

10  
2ej.



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA**

**ESTUDIO CLINICO SOBRE EL USO DE LA CICLOSPORINA  
EN EL TRATAMIENTO DEL PANNUS CANINO**

**FALLA DE ORIGEN**

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE  
MEDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA  
P R E S E N T A :  
SUSANA ARELLANO CHAVEZ**

**ASESOR: MVZ. MSc. GUSTAVO A. GARCIA SANCHEZ**





Universidad Nacional  
Autónoma de México



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

## A G R A D E C I M I E N T O S

Agradezco...

a Arantzatzu, Claudia y Ann por todo su tiempo observaciones y ayuda que me brindaron.

a Gustavo A. Garcia por todo el interés y apoyo para la realización de este trabajo.

a la Sra. Thelma Von Thaden por haberme mostrado siempre el esfuerzo y tenacidad para lograr algo.

a todos mis amigos que siempre me brindaron su apoyo y confianza.

## DEDICATORIA

A Amado , mi compañero por su paciencia , amor e impulso que me alimenta cada día.

A mis hijos Amado Francisco y José Pablo por ser la fuente de mi superación.

A mis padres porque a ellos les debo lo que soy.

A mis hermanas Martha, Elisa, Aida, Laura, Carolina y Gloria por que siempre han sido el apoyo más sólido en momentos difíciles.

A mi Mamá Grande por haberme dado la fé en Dios.

## C O N T E N I D O

	<u>Página</u>
RESUMEN.....	1
INTRODUCCION.....	2
HIPOTESIS.....	7
OBJETIVO.....	7
MATERIAL Y METODOS.....	8
RESULTADOS.....	9
DISCUSION.....	14
LITERATURA CITADA.....	19
CUADROS.....	21

## RESUMEN

ARELLANO CHAVEZ SUSANA : "ESTUDIO CLINICO SOBRE EL USO DE LA CICLOSPORINA EN EL TRATAMIENTO DEL PANNUS CANINO" Asesor : M.V.Z., MSc. Gustavo Adolfo Garcia Sanchez.

El pannus es una enfermedad corneal autoinmune caracterizada por la inflamación crónica de esta estructura oftálmica que ocurre en perros de diferentes razas con una mayor incidencia en los pastores alemanes. Esta inflamación varía de ligera a severa, implicando desde una invasión de vasos sanguíneos y de células inflamatorias mononucleares en el estroma anterior de la córnea hasta la presencia de melanocitos y pigmentos que llegan a cubrir la superficie corneal, pudiendo ocasionar la pérdida total de la visión del paciente.

La evolución de la enfermedad depende de varios factores, entre los que se destaca los genéticos y los ambientales, de estos segundos, la luz ultravioleta juega un papel importante. Por lo que los perros que viven en lugares con mayor altitud sobre el nivel del mar como es el caso de la ciudad de México presentan mayor incidencia.

El tratamiento se ha encaminado hacia a) la remoción del tejido afectado y b) la prevención de la respuesta inmune. Estas terapias no han generado resultados satisfactorios puesto que en el caso de los primeros, la recurrencia se presenta rápidamente y en el caso de los segundos la inactivación de la inflamación toma mucho tiempo, dificultando la conservación de la transparencia corneal. Hemos utilizado a la ciclosporina A diluida al 2% en aceite de olivo en paciente afectados clínicamente con pannus. Este inmunosupresor no citotóxico demostró ser eficaz en el control de la enfermedad cuando se aplica en forma tópica 2 veces al día en los ojos de dichos pacientes, obteniendo resultados en un periodo corto, previniendo el desarrollo de autoinmunidad y cronidad de procesos degenerativos, lo que facilita el mantenimiento de la transparencia corneal.

## ESTUDIO CLINICO SOBRE EL USO LA DE CICLOSPORINA EN EL TRATAMIENTO DEL PANNUS CANINO.

### INTRODUCCION

La queratitis superficial crónica, enfermedad de Ueberreiter o pannus, se define como una inflamación crónica de la córnea que ocurre en perros de diferentes razas y de ambos sexos, siendo observada inicialmente en individuos entre los dos y los cinco años de edad.

El pannus muestra una fase inicial de inflamación en la cual es característico encontrar una invasión de vasos sanguíneos y células inflamatorias mononucleares en el estroma anterior de la córnea a nivel del limbo temporal. Generalmente ambos ojos se encuentran afectados, aunque el grado de afección puede variar entre ellos. Seguidamente se desarrolla la fase tardía, en la cual aparece una invasión de melanocitos y pigmento que pueden llegar a cubrir la superficie corneal, ocasionando la ceguera del paciente (9,13). En algunos casos es posible observar al examen oftálmico, mediante la lámpara de hendidura, la presencia de un área grisácea en la cual destacan pequeños puntos blanquecinos que se encuentran adyacentes al borde invasivo de la lesión. Estas opacidades aparentemente corresponden a depósitos de lípidos y calcio,

formados como consecuencia del proceso de neovascularización corneal(8).

Se han sugerido múltiples teorías sobre la etiología de éste problema. Se intentó aislar algún microorganismo sin ningún resultado positivo (Uberreiter 1959,1962; Campbell y Snyder, 1973; Magrane 1971). Sin embargo, hay reportes que proponen a la Chlamydia como agente etiológico (Stortz, Uberretier 1971.). Se han presentado también teorías acerca de un problema carencial asociado a una deficiencia de vitamina C, sin que esto haya podido ser comprobado. Recientemente, se consideró la participación de un mecanismo inmunológico dada la presencia de inmunidad mediada por células hacia antígenos corneales y del iris (Campbell 1975). Esta teoría se corroboró en forma indirecta al detectarse la presencia de numerosos linfocitos y células plasmáticas en córneas afectadas, así como al observar la respuesta de la enfermedad a la terapia con esteroides. Asimismo, se encontró que los perros con lesiones características de menos de 3 meses de duración no mostraron evidencia de inmunidad celular, mientras que los perros con lesiones crónicas sí lo hicieron, evidenciándose esto último mediante pruebas de inhibición de la migración leucocitaria (1,2,6,7,13). Los hallazgos anteriores sugieren que algún agente puede precipitar la lesión inicial, lo cual produce un cambio en la naturaleza de los antígenos corneales o en el sistema inmunomediado celularmente.

Por último, en 1986 Fenech y colaboradores presentaron al pannus como una enfermedad con una alta influencia genética; esto lo confirmó Slatter en su estudio de 463 casos, en el que



encuentró un alto porcentaje de pastores alemanes afectados (82.47%).

La evolución de la enfermedad depende tanto de reacciones individuales como de factores ambientales entre los que se destaca la influencia de la luz ultravioleta. García Sánchez sugiere que dada la altitud sobre el nivel del mar en la que está situada la Ciudad de México, el efecto de la luz ultravioleta aumenta, con lo que los perros con predisposición genética aparentemente tienden a presentar la enfermedad a edad más temprana y con una evolución más rápida, así como el desarrollo de inmunidad celular en procesos menos crónicos que los ocurridos en otras partes del mundo(8).

Durante el año de 1991 se presentaron 146 casos de pannus en el Hospital Veterinario de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia (F.M.V.Z.) de la Universidad Nacional Autónoma de México (U.N.A.M.), con lo que se comprueba que es una afección frecuente en la práctica diaria de la clínica de pequeñas especies.

El tratamiento del pannus ha sido muy discutido. Actualmente no existe cura para el Síndrome de Ueberreiter, sólo su control. La terapéutica está encaminada a la preservación de la vista por medio del control del crecimiento del tejido invasivo. Los métodos sugeridos incluyen aquellos destinados a la remoción del tejido afectado, entre los que se encuentra la queratectomía superficial, (remoción del tejido afectado del estroma más externo de la córnea con ayuda de un microscopio), la cauterización química, (cauterización local con solución de alcohol yodado) y la queratoplastia penetrante parcial, (transplante corneal de la

porción afectada abarcando todo el espesor de ésta) (14) . Todos estos tratamientos por si solos resuelven temporalmente el problema y requieren de la aplicación de otras sustancias para la conservación de la transparencia corneal, ya que de lo contrario se observa la recurrencia del problema y la pérdida rápida de la visión(3,1).

El segundo grupo terapéutico está encaminado a la inactivación de la fase inicial del padecimiento, evitando la proliferación celular y por lo tanto la respuesta inmune; sin embargo, si se tiene en cuenta que los factores desencadenantes (predisposición genética y radiación ultravioleta) estarán siempre presentes, se entenderá que esta terapéutica se encamina también a prevenir la recurrencia de la enfermedad y debe prolongarse de por vida. Aquí se incluye al uso de los esteroides y de la Beta radiación. Este segundo grupo terapéutico ha permitido hasta el momento inactivar la inflamación, pero es necesario controlar la recurrencia del problema mediante dosis de mantenimiento. El inconveniente de estos tratamientos clásicos es que el tiempo de inactivación de la fase inicial es prolongado, lo que hace que se desarrollen algunos cambios característicos de la fase tardía y con ésto se haga difícil la conservación de la transparencia corneal a largo plazo (9,12,13). Además, el uso de la corticoterapia crónica puede inducir a una supresión adrenocortical reversible y predisponer así a infecciones bacterianas (13). Se considera necesario por lo tanto el buscar nuevas alternativas para el tratamiento utilizando un metodo que

sea capaz de inhibir la reacción inflamatoria de una manera pronta y eficaz.

La ciclosporina es un inmunosupresor desarrollado recientemente, utilizado en el trasplante de órganos humanos y en el tratamiento de enfermedades autoinmunes. En pacientes en los que se ha usado como inmunosupresor único o combinado con prednisolona, se observa una menor incidencia de rechazos y complicaciones infecciosas que en aquellos tratados con azatiopirina, prednisolona y anticuerpos antilinfocíticos. La ciclosporina es un antibiótico de composición peptídica, liposoluble, que parece actuar en etapas tempranas de la diferenciación de las células T y del que se ha supuesto causa una supresión clonal de la células T auxiliares. En estudios recientes in vitro, se ha demostrado que la ciclosporina A bloquea la liberación de la señal mediada por el antígeno sobre el núcleo de las células T, inhibe la proliferación de células T, reduce la producción de gamma interferón producido por las células T, bloquea las síntesis de proteínas de los linfocitos producidos en respuesta a mitógenos, inactiva la producción de linfocinas, no produce lisis linfocítica y además previene las respuestas oculares alérgicas (4,5,11,12). Al lograr esta tolerancia inmune, las ciclosporinas consiguen detener las reacciones inflamatorias de tipo inmunológico. Kaswan y colaboradores en 1987 describen por primera vez el uso benéfico de la ciclosporina A diluida en aceite de maíz para el tratamiento de la queratoconjuntivitis seca, (10) en donde además de prevenir la inflamación, logra un aumento de la producción de la lágrima (10). Ryffel en 1982 menciona que una

dosis por debajo de 10mg/kg/día no produce cambios que afecten la vida de perros de raza Beagle, esto durante 1 año de estudio. White en 1986 encontró que los niveles por encima de los 200mg/ml. son considerados inmunosupresivos. Estos estudios presentan a la ciclosporina como una alternativa en el tratamiento del pannus canino que no provoca reacciones secundarias a largo plazo, que permite lograr una tolerancia inmune y por consiguiente previene la inflamación.

**HIPOTESIS:**

La ciclosporina como agente no citotóxico inmunosupresivo previene la inflamación crónica característica del pannus canino, así como las lesiones colaterales en un periodo muy corto, haciendo más sencilla la conservación de la transparencia corneal.

**OBJETIVOS:**

El objetivo de este trabajo es demostrar clínicamente que los pacientes afectados con pannus y tratados tópicamente con ciclosporina A diluida al 2% en aceite de olivo, muestran una inactivación total de la enfermedad dentro de las cuatro semanas de tratamiento.

**MATERIAL Y METODOS**

Se seleccionaron 20 pacientes del Hospital Veterinario de la F.M.V.Z. de la U.N.A.M, clinicamente afectados con pannus al exámen oftalmológico. Para el diagnóstico y para la clasificación de los casos se utilizaron los siguientes métodos:

- A) Apariencia clínica.
- B) Examen con lámpara de hendidura y luz difusa evaluando la inflamación corneal, neovascularización, infiltración y pigmentación.

Los casos se clasificaron de acuerdo al grado de lesión en:

- Grado 1.-Neovascularización e infiltración celular en hasta dos cuadrantes corneales y 3er. párpado.
- Grado 2.-Neovascularización e infiltración celular en hasta tres cuadrantes corneales.
- Grado 3.-Completa neovascularización e infiltración celular en toda la córnea.
- Grado 4.-Grado 2 ó 3 + pigmentación corneal parcial.
- Grado 5.-Grado 2 ó 3 + pigmentación total de la córnea.

Una vez hecha la clasificación se inició el tratamiento con ciclosporina al 2% diluida en aceite de olivo, aplicada 2 veces al día, con una reevaluación semanal durante cuatro semanas y calificándose de acuerdo con la escala propuesta.

Los resultados fueron analizados por medio de correlaciones para poder estudiar cualquier factor que pudiera haber tenido alguna influencia en las reacciones de los pacientes al uso de las ciclosporinas. Los factores considerados fueron:

- a) Factores individuales: edad, sexo, ojo derecho, ojo izquierdo, y raza.
- b) Factores ambientales: altitud sobre el nivel del mar y horas luz al día.
- c) Grados de la lesión tanto al inicio como al final del tratamiento y puntos de mejoría (grado final menos grado inicial de afección).

#### RESULTADOS

En los siguientes resultados es importante especificar que fueron 20 los pacientes los incluidos en el estudio pero que la evaluación y el análisis se hicieron de acuerdo a cada ojo, lo que representa un total de 40 casos.

En el cuadro No. 1 (Comportamiento de cada caso durante las 4 semanas del tratamiento), se muestran las características individuales de cada caso y el grado de evolución durante las cuatro semanas de tratamiento. En el primer paciente, el perro

"Mady" presentó, en la evaluación de la tercera semana, una mejoría de un punto en el ojo izquierdo; sin embargo, en la siguiente semana recayo, para finalizar en el estado inicial. En el resto de los casos se puede observar que todos mostraron mejoría.

La distribución de las edades se muestra en la gráfica No. 1, encontrándose que el promedio de edad de los pacientes evaluados fué de 3.5 años, aunque puede observarse que el mayor número de casos, (14 en total), tenían 5 años de edad al momento de iniciar el estudio.

En el cuadro No. 2, se muestra la correlación entre la edad y el grado de afección al inicio del tratamiento, observándose que los perros de mayor edad tienen un grado de afección inicial más alto.

En el cuadro 3, se muestra la correlación entre la edad y el grado de afección a la cuarta semana de tratamiento, cabe señalar que los perros de 3 años de edad o menores obtuvieron un mayor porcentaje de inactivación de la lesión (10 casos de 16, es decir un 62.5%). Asimismo, se evidencia el descenso de este porcentaje en los perros de 4 años o mayores en los que en solamente 8 de 24 perros se logró la inactivación (33.3%). No debe perderse de vista sin embargo, que este resultado se ve influenciado por el hecho de que los perros de mayor edad iniciaron con grados de afección más altos (cuadro 2).

Con respecto a la correlación entre la edad en años y los puntos de mejoría que se muestra en el cuadro No. 4, se encuentra una tendencia en los perros de 3 años o menores a mostrar un mayor número de puntos de mejoría. Para lograr un concepto más

claro, en el cuadro No 5 se muestran los mismos datos del cuadro anterior pero agrupados. Es un análisis condensado que reitera lo observado anteriormente, presentando un 87.5% correspondiente a los perros de 3 años o menores que mejoraron de 2 a 3 puntos, comparado con el 58.3% de los perros de 4-7 años de edad. Se concluye entonces que existe un riesgo relativo de 3, es decir que un perro menor de 4 años con pannus tiene una probabilidad 3 veces mayor de mejorar con el tratamiento que uno de 4 años o más. Exceptuando el caso 1 ("Mady"), anteriormente mencionado, cuya probable explicación será analizada en la discusión.

En cuanto a la distribución del sexo de los pacientes, no existieron diferencias significativas, ya que se presentaron 22 casos de machos (55%) y 18 de hembras (45%).

En el cuadro 6, se muestra la correlación entre el grado de afección al iniciar el tratamiento y el sexo de los pacientes, observándose que la distribución de los casos es similar en las hembras y en los machos, con un ligero aumento en el número de machos con respecto al número de hembras que iniciaron con grado 2 y un número ligeramente mayor de hembras que iniciaron con grado 3. Podemos decir entonces que no existió diferencia significativa en la distribución de las hembras y los machos por grado de afección al inicio del tratamiento.

En el cuadro No. 7, se correlaciona la respuesta de los pacientes al finalizar el tratamiento con el sexo del individuo, evidenciándose un porcentaje ligeramente mejor en la respuesta general de los machos comparado con el de las hembras. Este porcentaje sin embargo resulta no significativo.



En el cuadro No. 8 se muestra la correlación entre los puntos de mejoría y el sexo de los pacientes. Se observa que los machos obtienen un porcentaje ligeramente mayor en cuanto a los puntos de mejoría que las hembras. Concentrando estos datos en el cuadro No. 9 puede observarse con claridad que un mayor porcentaje de machos (77.3%) mejora de 2 a 3 puntos en comparación con el de las hembras (61.1%). Aún cuando estas diferencias no son significativas, puede decirse que en general los machos responden al tratamiento ligeramente mejor que las hembras, e inferirse que el riesgo relativo es de 1.26, es decir que los machos tienen 1.26 veces más probabilidades de mejorar que las hembras.

En cuanto a la relación del ojo derecho (O.D.) con el ojo izquierdo (O.S.), tenemos que todos los casos fueron bilaterales. En el cuadro No. 10 se muestra la correlación entre el grado de afección al inicio del tratamiento y el OD y el OS, en donde se observa la distribución de todos los casos, destacándose el hecho de que solo los OS presentaron grado 5 al inicio del tratamiento.

El cuadro No. 11 muestra una correlación similar a la anterior, pero al final del tratamiento, donde se observa que existe un porcentaje mayor de inactivación (55.0%) en los OS en comparación con el de los OD (35%).

En cuanto a los puntos de mejoría (cuadro 12), vemos que el 65% de los OD mejoran 2 puntos, lo cual es superior al 45% de OS que mejoran la misma cantidad de puntos.

En el cuadro No. 13, condensa los datos del cuadro anterior y se puede ver un mayor porcentaje de OD que mejoran de 2 a 3 puntos (75.0%) comparado con el de los OS (65.0%). En este caso, el riesgo

relativo es de 1.15, traduciendo en que los OD tienen 1.15 veces mayor probabilidad de mejorar de 2 a 3 puntos en comparación a los OS, sin ser éste un resultado significativo.

En el cuadro No.14, se muestra la distribución de los pacientes que lograron la inactivación de la lesión o que continuaron con la enfermedad activa al término del tratamiento, teniendo en cuenta el grado de afección inicial. De los pacientes que iniciaron en grado 1, el 100% se inactivaron, en el grado 2 el 78%, en el grado 3 solo el 25%, y en los grados 4 y 5 ninguno se inactivó.

En el cuadro No.15 se muestra un análisis detallado del comportamiento de los inactivos durante las cuatro semanas de tratamiento considerando el grado de afección inicial, pudiendo observar lo siguiente: De los que iniciaron en grado 1 e inactivaron, el 25% lo hizo en la segunda semana y el 75% en la tercera semana; de los que iniciaron en el grado 2, el 72.7% se inactivó en la tercera semana, con un 18.2% que logró inactivarse en la segunda semana. Dentro de los que lograron inactivarse iniciando en grado 3, (66.7%), la mayoría lo hizo hasta la cuarta semana, con solo un 33.3% de casos que se inactivaron a la segunda semana. Se puede decir entonces que los perros que inician con un menor grado de afección tienen un mayor porcentaje de inactivación y lo logran en menor tiempo.

Por último se hizo un análisis según los puntos de mejoría y el grado de afección al iniciar el tratamiento (Cuadro 16), encontrándose que 39 de 40 de los casos (97.5%) mejoraron en por lo menos un punto. Es importante tomar en cuenta el grado de

afección inicial, ya que un perro que inició en grado uno no podrá mejorar más de 1 punto, mientras que un perro que inició en grado 5 podrá mejorar hasta 5 puntos. Este cuadro debe interpretarse entonces considerando el máximo de puntos de mejoría que pudo obtener cada grupo de acuerdo al grado de lesión con el que inició. Aquí se observa claramente como va decreciendo el porcentaje de pacientes que logran el máximo de puntos: los que iniciaron en grado 1 el 100% lograron el máximo, los que iniciaron con grado 2 solo el 78% lo lograron y los que iniciaron en grado 3 lograron el 25%. Esto se ve mas claramente en la grafica No. 2.

En cuanto a las razas de los pacientes se refiere, puede observarse que el 90% de los casos sucedieron en Pastor Alemán y el 10% en Collie. Para esta investigación entonces, la raza con mayor predisposición fue la de Pastor Alemán.

Dado que todos los pacientes viven en la Ciudad de México (misma altura sobre el nivel del mar), y que durante las cuatro semanas de tratamiento las horas luz al día permanecieron constantes, no existió variabilidad que permitiera comparaciones.

#### DISCUSION

La queratitis superficial crónica o pannus es una enfermedad inflamatoria crónica de la córnea, ocurre en diferentes razas de perros, se caracteriza por tener una fase inicial en la que ocurre una invasión de vasos sanguíneos y células inflamatorias mononucleares en el estroma anterior de la córnea a nivel del limbo temporal. La fase inicial es seguida por una

tardía, en la cual aparece una invasión de melanocitos y pigmento, los cuales llegan a invadir la superficie corneal y por lo tanto a ocasionar la ceguera del paciente. A la fecha no se ha determinado la causa exacta de la enfermedad, pero se han comprobado que existe la participación de un mecanismo inmunológico (Campbell 1975) el cual produce un cambio de la naturaleza de los antígenos corneales o en el sistema inmunomediado celularmente (1,2,6,7,13), además de que existe una alta influencia genética, lo que hace que la enfermedad se desarrolle en un individuo por reacciones propias y por influencia de factores ambientales como la luz ultravioleta.

Los tratamientos convencionales se dividen en dos grupos principalmente. En el primero, se ubican los destinados a remover el tejido afectado y en el segundo están aquellos encaminados a prevenir la respuesta inmune. Estos tratamientos tienen el inconveniente de que en el caso de los primeros la recurrencia del problema ocurre de una manera rápida junto con la pérdida de la visión del paciente. En el caso de los segundos, se logra inactivar la inflamación, pero el tiempo en el que esto ocurre es prolongado, lo que hace que algunos cambios de la fase tardía se desarrollen y se dificulte la conservación de la transparencia corneal.

La ciclosporina al 2% diluida en aceite de olivo se presenta como una alternativa para el tratamiento del pannus canino, con la facilidad de poder ser aplicado cada 12 hrs., previniendo el desarrollo de autoinmunidad y cronicidad de procesos degenerativos en un periodo muy corto, haciendo más sencillo el mantenimiento de la transparencia corneal. La ciclosporina es un inmunosupresor que

actúa en etapas tempranas a la diferenciación de las células T inhibiendo su proliferación, así como la de fibroblastos y queratinocitos. Además inactiva la producción de linfocinas y previene respuestas oculares alérgicas y consecuentemente la inflamación crónica característica del pannus canino. También aumenta la producción de lágrima que en ocasiones es un problema que se aúna a la signología de la enfermedad (4,5,11,12).

En el presente trabajo se seleccionaron 20 pacientes clínicamente afectados con pannus canino, los cuales se clasificaron según el grado de lesión clínica (Grado 1, 2, 3, 4 y 5) y se sometieron a un tratamiento con ciclosporina al 2% diluida en aceite de olivo, aplicada dos veces al día durante cuatro semanas. Se evaluaron cada semana y los resultados obtenidos se correlacionaron por edades, sexo, ojo derecho e izquierdo, factores ambientales y finalmente por grado de afección al iniciar el tratamiento. Esto se realizó con el fin de analizar las posibles variantes que pudieron ser de importancia en cuanto a la reacción de los pacientes al tratamiento con ciclosporinas. Se observó lo siguiente:

El promedio de edad de los pacientes fué de 3.5 años, siendo más numerosos los pacientes de 5 años de edad lo cual concuerda con otros estudios realizados (13). En la correlación entre el grado de afección a la cuarta semana de tratamiento y edad en años (cuadro 2) se observó que los perros menores de 3 años muestran mejor respuesta al tratamiento, aún cuando se presentó un caso de 7 años de edad que se inactivó y un caso de 1 año de edad que no mejoró. Podemos decir que esto último podría deberse a la

negligencia del dueño, con lo que se propone que la constancia del dueño en la terapia tiene un factor preponderante.

Por lo que toca a la correlación del sexo del paciente, existió una distribución similar entre machos y hembras. En ésta se observó una mejor respuesta al tratamiento por parte de los machos, sin embargo por no tener ninguna medición específica con respecto a influencia hormonal se sugiere que esto sea estudiado en alguna investigación más específica que se enfoque a ésta variante.

Referente a la correlación entre ojo derecho e izquierdo, se encontró que a pesar de que los ojos izquierdos tuvieron un mayor porcentaje de inactivación fueron los ojos derechos los que obtuvieron un mayor número de puntos de mejoría. Este último parámetro resulta ser más relevante, puesto que en conjunto los ojos derechos tienden a mejorar más eficientemente ya que tienen mayor porcentaje de puntos de mejoría. Esta pequeña diferencia entre el ojo derecho e izquierdo probablemente se deba a si el dueño es zurdo o diestro y a la facilidad para medicar a los animales, por lo que aquí se vuelve a confirmar que es fundamental el cuidado que el dueño tenga para llevar a cabo el tratamiento.

En cuanto a la correlación según el grado de afección en el que iniciaron el tratamiento, es claro que los que comenzaron el tratamiento en etapas poco avanzadas de la enfermedad tuvieron una respuesta excelente al tratamiento en pocas semanas (inactivándose hasta en dos semanas). Esta respuesta fué disminuyendo en aquellos que iniciaron en etapas avanzadas de la enfermedad, no logrando inactivarse pero disminuyendo su grado de afección hasta en tres

puntos; por lo que podemos afirmar que el grado de afección inicial juega un papel muy importante para el pronóstico de los pacientes.

Con respecto a los puntos de mejoría que se observaron, se puede ver que el medicamento es eficaz ya que logró que la mayoría de los pacientes tuvieran una mejoría de por lo menos un punto aun en casos avanzados de la enfermedad, y los que lograron inactivarse lo hicieron antes de la cuarta semana.

Podemos reiterar que el cuidado que tenga el dueño para llevar a cabo el tratamiento es un factor fundamental para que el medicamento tenga éxito en la terapia. Esto se considera en el caso de "Mady" (No.1), en donde se cree que el dueño no trató correctamente al animal, ya que fué el único caso que aunque mejoró un punto en la tercera semana, al llegar a la cuarta recayó y no mostró mejoría.

En conclusión se observó que la gran mayoría de los casos que se inactivaron lo hicieron antes de la cuarta semana de tratamiento, comenzando con un grado de lesión menor a 4. Aunque se observó mejoría de por lo menos 1 punto en animales con grados avanzados de la enfermedad, desafortunadamente no se alcanzó la inactivación en el 100% de los casos. Sin embargo, se aprecia que la gran mayoría de los casos mejoran y varios se inactivan en dos semanas de tratamiento.

Esta terapéutica puede ser utilizada con gran éxito en aquellos casos en donde el dueño sea cooperativo, tomando en cuenta la edad y el grado de afección del paciente.

## LITERATURA CITADA

- 1.- Alagan, B.: Latent immunization of the cornea and its pathological consequences. Immunology and immunopathology of the eye. Ed. Silverstein, O'Connors, Masson: 64:359-361 (1979).
- 2.- Anderson, L.K.; Keller, W.F.; Blanchard, G.L: Serum immunoglobulin changes associated with Canine Pigmentary Keratitis. Proc. 5th. Am. Congr. Vet. Ophth, Dallas, Texas, 1974.
- 3.- Bedford, P.G.C ; Longstaffe, J.A. : Corneal pannus (chronic superficial keratitis) in the German Sheperd Dog. J. small Anim. Pract., 20: 41-56 (1979)
- 4.- Bertman, G.; Katzun.: Farmacología Básica Clínica, 3ed. Manual Moderno, México, D.F., 1987.
- 5.- Blomena, E.; Van Oers., M.H.J.; Weinrech, S.: Prednisolone and Cyclosporine A exert differential inhibitory effects on T-cell proliferation in vitro. Clin. Immunol and Immunopathol. 48:380-391 (1988).
- 6.- Campbell, L.H.; Okuda, B.S.; Lipton, D.E.; Reed, C. : Chronic Superficial Keratitis in Dogs: Detection of Cellular Hypersensitivity. Am. J. Vet. Res., 36:669-671 (1975).
- 7.- Eichenbaum, J.D.; Lavach, J.D.; Gould, D.H.; Severin, G.A.; Pulsen, M.E.; Jones, R.L.: Immunohistochemical staining patterns of canine eyes affected with chronic superficial keratitis. Am. J. Vet. Res., 47:1952-1955 (1986).

**ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA**



- 8.- Garcia, G.A.: Pannus una enfermedad autoinmune. Memorias reunión anual AMMVEPE, XIX Aniversario, Puebla, Pue.1988. AMMVEPE. México, D.F. (1988).
- 9.- Gelatt, K.N.: Corneal diseases in the dog. Comp.Cont. Educ., 4:78 (1976).
- 10.- Kaswan, R.L.; Salisbury, M.A.: A New Perspective on Canine Keratoconjunctivitis Sicca. Treatment with Ophthalmic Cyclosporine. Vet. Clin. North Am., (Small Animal Pract.) 20:583-613 (1990).
- 11.- Nikoloff, B.J.; Fisher, G.J.; Mitra, R.S.: Direct cytopathic effect of cyclosporine A on rapidly proliferating culture keratinocytes an dermal fibroblasts. Transplantation Proc. Suppl.: 4: 85-90 (1988).
- 12.- Polanski, J.R.; Winreb, R.N.: Anti-inflammatory agents: Steroids as anti-inflammatory agent in pharmacology of the eye. Marvis Sears Editor., Springer Verlang, N.Y., 1984.
- 13.- Slatter, H.D.; Lavach, J.D.; Serverin G.A.; Young, S. : Uberreiter's Syndrome (Chronic Superficial Keratitis) in dogs in the Rocky Mountain area. A study of 463 cases. J. Small Anim. Pract., 18: 757-772 (1977).
- 14.- Slatter, D.: Fundamentos de Oftalmología Veterinaria, Inter-Médica, Buenos Aires, Argentina, (1992).

Cuadro 1. Características de los casos y su comportamiento durante las 4 semanas de tratamiento

Nombre	Raza	Sexo	Edad	Ojo	Grado Inicial	Respuesta en semanas al tratamiento			
						1	2	3	4
Mady	P.Aleman	H	1	D S	3 2	3 2	2 2	1 1	1 2
Daniela	P.Aleman	H	4	D S	3 3	3 3	2 2	2 1	1 1
Lobo	P.Aleman	M	5	D S	4 5	4 5	3 5	2 4	2 4
Togo	P.Aleman	M	5	D S	3 3	3 3	2 2	1 1	1 0
Loba	P.Aleman	H	3	D S	2 3	1 1	0 0	0 0	0 0
Pelota	P.Aleman	H	2	D S	3 4	3 4	3 3	2 2	1 1
Kaiser	P.Aleman	M	1	D S	2 2	2 2	1 1	0 0	0 0
Jaguar	P.Aleman	M	3	D S	3 3	3 3	2 2	1 1	1 1
Chiquis	Collie	H	7	D S	3 1	3 1	3 1	2 0	2 0
Jeny	Collie	H	5	D S	2 1	2 1	1 1	0 0	0 0
Jett	P.Aleman	M	6	D S	4 4	4 4	3 3	3 2	2 2
Beckish	P.Aleman	M	2	D S	2 2	2 2	1 1	0 0	0 0
Kaiser	P.Aleman	M	4	D S	2 2	2 2	1 1	1 1	1 1
Laika	P.Aleman	H	4	D S	2 1	2 1	1 1	0 0	0 0
Misha	P.Aleman	H	5	D S	4 3	4 3	4 2	3 1	3 1
Gordon	P.Aleman	M	5	D S	4 3	4 3	3 2	2 1	1 0
Orsk	P.Aleman	M	3	D S	1 2	1 1	0 0	0 0	0 0
Hagen	P.Aleman	H	5	D S	4 5	4 5	3 4	3 3	3 3
Wolf	P.Aleman	M	2	D S	2 2	2 2	1 1	0 0	0 0
Hawk	P.Aleman	M	5	D S	4 3	4 3	3 2	2 2	1 2

Cuadro 2. Correlacion entre edad y el grado de afeccion al inicio del tratamiento

Edad en años (%)	Grado de afeccion inicial				
	1	2	3	4	5
1	0 (0.0)	3 (75.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
2	0 (0.0)	4 (66.7)	2 (33.3)	1 (16.7)	0 (0.0)
3	1 (16.7)	2 (33.3)	3 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
4	1 (16.7)	3 (50.0)	2 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
5	1 (16.7)	2 (33.3)	4 (66.7)	5 (83.3)	2 (33.3)
6	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (100.0)	0 (0.0)
7	1 (50.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Total	4 (40.0)	12 (60.0)	12 (60.0)	8 (40.0)	2 (10.0)

Cuadro 3. Correlacion entre edad y el grado de afeccion a la cuarta semana

Edad en años (%)	Grado a cuarta semana				
	0	1	2	3	4
1	2 (50.0)	1 (25.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
2	4 (66.7)	2 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
3	4 (66.7)	2 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
4	2 (33.3)	4 (66.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
5	5 (35.7)	3 (21.4)	3 (21.4)	3 (21.4)	1 (7.1)
6	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
7	1 (50.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Total	18 (45.0)	12 (30.0)	8 (20.0)	3 (7.5)	1 (2.5)

Cuadro 4. Correlacion entre edad y puntos de mejoría

Edad en años (%)	Puntos de mejoría			
	0	1	2	3
1	1 (25.0)	0 (0.0)	3 (75.0)	0 (0.0)
2	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (83.3)	1 (16.7)
3	0 (0.0)	1 (16.7)	4 (66.7)	1 (16.7)
4	0 (0.0)	3 (50.0)	3 (50.0)	0 (0.0)
5	0 (0.0)	5 (35.7)	5 (35.7)	4 (28.6)
6	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (100.0)	0 (0.0)
7	0 (0.0)	2 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Total	1 (2.5)	11 (27.5)	22 (55.0)	6 (15.0)

FALLA DE ORIGEN

Cuadro 5. Resumen de la correlacion entre edad y los puntos de mejoría

Edad en años (%)	Puntos de mejoría	
	2-3	0-1
1-3	14 (87.5)	2 (12.5)
4-7	14 (58.3)	10 (41.7)

Cuadro 6. Correlacion entre sexo y el grado de afeccion al inicio del tratamiento

Sexo	Grado de afeccion inicial					Total
	1	2	3	4	5	
Macho (%)	1 (4.5)	9 (40.9)	6 (27.3)	5 (22.7)	1 (4.5)	22
Hembra (%)	3 (16.7)	5 (27.8)	6 (33.3)	3 (16.7)	1 (5.6)	18

Cuadro 7. Correlacion entre sexo y el grado de afeccion a la cuarta semana

Sexo	Grado de afeccion a la cuarta semana					Total
	0	1	2	3	4	
Macho (%)	10 (45.5)	7 (31.8)	4 (18.2)	0 (0.0)	1 (4.5)	22
Hembra (%)	8 (44.4)	5 (27.8)	2 (11.1)	3 (16.7)	1 (5.6)	19

Cuadro 8. Correlacion entre sexo y los puntos de mejoría

Sexo	Puntos de mejoría				Total
	0	1	2	3	
Macho (%)	0 (0.0)	5 (22.7)	13 (59.1)	4 (18.2)	22
Hembra (%)	1 (5.6)	6 (33.3)	9 (50.0)	2 (11.1)	18

Cuadro 9. Resumen de la correlacion entre sexo y los puntos de mejoría

Sexo	Puntos de mejoría	
	2-3	0-1
Macho (%)	17 (77.3)	5 (22.7)
Hembra (%)	11 (61.1)	7 (38.9)

Cuadro 10. Correlacion entre ojo y el grado de afecion al inicio del tratamiento

Ojo	Grado de afecion inicial				
	1	2	3	4	5
Derecho (%)	1 (5.0)	7 (35.0)	6 (30.0)	6 (30.0)	0 (0.0)
Izquierdo (%)	3 (15.0)	7 (35.0)	6 (30.0)	2 (10.0)	2 (10.0)
Total (%)	4 (10.0)	14 (35.0)	12 (30.0)	8 (20.0)	2 (5.0)

Cuadro 11. Correlacion entre ojo y el grado de afecion a la cuarta semana

Ojo	Grado de afecion a la cuarta semana				
	0	1	2	3	4
Derecho (%)	7 (35.0)	8 (40.0)	3 (15.0)	2 (10.0)	0 (0.0)
Izquierdo (%)	11 (55.0)	4 (20.0)	3 (15.0)	1 (5.0)	1 (5.0)
Total (%)	18 (45.0)	12 (30.0)	6 (15.0)	3 (7.5)	1 (2.5)

Cuadro 12. Correlacion entre ojo y el grado de afecion al inicio del tratamiento

Ojo	Puntos de mejoría			
	0	1	2	3
Derecho (%)	0 (0.0)	5 (25.0)	13 (65.0)	2 (10.0)
Izquierdo (%)	1 (5.0)	6 (30.0)	9 (45.0)	4 (20.0)
Total (%)	1 (2.5)	11 (27.5)	22 (55.0)	6 (15.0)

Cuadro 13. Resumen de la correlacion entre ojo y los puntos de mejoría

Ojo	Puntos de mejoría	
	2-3	0-1
Derecha (%)	15 (75.0)	5 (25.0)
Izquierda (%)	13 (65.0)	7 (35.0)

Quadro 14. Distribucion de pacientes inactivos y activos al finalizar el tratamiento segun el grado de afeccion inicial

Grado de afeccion inicial (%)	Inactivos	Activos	Total
1	4 (100.0)	0 (0.0)	4
2	11 (79.6)	3 (21.4)	14
3	3 (25.0)	9 (75.0)	12
4	0 (0.0)	8 (100.0)	8
5	0 (0.0)	2 (100.0)	2

Quadro 15. Comportamiento de inactivos durante las cuatro semanas de tratamiento segun el grado de afeccion inicial

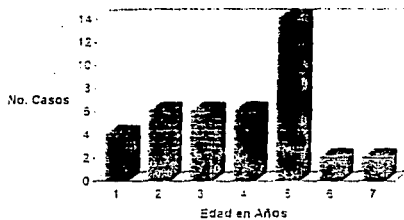
Grado de afeccion inicial (%)	Semana			
	1	2	3	4
1	0 (0.0)	1 (25.0)	3 (75.0)	0 (0.0)
2	0 (0.0)	2 (18.2)	8 (72.7)	1 (9.1)
3	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	2 (66.7)
4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
5	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Quadro 16. Correlacion entre el grado de afeccion al iniciar el tratamiento y los puntos de mejoría

Grado de afeccion inicial (%)	Puntos de mejoría			
	0	1	2	3
1		4 (100.0)		
2	1 (7.1)	2 (14.3)	11 (78.6)	
3		2 (16.7)	7 (58.3)	3 (25.0)
4		2 (25.0)	3 (37.5)	3 (37.5)
5		1 (50.0)		1 (50.0)

FALLA DE ORIGEN

GRAFICA 1 DISTRIBUCION COMPARATIVA DE EDADES



Gráfica 2. Correlación entre los puntos de mejoría y el grado de afección al iniciar el tratamiento

