal ulceration. *Annals of Ophthalmology* 1970; 2: 488-491.
183. Slatter D. *Cornea y Esclera*. In: *Fundamentos de oftalmología veterinaria*, 3rd. ed. Buenos Aires, Argentina: Inter-Medica Pr: 2004: 290-349.
184. Slatter DH, Lavach JD, Severin GA, Young S. Uberreiter's Syndrome (chronic superficial keratitis) in dogs in the Rocky Mountain area—a study of 463 cases. *Journal of Small Animal Practice* 1977; 18 (12): 757-772.
185. Strubbe DT, Brooks DE, Schultz GS, Willis-Goulet H, Gelatt KN, Andrew SE, Kallberg ME, Mackay EO, Collante WR. Evaluation of tear film proteinases in horses with ulcerative keratitis. *Veterinary Ophthalmology* 2000; 3 (2-3): 111–119.
186. Struck HG, Geiser H, Block HU, Mest HJ, Tost M. Leukotriene antagonist S 872419 A for early-phase treatment of chemical burn in the rabbit eye. *European journal of ophthalmology* 1991; 1 (3): 137-141.
187. Tseng SC. Concept and application of limbal stem cells. *Eye (London)* 1989; 3 (Pt. 2): 141-157.
188. Twining SS. Regulation of proteolytic activity in tissues. *Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology* 1994; 29 (5): 315–383.
189. Uberreiter O. Superficial chronic keratitis in dogs. *Wien Tierarztl Monatsschr* 1961; 48: 65-78.
190. van Setten GB, Macauley S, Humphreys-Beher M, Chegini N, Schultz G. Detection of transforming growth factor-alpha mRNA and protein in rat lacrimal glands and characterization of transforming growth factor-alpha in human tears. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 1996; 37 (1): 166-173.
191. Vanore M, Chahory S, Payen G, Clerc B. Surgical repair of deep melting ulcers with porcine small intestinal submucosa (SIS) graft in dogs and cats. *Veterinary Ophthalmology* 2007; 10 (2): 93-99.
192. Vesaluoma M, Teppo AM, Gronhagen-Riska C, Tervo T. Platelet-derived growth factor- BB (PDGF-BB) in tear fluid: a potential modulator of corneal wound healing following photorefractive keratectomy. *Current Eye Research* 1996; 16 (8): 825-831.
193. Visauta Vinacua B. *Análisis estadístico con SPSS para Windows: estadística básica*. 2 ed. (Vol.1). McGraw-Hill. 2002.

194. Watanabe H, Hattori S, Katsuda S, Nakanishi I, Nagai Y. Human neutrophil elastase: degradation of basement membrane components and immunolocalization in the tissue. *The Journal of Biochemistry* 1990; 108 (5): 753-759.
195. Williams DL, Hoey AJ, Smitherman P. Comparison of topical cyclosporin and dexamethasone for the treatment of chronic superficial keratitis in dogs. *Veterinary Record* 1995; 137 (25): 635-639
196. Williams DL, Pierce V, Mellor P, Heath MF. Reduced tear production in three canine endocrinopathies. *Journal of Small Animal Practice* 2007; 48 (5): 252-256.
197. Williams DL. Histological and immunohistochemical evaluation of canine chronic superficial keratitis. *Research in Veterinary Science* 1999; 67 (2): 191–195.
198. Williams DL. Immunopathogenesis of keratoconjunctivitis sicca in the dog. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 2008; 38 (2): 251-268.
199. Williams DL. Major histocompatibility class II expression in the normal canine cornea and in canine chronic superficial keratitis *Veterinary Ophthalmology* 2005; 8 (6): 395-400.
200. Williams R, Bhattacharjee P, Eakins K. Biosynthesis of lipoxygenase products by ocular tissues. *Experimental Eye Research* 1983; 36 (3): 397-402.
201. Willis AM, Wilkie DA. Ocular Oncology. *Clinical Techniques in Small Animal Practice* 2001; 16 (1): 77-85.
202. Wilson SE, Mohan RR, Mohan RR, Ambrósio R Jr, Hong J, Lee J. The Corneal Wound Healing Response: Cytokine-mediated Interaction of the Epithelium, Stroma, and Inflammatory Cells. *Progress in Retinal and Eye Research* 2001; 20 (5), 625-637.
203. Woessner FJ. Matrix metalloproteinase inhibition. From the Jurassic to the third millennium. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1999; 30, 878: 388-403.
204. Woo HM, Bentley E, Campbell SF, Marfurt CF, Murphy CJ. Nerve growth factor and corneal wound healing in dogs. *Experimental Eye Research* 2005; 80 (5): 633–642.
205. Young KJ, Jung WH, Wuk JS. A retrospective study of ulcerative keratitis in 32 dogs. *International Journal of Applied Research in Veterinary Medicine* 2009; 7 (1/2): 27-31.
206. Zapata GL. Quiste de inclusion epitelial corneal en un canino. *Analecta Vet* 2010; 30 (1): 30-33.
207. Zieske JD, Higashijima SC, Spurr-Michaud SJ, Gipson IK. Biosynthetic responses of the rabbit cornea to a keratectomy wound. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 1987; 28 (10): 1668-1677.

208. Zuberbuhler B, Tuft S, Gartry D, Spokes D. Introduction. In: Zuberbuhler B, Tuft S, Gartry D, Spokes D eds. Corneal Surgery Essential Techniques. 1st ed. Springer-Verlag Berlin Heidelberg Pr. 2013: 1-28.