

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLAN

29649

**“Evaluación Clínica de la Eficacia de la Ciclosporina
A al 0.2 % como Tratamiento Médico para
la Queratoconjuntivitis seca en Perros”**

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
MEDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA
P R E S E N T A :
JOSE FRANCISCO FLORES RODRIGUEZ

Asesor: MVZ Juan Raúl Aguilar Tovar





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN
UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS

DR. JUAN ANTONIO MONTARAZ CRESPO
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLAN
PRESENTE

ATN: Q. Ma. del Carmen García Mijares
Jefe del Departamento de Exámenes
Profesionales de la FES Cuautitlán

Con base en el art. 28 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos la TESIS:

"Evaluación clínica de la eficacia de la ciclosporina A al 0.05%
como tratamiento médico para la queratoconjuntivitis seca en perros".

que presenta el pasante: José Francisco Flores Rodríguez
con número de cuenta: 0602444-8 para obtener el título de:
Médico Veterinario Zootecnista

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

ATENTAMENTE
"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 4 de julio de 2003

PRESIDENTE M.V.Z. José Alberto Chávez Enríquez

VOCAL M.C. José Gabriel Ruiz Cervantes

SECRETARIO M.V.Z. Juan Raúl Aguilar Torres

PRIMER SUPLENTE M.V.Z. Leticia Villegas Chávez

SEGUNDO SUPLENTE M.V.Z. Germán Garrido Fariña

**"Todas las cosas brillantes y hermosas,
todas las criaturas, grandes y pequeñas,
todas las cosas sabias y maravillosas,
todas las hizo el Señor Nuestro Dios."**

Cecil Frances Alexander, 1818-1895

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad Nacional Autónoma de México y en particular a la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, que me formó como profesionista.

Al M.V.Z. José Luis Ximello Jiménez por haberme iniciado en este camino.

Al M.V.Z. Juan Raúl Aguilar Tovar por su amistad y su ayuda desinteresada para la realización de esta investigación.

A los M.V.Z. Esp. Humberto Morales Castro y Elizabeth Rodríguez Mercado, por su amistad y ayuda en los momentos difíciles.

DEDICATORIAS

A mi madre

Por su inmenso cariño y apoyo, por sus desvelos y sacrificios para sacar adelante a un hijo más.

A mis hermanas

Olga y María Elena.

A la familia Ruiz Acevedo

Rafael, Esaú, Sandy, María José y Josué, los quiero.

A mis amigos de toda la vida

Jorge, Mario, Horacio, Daniel, Andrés, Jorge.

A

Leafar Zospo † y todos los "Amigos", gracias por los recuerdos.

A mis amigos de la Facultad

Edith, Alejandra, Selene, Paty, Yolanda, Fernando, Joaquín, Guillermo, Juan Carlos, Oscar... nos divertimos tanto...

A la M.V.Z. Ana Lilia García Alcantar y al M.V.Z. Juan Carlos González Villanueva por ser personas tan importantes en mi vida.

A Sandra, por tu paciencia, tu apoyo y tu comprensión. Te amo.

A mi amigo "Führer", va por ti, viejo.

ÍNDICE

PÁGINA

| | |
|--|-----------|
| Resumen | |
| 1. INTRODUCCIÓN | 1 |
| 2. MARCOTEÓRICO | 4 |
| 2.1 Sistema lagrimal | 5 |
| 2.1.1 Glándula lagrimal orbitaria | 5 |
| 2.1.2 Glándula del tercer párpado | 5 |
| 2.1.3 Glándula de Harder | 6 |
| 2.1.4 Glándulas conjuntivales | 6 |
| 2.2 Película precorneal | 8 |
| 2.2.1 Origen y funciones | 8 |
| 2.3 Anatomía de la córnea | 11 |
| 2.3.1 Epitelio y membrana basal | 11 |
| 2.3.2 Estroma | 11 |
| 2.3.3 Membrana de Descemet | 12 |
| 2.3.4 Endotelio | 13 |
| 2.4 Fisiología de la córnea | 15 |
| 2.4.1 Metabolismo | 16 |
| 2.4.2 Permeabilidad | 16 |

| | | |
|---------|---|----|
| 2.4.3 | Transparencia..... | 17 |
| 2.5 | Etiología de la queratoconjuntivitis seca..... | 19 |
| 2.6 | Patogenia de la queratoconjuntivitis seca..... | 22 |
| 2.7 | Signos clínicos..... | 26 |
| 2.8 | Diagnóstico..... | 30 |
| 2.9 | Tratamiento médico..... | 32 |
| 2.9.1 | Tratamiento con lágrimas artificiales..... | 33 |
| 2.9.2 | Ciclosporina..... | 35 |
| 2.9.3 | Tratamiento con ciclosporina..... | 40 |
| 2.9.3.1 | Efectos de la ciclosporina sobre los ojos..... | 42 |
| 2.9.3.2 | Efectos lacrimométricos de la ciclosporina..... | 42 |
| 2.9.3.3 | Riesgos de la ciclosporina oftálmica..... | 43 |
| 2.9.4 | Dosificación y administración de la ciclosporina..... | 44 |
| 3. | OBJETIVOS | 46 |
| 4. | MATERIAL Y MÉTODOS | 48 |
| 4.1 | Material..... | 49 |
| 4.2 | Metodología..... | 50 |
| 5. | RESULTADOS | 55 |
| 6. | DISCUSIÓN | 62 |
| 7. | CONCLUSIONES | 65 |
| 8. | BIBLIOGRAFÍA | 67 |

RESUMEN

La presente investigación surge como una inquietud debido a que durante el desarrollo de la práctica profesional diaria, nos encontramos con una serie de errores diagnósticos y terapéuticos hacia los problemas oftálmicos. Para la realización de este trabajo se formaron dos grupos de pacientes sin importar raza, edad, ni sexo. El total de pacientes (24 individuos) se dividieron en un grupo control (10 pacientes) y un grupo experimental (14 pacientes). La razón por la cual los pacientes fueron divididos de esta forma, fue principalmente dada por la capacidad económica de los propietarios de las mascotas, debido a que el producto a utilizar en el grupo experimental, tiene un costo elevado y en algunos casos los propietarios no estaban dispuestos a sufragar el gasto durante el resto de la vida de los pacientes. La duración de la fase experimental fue de 56 días, de los cuales se medicó a ambos grupos con 2 tratamientos diferentes: al grupo control se le administró un tratamiento a base de lágrimas artificiales en forma de ungüento cada 6 horas, durante y al grupo experimental se le administraron lágrimas artificiales cada 6 horas y ungüento oftálmico de ciclosporina A al 0.2% cada 12 horas. En el grupo experimental, las lágrimas artificiales fueron retiradas a partir del día 21 y solamente se continuó con la ciclosporina. En ambos grupos, se suspendió la medicación el día 54 para posteriormente ser evaluados sin la influencia de ningún fármaco. Una vez terminada la etapa

experimental, los resultados fueron sometidos a una prueba estadística de hipótesis llamada "Prueba de comparación de medias para muestras independientes" con un nivel de significancia α del 5%, dadas las características tan heterogéneas de los dos grupos de trabajo, cuyos resultados podrán ser analizados en el capítulo de discusión. El 78.58% (11 animales) de pacientes ubicados en el grupo experimental, tuvieron un incremento de por lo menos 4 mm/min al final del tiempo de evaluación; el 7.14% (un animal) tuvo un incremento de 2 mm/min y el 14.28% (dos animales) tuvo un incremento de 3 mm/min de secreción lagrimal. Los resultados de esta investigación difieren de los presentados por Kaswan y Rathbone en aproximadamente un 21% de efectividad en pacientes no terminales; por lo tanto, podemos decir que el uso de ciclosporina oftálmica al 0.2% significa una gran ayuda en los pacientes que aún no alcanzan el estadio terminal de la queratoconjuntivitis seca.

1. INTRODUCCIÓN

La queratoconjuntivitis seca (QCS) es un proceso inflamatorio de la conjuntiva debido a una deficiencia lagrimal que puede resultar en cicatrización de la córnea y en ceguera, de no ser tratada oportunamente.(4,5,8)

La QCS es una enfermedad oftálmica común. Todavía recientemente la QCS era mal diagnosticada como una conjuntivitis bacteriana o inespecífica. Generalmente los perros afectados son tratados con antibióticos tópicos o con combinaciones de antibióticos y esteroides los que proporcionan solo una mejora transitoria del problema.(5)

La QCS se presenta cuando la secreción de lágrimas es deficiente y debido a esto la córnea y la conjuntiva sufren una desecación.(8)

La mayor parte de la película lagrimal es acuosa; por tanto, un déficit cuantitativo de la película lagrimal es por definición un déficit acuoso.(7)

Mediante el diagnóstico serológico se ha llegado a identificar perros con QCS concomitante con factor reumatoide, anticuerpos antinucleares e hipergammaglobulinemia.

Comunmente las biopsias de la glándula lagrimal revelan infiltrado multifocal o difuso de células mononucleares, con grados variables de fibrosis y atrofia.(3)

El reciente descubrimiento de la ciclosporina oftálmica (Optimmune®, Schering-Plough) parece representar un avance importante en el tratamiento de la QCS.(7)

2. MARCO TEÓRICO

Para entender mejor el problema que significa la Queratoconjuntivitis seca, es necesario hacer un recorrido por la anatomía y fisiología básicas del ojo y del aparato lagrimal, ya que es en este último donde radica la patología de dicha enfermedad.

2.1 SISTEMA LAGRIMAL.

Este sistema es el encargado de producir y eliminar las lágrimas. En el animal sano tiene lugar una secreción coordinada de productos glandulares, los cuales forman la película lagrimal precorneal.(16)

Las lágrimas, así como la película precorneal son secreciones provenientes de diversas glándulas que varían de acuerdo con las especies. Las más importantes son:

2.1.1 Glándula lagrimal orbitaria. Se localiza en la porción temporal superior de la órbita y posee varios conductos que se abren en la conjuntiva, cerca del fórnix superior.

2.1.2 Glándula del tercer párpado. Se encuentra estrechamente relacionada con el cartílago del tercer párpado.

2.1.3 Glándula de Harder. Se ubica en la base del tercer párpado o en el piso de la órbita de muchos animales y está separada de la glándula del tercer párpado.

2.1.4 Glándulas conjuntivales.

a) glándulas de Wolfring y Krause.

b) glándulas mucosas de la conjuntiva. Son productoras de mucina;

c) folículos linfoides del tercer párpado. Se asocian a la creación de mucus.

d) glándulas de Meibomio. Son la fuente del componente lipídico que forma la capa externa de la película lagrimal.(14) (Fig. 1)

La ubicación de todas estas glándulas puede verse en el siguiente esquema.

ANATOMÍA DEL SISTEMA LAGRIMAL

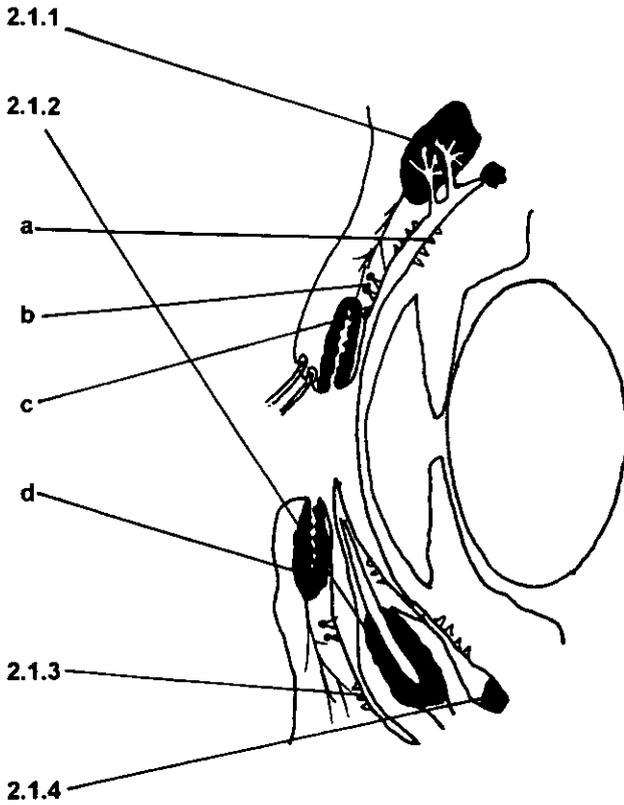


Fig. 1

Modificado de: Severin "Manual de oftalmología veterinaria", 1991.(14)

2.2 PELÍCULA PRECORNEAL.

2.2.1 Origen y funciones.

La película precorneal se compone de tres capas:

1. La capa más externa es una delgada barrera de lípidos secretada por las glándulas de Meibomio que se localizan en los bordes del párpado. Los lípidos retardan la evaporación de las lágrimas y estabilizan la delicada superficie refractiva que se requiere para la visión.

2. La capa intermedia es una solución acuosa producida por las glándulas lagrimales de la órbita y de la membrana nictitante. Se han identificado más de 70 proteínas vitales para la salud de la superficie corneal en esta capa de la película precorneal. Debido a que la córnea es avascular, se requiere de una capa lagrimal fisiológicamente normal para el buen estado del tejido y como defensa contra las infecciones.

La capa acuosa:

- Provee oxígeno, aminoácidos, vitamina A, factores de crecimiento y otros nutrientes a la córnea avascular.
- Provee sustancias antimicrobianas para resistir las infecciones oculares, así como también inhibidores de proteasa para proteger la córnea de enzimas degradadoras producidas por las bacterias y los neutrófilos.

-
- Lubrica los párpados para su deslizamiento y expulsa los cuerpos extraños mediante un proceso de arrastre.

3. La capa más interna está constituida por mucina secretada por las células globosas de la conjuntiva y por el epitelio comeal. La mucina fija la película de lágrimas a las microvellosidades del epitelio de la superficie ocular. (5,12,14,15) (Fig. 2)

PELÍCULA PRECORNEAL

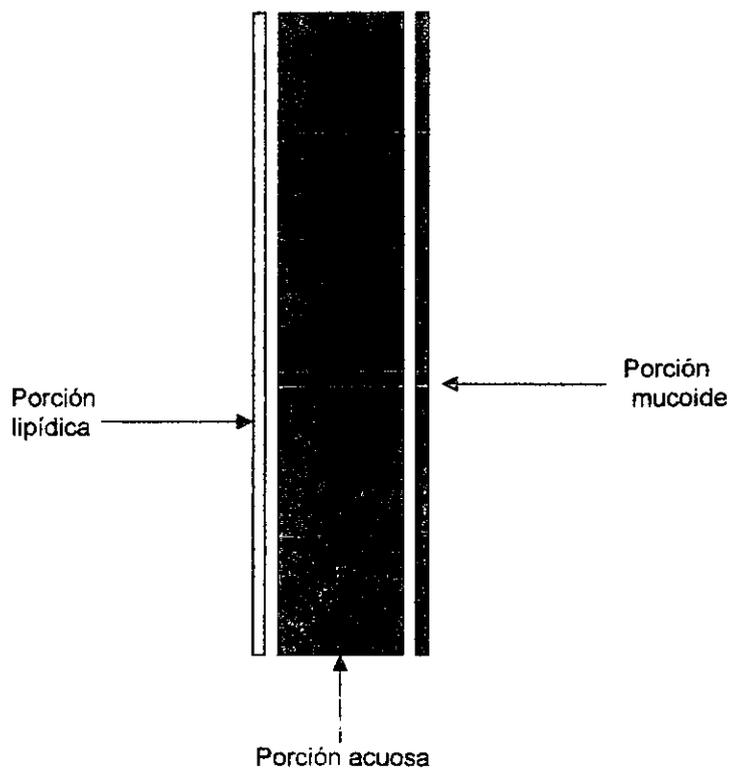


Fig. 2

Modificado de: Slatter "Texto de cirugía de los pequeños animales"

2.3 ANATOMÍA DE LA CÓRNEA.

La córnea es la parte anterior de la capa fibrosa del ojo y en el perro representa un 17% de la superficie ocular; tiene un grosor un poco menor a 1mm. Su forma es circular, excepto en la porción dorso-temporal del limbo, donde presenta una leve extensión hacia afuera.(17)

La córnea posee 5 capas estructurales, que son:

2.3.1 EPITELIO Y MEMBRANA BASAL.

Esta estructura está compuesta de células simples estratificadas, escamosas no queratinizadas y está adherido a su membrana basal mediante hemidesmosomas. Cerca de la membrana basal, existen células columnares.(4,14)

2.3.2 ESTROMA.

El 90% del estroma corneal está compuesto por: fibrocitos, queratocitos, colágeno y la sustancia de la base.

Las fibrillas de colágeno interiores, están agrupadas en forma paralela y determinando láminas entrelazadas. Existe un espaciamiento regular de las fibrillas de colágeno del estroma, el cual es importante para mantener su transparencia y su diferenciación del colágeno estromático cicatrizal y esclerótica.(4,14)

Los queratocitos del estroma son capaces de sintetizar colágeno, glicosaminoglicanos y mucoproteínas de la sustancia fundamental.(4,14)

2.3.3 MEMBRANA DE DESCOMET.

Esta es la membrana basal del endotelio y se produce continuamente en este último a lo largo de toda la vida.

Está compuesta por finas fibrillas de colágeno y es de naturaleza elástica. Si se rompieran los extremos tenderían a rizarse debido a su elasticidad . Después de su rotura, el endotelio produce una nueva membrana para rellenar los pequeños defectos. La membrana de Descemet no se tiñe con fluoresceína , y su presencia a modo de protuberancia transparente oscura en el centro de una úlcera corneal o herida, es un signo grave que indica la rotura inmediata.(4,14)

2.3.4 ENDOTELIO.

El endotelio es una capa monocelular y se encuentra en posición posterior y adyacente a la membrana de Descemet. Tiene una capacidad limitada para duplicarse, dependiendo de la edad y la especie. Cuando se pierde el endotelio, el defecto se solventa con la migración de células adyacentes preexistentes.(5,12,14,15) (Fig. 3)

CÓRNEA

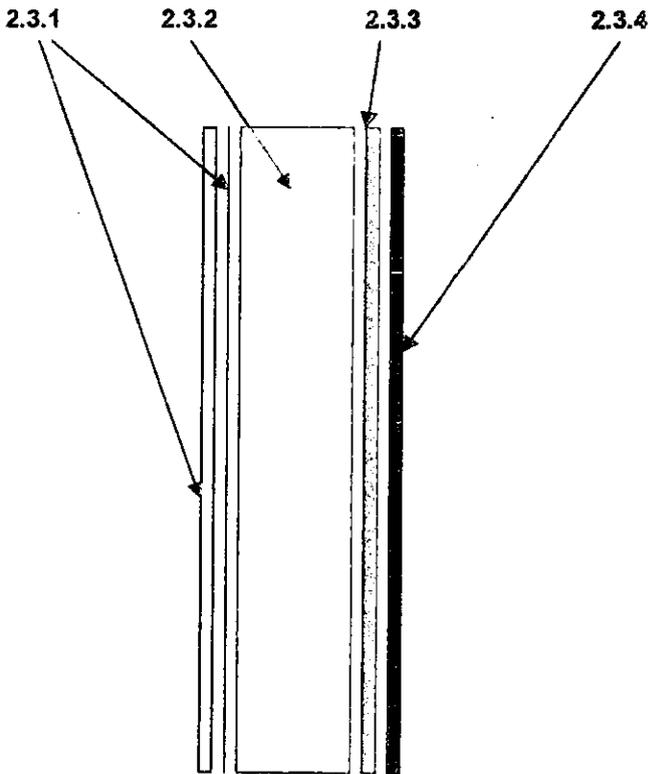


Fig. 3

Modificado de : Slatter "Fundamentos de oftalmología veterinaria".

2.4 FISIOLÓGÍA DE LA CÓRNEA.

La córnea es la superficie con mayor poder refractivo del ojo. La transparencia y curvatura son mantenidas gracias a las características fisiológicas y anatómicas. (No es un lente rígido).(1,3,5)

Aunque la córnea y la esclerótica son similares en estructura, la córnea es transparente debido a las siguientes características:

- Ausencia de vasos sanguíneos y un número reducido de células en el estroma.
- Ausencia de pigmento.
- Control del contenido acuoso.
- Una superficie óptica suave proporcionada por la película precorneal.
- Un elevado contenido de mucopolisacáridos.
- Una ordenación altamente organizada y regular de las fibrillas de colágeno, con diámetros y espacios muy uniformes entre ellas, eliminando la dispersión de la luz por interferencias destructoras.(1,3,5)

2.4.1 METABOLISMO.

Muchas de las funciones metabólicas de la córnea son desconocidas. La córnea normal está compuesta por un 81% de agua, 18% de colágeno y 0.04% de lípidos. Tanto el endotelio como el epitelio son ricos en lípidos(4.3% del peso seco) si se los compara con el estroma. Posee además mayor actividad metabólica que este y su metabolismo es aerobio. El metabolismo del estroma es anaeróbico. La córnea es capaz de utilizar oxígeno de las lágrimas (disuelto del aire), de los capilares del limbo y del humor acuoso. Su mayor fuente de oxígeno es la película lagrimal.(1,3,14,15)

2.4.2 PERMEABILIDAD.

La córnea normal actúa como una membrana semipermeable, a través de la cual pasa libremente el agua. Las drogas atraviesan la córnea principalmente, por el fenómeno de ósmosis.(14,15)

2.4.3 TRANSPARENCIA.

Las fibras colágenas del estroma de la córnea tienen un ordenamiento laminar, dado que la cruzan enteramente de limbo a limbo en forma muy ordenada. Este tipo de ordenamiento es lo que le da transparencia, mientras que las mismas fibras, distribuidas en forma desordenada en la esclerótica, la opacan. Si se modifica el ordenamiento corneal de la trama colágena, la córnea adquiere un aspecto nuboso, o directamente se pone blanca; es el caso de 1) engrosamiento por edema, 2) adelgazamiento por incremento de la presión intraocular, 3) roturas por traumatismo, o 4) reemplazo por tejido cicatrizal.(1,3,14,15)

La transparencia, depende del grado de hidratación de la córnea, que en condiciones normales posee menor cantidad de agua de la que es capaz de absorber, de allí que cualquier incremento en el contenido acuoso, reduzca su transparencia. Este estado por el que un tejido tiene menos agua de lo que es capaz de inhibir se llama deturgescencia. Los mecanismos por los que se mantiene este estado, se desconocen. El daño del epitelio o del endotelio resulta en un incremento en el tenor acuoso del estroma: la pérdida del epitelio puede resultar en un

incremento de dos veces el grosor de la córnea, mientras que la pérdida del endotelio, la llega a engrosar hasta 5 veces.(3,4,12,14,15,16)

2.5 ETIOLOGÍA DE LA QCS.

Abertura palpebral prematura. Durante los primeros 10 a 14 días de edad, los ojos inmaduros de los animales pequeños se encuentran protegidos por la presencia de un anquiblefaron fisiológico. Una vez que ha tenido lugar la separación de los párpados, la función lagrimal es obvia. La apertura palpebral prematura produce una queratoconjuntivitis seca, hasta que se inicia el lagrimeo.(15,16)

Predisposición racial. Los perros de razas braquicéfalas tienen una mayor probabilidad de presentar QCS, sin ser este padecimiento exclusivo de estos animales.(15,16)

Enfermedades sistémicas. El virus del moquillo puede provocar la aparición súbita de la QCS produciendo una adenitis de la glándula lagrimal y de la glándula del tercer párpado, que a menudo se resuelve espontáneamente. La QCS congénita es rara, en general es unilateral y presumiblemente sea debida a la hipoplasia de la glándula lagrimal.
(15,16)

Traumatismos. En algunos casos de trauma facial, infecciones del oído y lesiones del tronco encefálico, se produce una xerosis neurológica unilateral. El nervio lagrimal parasimpático, que discurre inicialmente con el nervio facial y después con el trigémino, puede perderse como consecuencia de lesiones en cualquiera de estos dos nervios craneales.

(15,16)

Déficit causados por fármacos. En perros, los tratamientos con sulfamidas y fenazopiridina pueden dar lugar a QCS transitoria o permanente. Algunos perros sometidos a tratamientos de mantenimiento a base de sulfonamidas (p.e. boxers tratados con sulfas para la colitis crónica), desarrollan una queratoconjuntivitis seca después de meses o años, sin presentar antes signos de disfunción lagrimal. (15,16)

Iatrogenia. La extirpación de la glándula nictitante, por razones estéticas (para corregir el "ojo cereza") incrementa el riesgo de provocar queratoconjuntivitis seca. (5,7)

Neoplasias. Algunas neoplasias del sistema nervioso central o de la órbita pueden disminuir la producción lagrimal. También pueden estar

presentes otros signos (inclinación de la cabeza, parálisis facial y ataxia).(15,16)

Atrofia senil. La atrofia senil de la glándula lagrimal puede aparecer a medida que los animales domésticos afectados de queratoconjuntivitis crónica y con valores bajos de la prueba de Schirmer van envejeciendo, en ausencia de otras enfermedades primarias oculares o sistémicas. El examen microscópico de estos animales revela la existencia de una atrofia glandular inespecífica. (15,16)

Desconocida. En muchos casos la causa no puede determinarse. Con frecuencia el proceso es tan crónico que cuando se presenta a examen es imposible determinar la causa. (3)

Inmunomediada. La actividad de los linfocitos T provoca una destrucción del tejido de la glándula lagrimal del tercer párpado.(3,14,16)

2.6 PATOGENIA DE LA QCS.

Las lesiones observadas en los perros son mucho más graves que las humanas. Esto puede atribuirse a retrasos en el diagnóstico, debido a la incapacidad de los perros de manifestar malestar, como signo precoz, y de automedicarse con la frecuencia necesaria.

La lagofthalmía y la exoftalmía, comunes en muchas razas, exacerbaban aún más los efectos de la carencia de lágrimas.(5)

A continuación se mencionan algunas de las posibles causas de desarrollo de las lesiones oculares superficiales.

Lubricación. El parpadeo hace que el párpado aplique una fuerza considerable a la superficie ocular. Cuando un volumen anormal de mucina, lípidos o lágrimas acuosas es incapaz de amortiguar el roce, se producen fuerzas de cizallamiento.(14,15)

Evaporación /Desecación. El incremento de la evaporación constituye un problema importante en los perros con exoftalmos y en parte es responsable de la mayor gravedad de las lesiones en estas razas. Cuando

se combina la secreción lagrimal deficiente con el aumento de evaporación, aumenta la osmolalidad de la película lagrimal. Esta película hiperosmolar extrae líquido de las células de la superficie ocular, con la consiguiente desecación de las mismas.(3,14,15)

Déficit metabólicos. Puede producirse hipoxia del epitelio y del estroma subepitelial de la córnea por falta de oxígeno disuelto en las lágrimas.(14,15)

Proliferación bacteriana. Los ojos deficitarios en lágrimas son muy susceptibles a la colonización por microbios patógenos y oportunistas.(14,15)

Acumulación de productos tóxicos. Debido a que se prolonga el tiempo que tarda en renovarse la película lagrimal, pueden acumularse sobre la superficie ocular ácido láctico, células descamadas, moco desnaturalizado y otros desechos orgánicos.(14,15)

Inflamación. Los exámenes citológicos y las biopsias de conjuntiva de pacientes humanos con solo QCS o con QCS, como componente del

síndrome de Sjögren, revelaron la presencia de queratinización e hiperplasia de células escamosas en la conjuntiva.(14,15)

Esta epidermización de la conjuntiva (conocida vulgarmente como metaplasia escamosa) se produce en aquellas áreas que son invadidas por células inflamatorias, en su mayor parte células mononucleares. El hallazgo consistente de infiltración linfocitaria de la conjuntiva en los ojos afectados de QCS, con metaplasia escamosa, sugiere que los linfocitos podrían desempeñar una función en la inducción de esta metaplasia.(14)

Se ha llegado a la conclusión de que la metaplasia escamosa es el resultado de la infiltración linfocitaria y no de la pérdida de humidificación lagrimal.(3)

En los pacientes con QCS, la intensidad tan variable de la reacción corneal, frente al déficit moderado de lágrimas, podría estar relacionada con la presencia simultánea de actividad inmunitaria, generada contra la superficie ocular. Las lesiones físicas crónicas, a nivel del epitelio de la córnea, podrían exponer antígenos corneales nuevos para el sistema inmunitario, instigando tanto la formación de anticuerpos, como la actividad autoinmunitaria, mediada por células T. Así, además del

tratamiento de sustitución lagrimal, puede que en la QCS, sea importante suprimir la inflamación , con objeto de limitar la afección de la superficie ocular.(15)

2.7 SIGNOS CLÍNICOS.

Los signos clínicos que se presentan más comunmente en este padecimiento son los siguientes:

Dolor. El paciente se encuentra muy molesto y parpadea con frecuencia. En la etapa final de la enfermedad la córnea se queratiniza y el dolor desaparece.(14,15)

Secreción ocular. El sello distintivo de la QCS es la presencia de secreción ocular mucoide o mucopurulenta. La mucina, producida por las glándulas de la conjuntiva, no es dispersada por las lágrimas acuosas y por lo tanto, se acumula. Cuando la superficie ocular se reseca, aparece conjuntivitis y queratitis. Los párpados pueden estar también afectados, con blefaritis. Multitud de bacterias oportunistas pueden cultivarse a partir de la secreción ocular, aunque su abundancia es secundaria a los efectos del déficit acuoso. Una proporción importante de los animales con QCS no parece tener los ojos secos; por lo tanto, es aconsejable realizar un test de Schirmer a todos los animales que presentan secreción ocular mucoide o mucopurulenta. (4,5,14)

Conjuntivitis. Los signos clínicos de la conjuntivitis son secreción ocular, hiperemia, quemosis, hipertrofia de la conjuntiva bulbar y palpebral (aparición de pliegues) e hipertrofia de la conjuntiva del tercer párpado. La conjuntivitis es el componente consistente de la QCS, mientras que la queratitis sólo se observa en los casos más avanzados y en razas exoftálmicas o lagoftálmicas. La conjuntivitis es irritativa, pero no típicamente dolorosa.(4,5,14)

Queratitis. En los casos graves de QCS, se produce una inflamación de la córnea. El epitelio superficial de la córnea, que normalmente no está queratinizado y tiene un espesor de 5-6 células, puede queratinizarse, vascularizarse e hipertrofiarse, pudiendo alcanzar espesores de hasta 30 células. La hipertrofia corneal puede ser tan extremada como para impedir el cierre de los párpados y la lagoftalmia complica los efectos de la carencia lagrimal.(4,5,14)

Queratitis pigmentaria. En las razas exoftálmicas y en las que presentan pigmentación periocular, como el dogo faldero, el schnauzer, el cocker spaniel y el dachshund, la queratitis pigmentaria puede constituir una consecuencia devastadora de QCS. Gránulos de pigmento libres y melanocitos pueden depositarse bajo el epitelio corneal.(12,14,17)

Ceguera. En la QCS, la pigmentación de la córnea y la formación de cicatrices en la misma provocan la pérdida de la visión. Mientras la hipertrofia superficial y la fibroplasia subepitelial son lesiones reversibles (la segunda en menor grado), la queratitis pigmentaria es frecuentemente causa irreversible de pérdida de la visión en los perros afectados con QCS.(5,14,17)

Úlceras corneales. En la córnea positiva para fluoresceína, se diagnostican abrasiones superficiales focales o multifocales. En la QCS crónica, frecuentemente la sensibilidad de la córnea está disminuída o ha desaparecido; por lo tanto, puede que las úlceras no vayan asociadas a signos de malestar. Las úlceras superficiales se producen cuando se descaman placas de epitelio, desprendidas por fricción con la conjuntiva palpebral, áspera y queratinizada, y por fuerzas de cizallamiento de los

movimientos palpebrales. Las úlceras debidas a desecación generalmente se producen en la parte central de la córnea, el área expuesta por la cisura palpebral. Los agregados de linfocitos, que comunmente se observan en la conjuntiva en caso de QCS, puede que en realidad provoquen una inflamación autodestructiva, "circunstante", atrayendo a neutrófilos, que liberan proteasas endógenas, que disuelven la córnea.(3,5,12,14,17)

2.8 DIAGNÓSTICO.

Para realizar el diagnóstico de una QCS, es preciso llevar a cabo la "Prueba de lágrimas de Schirmer" (STT, por sus siglas en inglés) antes de administrar ningún tipo de gotas oculares en cualquier perro con secreción ocular mucoide o con lesiones corneales o conjuntivales.(3,4,5,7,8,12,13, 14,17)

Esta prueba consiste en la aplicación de una tira estandarizada de papel filtro de 5 x 30 mm, con una muesca en uno de sus extremos a 5 mm del borde, la cual se coloca entre el párpado inferior y la conjuntiva en su tercio medio y se deja exactamente 1 minuto, tras lo cual se lee su resultado en la pequeña escala que aparece en el sobre de dichas tiras, a partir de la muesca (estas tiras pueden sustituirse por tiras recortadas de papel filtro Wathman del número 40).(3)

La humidificación normal de los perros es de 15 a 25 mm/min en esta prueba, pero los animales con QCS típicamente humidifican menos de 10 mm/min; la mayor parte de los perros con signos humidifican menos de 5 mm/min, en pruebas repetidas.(1,2,3,4,5,,9,10,11,12,14)

También puede efectuarse una tinción corneal con fluoresceína en busca de una probable úlcera corneal, esta tinción SIEMPRE se realizará después de el STT. (7,9,11,14)

La siguiente tabla puede dar una aproximación más específica de los valores de humidificación lagrimal en la Prueba Lagrimal de Schirmer (aunque hay que tener en cuenta que los valores pueden verse afectados en pacientes con defectos anatómicos de los párpados):(3)

| Valores de la Prueba Lagrimal de Schirmer en Perros | | |
|--|-------------------|------------|
| Valores en mm/min | | |
| Normal | Sospechoso | QCS |
| 15-25 | 10-14 | 0-9 |

2.9 TRATAMIENTO MÉDICO

Se ha descrito el tratamiento médico de la queratoconjuntivitis seca. Son útiles los antibióticos (gentamicina, sulfacetamida, neomicina) por vía tópica, los corticoesteroides (dexametasona, betametasona, prednisona) los agentes mucolíticos y los parasimpaticomiméticos (pilocarpina).(5,12,14,15)

La recomendación más frecuente es el tratamiento por vía tópica durante dos a tres semanas, seguido de una posterior evaluación. Si el resultado del STT no ha mejorado, se recomienda la terapia con pilocarpina.(14,15)

Una gota de pilocarpina al 2% por cada 5 kg se da mezclada con el alimento dos veces al día. Cada tres días se aumenta la dosis en una gota, hasta que aparecen signos de estimulación gastrointestinal, tales como babeo excesivo, eructos, diarrea y vómitos. (3,5,12,17)

La dosis debe ser ajustada para cada paciente, y el tratamiento por vía oral debe ser mantenido por un mínimo de 30 días. Durante este tiempo, los efectos acumulativos de la pilocarpina habrán logrado una respuesta

de la glándula lagrimal, en caso de quede alguna glándula funcional. El tratamiento tópico se continúa durante todo este tiempo. El tratamiento inicial por vía tópica, así como el tratamiento combinado por vía tópica y sistémica, se mantienen durante un total de ocho semanas. Si los resultados de la prueba de Schirmer, realizado de forma secuencial durante este tiempo, no indican una mejoría, debe considerarse otro tratamiento. (3,8,12,15,16)

2.9.1 TRATAMIENTO CON LÁGRIMAS ARTIFICIALES

Una vez establecido el diagnóstico de queratoconjuntivitis seca, se procede a establecer un tratamiento a base de lágrimas artificiales cuyos principios activos pueden ser muy variados:(3)

Lagrifilm gotas: Alcohol polivinílico

Lagrifilm ungüento: Alcohol polivinílico

Meticele oftano: Metilcelulosa

La frecuencia de aplicación de estos medicamentos va a variar de acuerdo a su presentación (gotas o ungüento) y a su principio activo, ya

que los productos líquidos (gotas) requieren de una aplicación más constante que los productos en forma de ungüento.(3)

A diferencia del alcohol polivinílico y la metilcelulosa, la hidroxipropilmetilcelulosa, es el fármaco que mayor tiempo de acción tiene, pudiéndose aplicar cada 6 horas en su presentación de ungüento, esto trae por consecuencia 4 aplicaciones al día durante el resto de la vida del paciente.(3)

2.9.2 CICLOSPORINA.

La ciclosporina (Cy) es un polipéptido cíclico derivado del hongo *Tolypocladium inflatum*. Actúa como supresor específico de la respuesta de los linfocitos T, bloqueando la reacción de estos a las interleucinas 1 y 2. También obstaculiza la producción de IL-2, receptores de esta última sustancia, con la de IL-3 y de IFN gama, ya que bloquea la transcripción de los genes de los linfocitos. El efecto neto de la acción de la ciclosporina es bloquear la respuesta de los linfocitos T sin afectar a los linfocitos que no responden. Por desgracia, varios pacientes humanos que recibieron ciclosporina han presentado linfomas de linfocitos B. Si no existiera este problema y no fuera por la nefrotoxicidad del fármaco, este sería un agente supresor de la inmunidad casi perfecto. (2)

La ciclosporina es un inmunosupresor relativamente nuevo el cual ha sido usado de manera inicial en humanos que han tenido transplante de órganos. Es una sustancia no citotóxica y sus efectos pueden ser revertidos cuando se suspende su uso.(2,5)

En 1987 un reporte preliminar de la eficacia de la ciclosporina usada en el tratamiento de queratoconjuntivitis seca en perros presentado por la Dra. Renee Kaswan y sus colaboradores del Colegio de Medicina Veterinaria de la Universidad de Georgia en la Sesión Científica del Colegio Americano de Oftalmólogos Veterinarios, se refería a un mejoramiento de la lagrimación.(8,9)

El mecanismo de acción de la ciclosporina en el tratamiento de la QCS es todavía desconocido, aunque la acción primaria de la ciclosporina en sí, es la inhibición de la actividad de los linfocitos T cooperadores.(2,4,8,12,17)

La ciclosporina es un metabolito fungal con acción selectiva suprimiendo las reacciones inmunomediadas por los linfocitos T. Los datos sugieren que previene la síntesis y/o la secreción de factores de crecimiento linfocitario conocidos como interleucinas. Se piensa que la ciclosporina ejerce su efecto inmunosupresor durante la fase aferente de la respuesta inmune, suprimiendo de manera selectiva la función de los linfocitos T mientras interfiere con la elaboración de otros factores de los linfocitos T.(5,12)

Estudios de la farmacocinética han demostrado la afinidad de la droga por la córnea y la esclera y su limitada penetración intraocular subsecuente a su administración tópica.(2)

Se han postulado explicaciones para la inhibición de la inflamación ocular por la ciclosporina en las cuales se incluye el reconocimiento antigénico inicial y/o su procesamiento inmune, así como también la modulación de la fase eferente de la respuesta inmune dentro del ojo. Perros sometidos a trasplante de órganos experimental parecieron resistir a la gran nefrotoxicidad a la cual los humanos son susceptibles.(2)

Recientemente se ha logrado comprender en forma más completa el mecanismo de acción de la ciclosporina, esta se relaciona funcionalmente con la FK-506 y la rapamicina. Estos agentes se unen a receptores intracelulares específicos, llamados inmunofilinas, e inhiben las vías dependientes de calcio de transducción de señales que conducen a la activación de la célula T. La ciclosporina sólo es activa después de unirse a su receptor intracelular, ciclofilina. Es probable que el complejo Cy-ciclofilina inhiba la actividad de la calcineurina, una fosfatasa de proteína dependiente de la calmodulina. La inhibición de

esta actividad de fosfatasa puede impedir la translocación a través de la membrana nuclear de la unidad citoplasmática NF-AT (factor nuclear de células T activadas), un factor esencial para la transcripción de interleucina 2 (IL-2). El bloqueo de esta última conduce a un deterioro de la proliferación de linfocitos T cooperadores y T citotóxicos activados. La ciclosporina también inhibe la transcripción del interferón alfa, una citocina que proporciona señales de amplificación para la activación de macrófagos y monocitos.(2)

Al inhibir la producción de citocinas y las vías dependientes del calcio, la Cy impide de manera indirecta la función de la célula mononuclear, presentación del antígeno, producción de células cebadas y eosinófilos, liberación de histamina y prostaglandina de las células cebadas, adherencia de neutrófilos, actividad de célula asesina natural, y el crecimiento y diferenciación de célula B.(2)

Debido a que muchas biopsias de glándulas lagrimales que han sido sometidas a exámenes histopatológicos presentan pocas lesiones inflamatorias focales y grandes áreas de tejido acinar aparentemente normal excepto por células acinares que tienen un menor número de

gránulos secretores, se cree que estos acinos disfuncionales pueden ser el posible blanco de la ciclosporina.(2,3,5,12,13)

La utilización tópica de la ciclosporina incrementa la secreción lagrimal y disminuye la inflamación y el estriamiento corneal y conjuntival.(12,13)

La dosis para aplicación tópica de la ciclosporina es de 100 a 1000 veces menor que la empleada para aplicación sistémica por vía oral. Esta reducción en la dosis incrementa el índice terapéutico y disminuye el riesgo potencial de efectos colaterales. Cuando la terapia con ciclosporina se inicia antes de que ocurra la destrucción completa de el tejido lagrimal, existen muchas posibilidades de éxito contra este padecimiento.(5)

El protocolo de tratamiento consiste en la aplicación 2 veces al día con una solución al 2% elaborada a partir de la ciclosporina oral (Sandimmune®Sandoz Pharmaceutical Inc.,Hanover,NJ) y aceite de oliva o de maíz.(2)

Aunque se cree que el contenido de alcohol de esta preparación (2.4 %) puede provocar irritación ocular en aproximadamente el 4% de los perros

tratados, se estima que el rango de respuesta positiva a dicha terapia es del 50% o más.(2,5)

2.9.3 TRATAMIENTO CON CICLOSPORINA.

La ciclosporina puede ser usada en forma de un preparado oftálmico para resolver los problemas de costo y de efectos secundarios, a una dosis de aproximadamente 1/100 de la dosis terapéutica oral para perros.(2,5,7,12)

El que la ciclosporina aumente o no la secreción lagrimal parece depender principalmente del estadio de la enfermedad, en el momento en que se instaure el tratamiento. En tres pruebas clínicas independientes, el tratamiento con ciclosporina oftálmica, instaurado en perros que no habían alcanzado el estadio final de la enfermedad lagrimal, incrementó la producción de lágrimas, por lo menos 5mm/min, antes de pasados tres meses, en el 87% de los ojos tratados. Cuando el tratamiento con ciclosporina se introdujo estando la QCS en su fase final (STT: 0 a 1 mm/min), la producción lagrimal mejoró en el 29-59% de los ojos tratados. (2,5,7,12)

La mejoría de las lesiones corneales y conjuntivales de los perros con QCS puede ser llamativa, independientemente de que se mejore o no la producción de lágrimas. En la mayor parte de los casos, en un periodo de

dos-tres semanas, se observó mejoría de la hiperplasia conjuntival, de la leucoplasia (placas blancas debidas a la queratinización), de la acumulación de tejido análogo al de granulación en córnea y de la secreción ocular mucopurulenta. La vascularización y la pigmentación de córnea también mejoraron en la mayor parte de los perros, aunque mucho mas lentamente que las demás lesiones. La mejoría se hizo evidente por primera vez a los tres meses, prolongandose la resolución continuada durante más de doce meses.(2,5,7,12)

El uso crónico de ciclosporina indujo una mejoría de la visión, como resultado del desenturbiamiento de la córnea. En un grupo de 36 perros, seis perros cegados por queratitis recuperaron la visión durante el tratamiento local con ciclosporina. En otro grupo de 178 perros, tratados por 40 oftalmólogos distintos, 11 ojos, entre los 23 cegados en el momento de la primera consulta, recuperaron la visión, después de un tratamiento de por lo menos tres meses con ciclosporina oftálmica (datos no publicados).(2,5,12)

Es muy importante realizar el diagnóstico e instaurar el tratamiento con Ciclosporina antes de que la QCS alcance su estadio final. (6,7)

2.9.3.1 Efectos de la ciclosporina sobre los ojos. La ciclosporina es un fármaco muy lipofílico, que se absorbe en grandes cantidades a nivel de la superficie corneal.(2,7)

En el tejido superficial del ojo, la ciclosporina antagoniza los efectos de la inflamación crónica. En la QCS, se observa en la córnea disminución de vascularización, del edema del estroma, de la hipertrofia epitelial y de la formación de cicatrices, independientemente de que mejoren o no los valores del STT, sugiriendo que las lesiones están provocadas, en gran medida, por una inflamación secundaria y no solo por desecación. Los efectos positivos más notorios se producen en perros con hipertrofia del epitelio corneal muy marcada; a consecuencia de ellos mejora la visión y, aparentemente, el bienestar del animal.(2,7)

2.9.3.2 Efectos lacrimométricos de la ciclosporina. La ciclosporina oftálmica tarda dos a tres semanas en inducir la producción lagrimal en los perros afectados de QCS. Esta producción disminuye significativamente a las 12-24 horas de la interrupción del tratamiento. La

reanudación de la administración de ciclosporina hace que la producción lagrimal vuelva a ser máxima a las 3 horas. Sin embargo, aunque la ciclosporina oftálmica aumenta la producción de lágrimas, no cura la

QCS. En un grupo de 21 ojos, tratados con éxito durante doce meses, el valor medio del STT aumentó de 3.5 mm/min a 14.8 mm/min. La interrupción del tratamiento durante dos semanas, hizo disminuir el valor medio del STT a 5.4 mm/min y volvieron a aparecer los signos de QCS.(2,7)

2.9.3.3 Riesgos de la ciclosporina oftálmica. La función de las células T es esencial para la defensa contra las infecciones virales y micóticas; por tanto, se aconseja no utilizar la ciclosporina cuando se sospeche la existencia de queratitis provocada por virus u hongos.(2,7,12)

El riesgo de que el uso de ciclosporina pueda favorecer infecciones oportunistas es probablemente similar al del uso de corticoides tópicos y deben tomarse precauciones análogas. A diferencia de los corticoides, la ciclosporina no parece potenciar la actividad de las colagenasas, que provoca las úlceras confluentes.(2,3,5)

2.9.4 Dosificación y administración de la ciclosporina.

Según la experiencia acumulada hasta hoy, parece que en la mayor parte de los perros es suficiente administrar la ciclosporina oftálmica dos veces al día. Los protocolos iniciales usaban la ciclosporina oftálmica dos veces al día, bilateralmente, y reevaluaban mensualmente los signos clínicos y el STT, durante tres meses. En cada examen, si el STT seguía siendo inferior a 10 mm³/min/ ojo, la frecuencia de dosificación, en el ojo afectado, se incrementaba a tres veces al día. Si el STT aumentaba a 20 mm³/min/ ojo, el ojo pasaba a ser tratado con ciclosporina una vez al día. *Es importante, para determinar la reacción a la ciclosporina , evaluar el STT tres horas después de la aplicación de la misma, debido a que sus efectos sobre la producción de lágrimas disminuyen a lo largo de un periodo de 12 horas, en la mayor parte de los pacientes.* (2,5,13)

Después de varios meses, puede que sea posible reducir la frecuencia de dosificación de la ciclosporina oftálmica; sin embargo, es raro que se pueda interrumpir definitivamente la medicación, sin que se produzca una recaída. La interrupción del tratamiento precipita el retorno de los signos

de QCS y la reintroducción del fármaco restaura rápidamente la producción lagrimal máxima, que había inducido anteriormente.(2,5,13)

La ciclosporina solo puede evitar la progresión de la QCS, si se utiliza antes de la destrucción de la glándula.(2,5,7)

El fracaso del tratamiento con ciclosporina para aumentar la producción de lágrimas en perros se debe a fibrosis y atrofia de las glándulas lagrimales en etapa final. Se considera que cuatro meses de tratamiento con la aplicación de una gota cada ocho horas es el tiempo y dosis máximos necesario para establecer si el paciente responderá a la ciclosporina tópica con un incremento de lágrimas. Por lo general, solo después de varias semanas se obtiene una respuesta favorable, incluso con perros con una producción mínima de lágrimas al inicio.(2,5)

3. OBJETIVOS

1.- Evaluar mediante métodos disponibles dentro del consultorio Médico Veterinario (Prueba de lágrimas de Schirmer) , la eficacia de el ungüento de ciclosporina A al 0.2% , como tratamiento médico para pacientes caninos que padezcan queratoconjuntivitis seca.

2.- Implementar una rutina de examen oftalmológico óptimo para el diagnóstico de queratoconjuntivitis seca canina.

3.- Alentar el uso de ciclosporina como terapia médica alternativa para el tratamiento de la queratoconjuntivitis seca en perros.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 Material

No biológico

1. Hojas de historia clínica
2. Estetoscopio
3. Termómetro
4. Oftalmoscopio
5. Tiras estériles estandarizadas para prueba lagrimal de Schirmer
6. Tiras estériles con fluoresceína oftálmica
7. Fuente de luz
8. Lámpara con filtro de azul de cobalto
9. Ungüento de ciclosporina oftálmica al 0.2%.

Biológico

1. 24 ejemplares caninos de diferentes razas, edades y sexos.

4.2 Metodología

Con el total de pacientes registrado, se formaron 2 grupos, un grupo control con 10 pacientes a los cuales se les administró tratamiento a base de ungüento de hidroxipropilmetilcelulosa a razón de una porción de 6 mm de largo en el ojo afectado cada 6 horas, durante 56 días.

Este tipo de tratamiento se recomendó en los pacientes cuyos propietarios no estuvieron dispuestos a adquirir la ciclosporina.

Las razas, sexos y edades de los pacientes del grupo control fueron los siguientes:

- 1) Poodle miniatura, hembra, 5 años
- 2) Beagle, macho, 5 años
- 3) Schnauzer miniatura, macho, 4 años
- 4) Pastor Alemán, hembra, 4 años
- 5) Indefinido, macho, 6 años
- 6) Indefinido, macho, 7 años
- 7) Indefinido, hembra, 5 años

8) Pastor alemán, Macho 9 años

9) Cocker Spaniel, hembra, 5 años

10) Teckel, macho, 4 años.

Al grupo experimental (14 pacientes) se les administró la misma cantidad de hidroxipropilmetilcelulosa cada 6 horas y la ciclosporina A al 0.2% con una porción del mismo largo según la recomendación del fabricante (6 mm) cada 12 horas, reduciendo gradualmente la frecuencia de la administración de lágrimas artificiales durante 21 días, hasta que no se volvió a aplicar y únicamente se administró el Optimune cada 12 horas.

Las razas, sexos y edades de los pacientes del grupo experimental fueron los siguientes:

- 1) Poodle miniatura, macho , 5 años
- 2) Poodle miniatura, hembra, 4 años
- 3) Schnauzer miniatura, macho, 1 año
- 4) Indefinido, hembra, 5 años
- 5) Mastín Napolitano, macho, 5 años
- 6) Bouvier des Flandres, macho, 6 años
- 7) Beagle, macho, 7 años
- 8) Pastor Alemán, macho, 7 años
- 9) Pastor Alemán, hembra, 5 años
- 10) Staffordshire Bull Terrier, macho, 4 años

- 11) Alaskan Malamute, macho, 5 años
- 12) Basset Hound, macho, 6 años
- 13) Cocker Spaniel, macho, 5 años
- 14) Cocker Spaniel, hembra, 8 años.

Los pacientes de ambos grupos fueron seleccionados al presentar un resultado al STT menor a 10 mm/min.

Ninguno de los pacientes presentaron alguna otra patología ocular al ser llevados a consulta, así como tampoco se les había realizado cirugía para la remoción de la glándula lagrimal del tercer párpado ni habían cursado con enfermedades inmunomediadas ni moquillo.

En caso de presentarse QCS bilateral, el ojo evaluado fue el que presentara el resultado más bajo en el STT durante el examen inicial, aunque ambos ojos fueron tratados con el medicamento.

Los pacientes de raza Cocker Spaniel no registraron padecimientos anteriores de hipotiroidismo.

A los pacientes de ambos grupos, se les recomendó suspender el tratamiento respectivo a los 54 días del mismo para evaluar los resultados sin la influencia de los fármacos.

Se efectuaron revisiones de los pacientes cada 7 días y a todos se les practicó el examen de producción lagrimal de Schirmer.

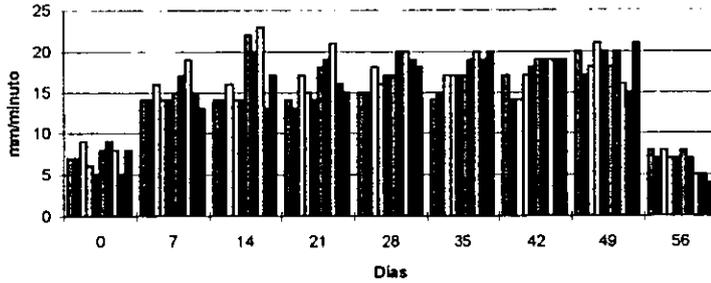
Debido al carácter tan heterogéneo de ambos grupos, los resultados se sometieron a una prueba estadística llamada "Prueba de comparación de medias para muestras independientes" con un nivel de significancia α del 5% y a un análisis porcentual para valorar el porcentaje de incremento de la producción lagrimal.

5. RESULTADOS

TABLA 1
REVISIÓN SEMANAL DEL GRUPO
CONTROL

| Día | 0 | 7 | 14 | 21 | 28 | 35 | 42 | 49 | 56 |
|--------|---|----|----|----|----|----|----|----|----|
| # Pac. | | | | | | | | | |
| 1 | 7 | 14 | 14 | 14 | 15 | 14 | 17 | 20 | 8 |
| 2 | 7 | 14 | 14 | 13 | 15 | 15 | 14 | 17 | 7 |
| 3 | 9 | 16 | 16 | 17 | 18 | 17 | 14 | 18 | 8 |
| 4 | 6 | 14 | 14 | 15 | 16 | 17 | 17 | 21 | 7 |
| 5 | 5 | 14 | 14 | 14 | 17 | 17 | 18 | 20 | 7 |
| 6 | 8 | 15 | 22 | 18 | 17 | 17 | 19 | 18 | 8 |
| 7 | 9 | 17 | 20 | 19 | 20 | 19 | 19 | 20 | 7 |
| 8 | 8 | 19 | 23 | 21 | 20 | 20 | 19 | 16 | 5 |
| 9 | 5 | 15 | 13 | 16 | 19 | 19 | 19 | 15 | 5 |
| 10 | 8 | 13 | 17 | 15 | 18 | 20 | 19 | 21 | 4 |

Producción de lágrimas mediante prueba de Schirmer (Grupo Control)

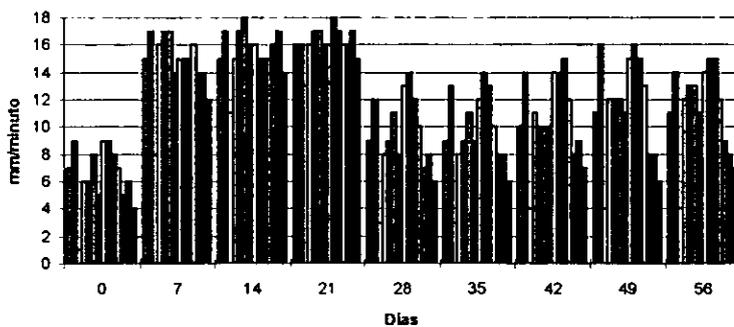


GRÁFICA 1

TABLA 2
REVISIÓN SEMANAL DEL GRUPO
EXPERIMENTAL

| Día | 0 | 7 | 14 | 21 | 28 | 35 | 42 | 49 | 56 |
|-----------|---|----|----|------|----|----|----|----|----|
| #Pac. | | | | | | | | | |
| 1 | 7 | 15 | 15 | 16 * | 9 | 9 | 10 | 11 | 11 |
| 2 | 9 | 17 | 17 | 16 * | 12 | 13 | 14 | 16 | 14 |
| 3 | 1 | 8 | 11 | 13 * | 3 | 3 | 4 | 4 | 4 |
| 4 | 6 | 16 | 15 | 16 * | 8 | 8 | 11 | 12 | 12 |
| 5 | 6 | 17 | 17 | 17 * | 9 | 9 | 10 | 12 | 13 |
| 6 | 8 | 17 | 18 | 17 * | 11 | 11 | 10 | 12 | 13 |
| 7 | 5 | 14 | 16 | 16 * | 8 | 9 | 10 | 11 | 11 |
| 8 | 9 | 15 | 16 | 16 * | 13 | 12 | 14 | 15 | 14 |
| 9 | 9 | 15 | 15 | 18 * | 14 | 14 | 14 | 16 | 15 |
| 10 | 8 | 15 | 15 | 17 * | 12 | 13 | 15 | 15 | 15 |
| 11 | 7 | 16 | 15 | 16 * | 10 | 10 | 12 | 13 | 12 |
| 12 | 5 | 14 | 16 | 16 * | 7 | 8 | 8 | 8 | 9 |
| 13 | 6 | 14 | 17 | 17 * | 8 | 8 | 9 | 8 | 8 |
| 14 | 4 | 12 | 14 | 15 * | 6 | 6 | 7 | 6 | 7 |

Producción lagrimal mediante prueba de Schirmer
(Grupo Experimental)



GRÁFICA 2

GPO. CONTROL

| #PAC. | X A | X2 A |
|-------|-------|--------|
| 1 | 15,37 | 236,24 |
| 2 | 14,5 | 210,25 |
| 3 | 16,62 | 276,22 |
| 4 | 15,87 | 251,85 |
| 5 | 15,75 | 248,06 |
| 6 | 17,75 | 315,06 |
| 7 | 18,75 | 351,56 |
| 8 | 18,87 | 356,07 |
| 9 | 15,75 | 248,06 |
| 10 | 16,87 | 284,59 |

TABLA 1 A

GPO. EXPERIMENT.

| #PAC. | XB | X2 B |
|-------|-------|--------|
| 1 | 12,87 | 165,64 |
| 2 | 16 | 256 |
| 3 | 6,37 | 40,58 |
| 4 | 13 | 169 |
| 5 | 13,57 | 184,14 |
| 6 | 14,62 | 213,74 |
| 7 | 12,5 | 156,25 |
| 8 | 15,5 | 240,25 |
| 9 | 16,25 | 264,06 |
| 10 | 15,62 | 243,98 |
| 11 | 13,87 | 292,38 |
| 12 | 11,37 | 129,28 |
| 13 | 11,87 | 140,9 |
| 14 | 9,62 | 92,54 |

TABLA 2 A

Los resultados en las tablas 1,2, 1 A y 2 A, están dados en mm/minuto.

El asterisco (*) en la tabla 2 indica la suspensión en la aplicación de las lágrimas artificiales en los pacientes del grupo control.

$$NA= 10$$

$$NB= 14$$

$$\Sigma A= 166-10$$

$$\Sigma B= 183.25$$

$$\text{Promedio de A}= 16.61$$

$$\text{Promedio de B}= 13.09$$

VARIANZA

$$S^2 A= 2.19$$

$$S^2 B= 1.23$$

$$T \text{ Calculada}= 2.86$$

GL NA+ NB - A= 2

α 5%

T de tablas : 2.07

Promedio de A \neq Promedio de B

El 78.58% de los pacientes del grupo experimental presentó un incremento de por lo menos 4 mm/min al final de la experimentación.

El 14.28% de los pacientes del mismo grupo tuvo un incremento de 3 mm/min.

El 7.14% tuvo un incremento final de 2 mm/min, en el mismo lapso de tiempo.

Debido a que el promedio de A (grupo control) y el promedio de B (grupo experimental) difieren, se puede decir que el tratamiento con ciclosporina produce una mejoría significativa en las condiciones de producción lagrimal.

Las tablas 1 y 2 nos permiten realizar un seguimiento semana a semana de las evaluaciones realizadas a los pacientes de ambos grupos mediante la prueba de producción lagrimal de Schirmer; a su vez, las gráficas 1 y 2 nos informan de las mediciones obtenidas, durante el tiempo de la investigación.

6. DISCUSIÓN

Los resultados de esta investigación difieren con los que fueron presentados por la Dra. Kaswan y la Dra. Rathbone en sus reportes de 1995.

Mientras que en los estudios mencionados, se presentan resultados de alrededor de 100% de eficacia del tratamiento con ciclosporina en pacientes que no presentaban estadios terminales de la enfermedad, en esta evaluación solamente se obtuvieron resultados de 78.58%

En cuanto a los pacientes terminales no se observó una mejoría significativa con la aplicación de ciclosporina al 0.2%.

Se debe tomar en cuenta que el número de pacientes fue reducido debido a la dificultad para encontrar casos para ser sometidos al estudio.

A diferencia de los estudios de Kaswan y Rathbone, el incluir un grupo control con el tratamiento de lágrimas artificiales, nos permitió evaluar con mayor certeza el efecto productor de lágrimas de la ciclosporina.

El detrimento en la condición de producción lagrimal en los pacientes del grupo control, podría estar dado por una progresiva destrucción de las glándulas lagrimales, ya que al sospecharse de un proceso inmunomediado, a pesar de que el ojo estaba lubricada, la destrucción de las glándulas no fue detenida.

7. CONCLUSIONES

La Ciclosporina oftálmica veterinaria en forma de ungüento al 0.2% ha representado un gran avance en el tratamiento de la Queratoconjuntivitis seca.

Para que la Ciclosporina A tenga un óptimo resultado, los pacientes deben ser diagnosticados antes de que presenten el estadio final de la QCS. (Es decir, STT= 1mm/min).

La ventaja que significa el medicar a los pacientes cada 12 horas, permite que los propietarios sean realmente constantes con el tratamiento de sus mascotas; aunque el tratamiento sea solo paliativo y continúe por el resto de la vida del animal.

La desventaja principal del tratamiento, es el alto costo del mismo; no obstante que al adquirir la práctica necesaria para la dosificación, este pueda servir hasta 6 semanas.

El hecho de que los pacientes sean de raza pura, incrementa al propietario a llevar a cabo el tratamiento con ciclosporina, por lo tanto y en un aspecto meramente filosófico, debemos educar como seres humanos el aprecio y el cuidado de las mascotas aunque estas no sean de raza pura.

8. BIBLIOGRAFIA

1. Kaswan, R. Enfermedades del aparato lagrimal. en Birchard, S. J., Sherding, R. G. "Manual Clínico de Pequeñas Especies", Tomo II, Primera Edición, Editorial Mc Graw-Hill Interamericana S.A. de C.V., México 1997, p 1467-1471.
2. Bonagura, J. D., Kirk, R. W. "Terapéutica Veterinaria de Pequeños Animales", 12ª Edición, Editorial Mc Graw-Hill Interamericana S.A. de C.V., México 1997, p 81-84, 1329-1337.
3. García S. G. A., Reyes D. F., Pineda B. F. "Memorias del Primer Simposium Nacional de Oftalmología Veterinaria en Pequeñas Especies Pachuca 1997". Asociación Mexicana de Médicos Veterinarios en Pequeñas Especies del Norte A.C., p 36,37.
4. Gelatt, K.N. "Veterinary Ophthalmology", 2nd. Edition, Lea & Febiger, Philadelphia, 1991.
5. Kaswan, R.L. "Diagnosis and management of keratoconjunctivitis sicca". Veterinary Medicine, Symposium on Selected Ophthalmologic Topics. June 1995. pp 539- 560.
6. Kaswan, R. " Three Ophthalmologists examine management strategies for ophthalmic disorders in dogs". Veterinary Forum, september, 1996, p 42-48.
7. Kaswan, R. Diagnóstico y tratamiento de los trastornos de la película lagrimal. en: Bonagura, J. D., Kirk, R.W. "Terapéutica Veterinaria de Pequeños Animales", 11ª edición, Ed. Mc Graw-Hill Interamericana S.A. de C.V., México 1994, p 1211-1221.
8. Kern, T. J. "Topical cyclosporine therapy for keratoconjunctivitis sicca in dogs". Cornell Vet 1989; 79: No. 3. p 207-209.
9. Martin, R.J. "Terapéutica de Pequeños Animales". 1ª edición, Edit. McGraw-Hill Interamericana S.A. de C.V., México, 1999, p 227-228.
10. Montiel V. A., Reyes D. F. "Síndrome del ojo rojo, diagnóstico", Revista AMMVEPE, Vol. 7, No. 5, Septiembre/Octubre 1996, pp 203-206.
11. Niemand, H.G. "Prácticas de Clínica Canina", 4ª impresión, Compañía Editorial Continental S.A. de C.V., México, 1987, pp 215-216.

-
12. Rathbone G.J. " When red eyes are due to preocular tear film disease". *Veterinary Medicine, Symposium On Red Eye in Small Animals*. March 1995. pp 256-264.
13. Schering-Plough, División Veterinaria. "Optimmune (0.2% Cyclosporine, USP) Ungüento Oftálmico, Respuestas a las preguntas más comunes."
14. Severin, G. A. "Manual de Oftalmología Veterinaria", 1ª Edición, Editorial Hemisferio Sur, Argentina, 1991, p 85-91.
15. Slatter, D. H. "Fundamentos de Oftalmología Veterinaria", 2ª edición, Editorial Intermédica, Buenos Aires, Argentina, 1992.
16. Slatter, D. H. "Texto de cirugía de los Pequeños Animales" Volumen II Salvat Editores S.A. , México, p 1544-1561, 1572-1594.
17. Wilkie, D. A. "Management of keratoconjunctivitis sicca in dogs". *The Compendium Small Animal*. January 1995. pp 58-63.

ESTA TESIS NO SE
DE LA BIBLIOTECA