

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE VETERINARIA

Departamento de Medicina y Cirugía Animal



**LA ASOCIACIÓN LÓGICA: CORTICOTERAPIA Y
CICLOSPORINA A, UNA ALTERNATIVA EFICAZ EN EL
TRATAMIENTO DE LA QUERATITIS SUPERFICIAL
CRÓNICA INMUNOMEDIADA**

**MEMORIA PRESENTADA PARA OPTAR AL GRADO DE
DOCTOR POR**

Arturo Ayats Pérez

Bajo la dirección del Doctor:

Alfonso Rodríguez Álvaro

Madrid, 2004

ISBN: 84-669-2670-4

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE VETERINARIA

DPTO. MEDICINA Y CIRUGÍA ANIMAL

**La asociación lógica: corticoterapia y Ciclosporina A,
una alternativa eficaz en el tratamiento de la queratitis
superficial crónica inmunomediada**

TESIS DOCTORAL

Arturo Ayats Pérez
Madrid, junio 2004

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE VETERINARIA

DPTO. MEDICINA Y CIRUGÍA ANIMAL

**La asociación lógica: corticoterapia y Ciclosporina A,
una alternativa eficaz en el tratamiento de la queratitis
superficial crónica inmunomediada**

TESIS DOCTORAL

El Director del trabajo:
Dr. Alfonso Rodríguez Álvaro

Memoria que presenta
el Ldo. Arturo Ayats Pérez
para el acceso al grado de Doctor

Madrid, junio 2004

AGRADECIMIENTOS

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

Al director de este trabajo Dr. Alfonso Rodríguez, sin cuyos consejos y dirección, esta tesis no habría visto la luz.

A mi gran amigo Javier Esteban, el clínico principal de este trabajo que aportó su apoyo continuo, su esfuerzo y su dedicación.

Al Dr. Antonio Pardo, por su ayuda en bioestadística y su esfuerzo desinteresado. Muchos de los resultados no podrían haberse evaluado tan exhaustivamente sin su inestimable colaboración.

A la Dra. Elisa M. González Alonso-Alegre por ser mi referencia y guía en la realización de este trabajo gracias a su tesis doctoral presentada en 1997.

A mis padres Martina Pérez y Carmelo Ayats, en agradecimiento al haber depositado en mí la confianza necesaria para plasmarla en este texto. Y ante todo por su cariño, amistad y amor.

A todas aquellas personas que de alguna manera indirecta han contribuido a que no renunciase en el camino: Ana Vicente Montaña, María José García, Marta Cuerva y Alicia Eva Pintor.

INDICE

1. INTRODUCCIÓN	10
1.1. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVO DEL TRABAJO	11
2. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	14
2.1. ANATOMÍA, FISIOLOGÍA E HISTOLOGÍA DE LA CORNEA	15
2.2. QUERATITIS SUPERFICIAL CRÓNICA INMUNOMEDIADA	18
2.2.1. Patogenia de la Q.S.C.I.....	19
2.2.2. Signos oculares de la Q.S.C.I.....	20
2.2.3. Diagnóstico de la Q.S.C.I.....	21
2.3. MECANISMOS INMUNOLÓGICOS DEL OJO	23
2.3.1. Inmunidad inespecífica, innata o natural.....	23
2.3.2. Inmunidad adquirida, adaptativa o específica.....	24
2.3.3. Inflamación ocular.....	27
2.3.4. Reacción inflamatoria local.....	29
2.4. CORTICOESTEROIDES TÓPICOS	31
2.4.1. Mecanismo de acción.....	31
2.4.2. Corticoesteroides tópico más empleados en oftalmología.....	32
2.4.3. Efectos colaterales de los corticoesteroides tópicos.....	34

2.5. CICLOSPORINA A.....	36
2.5.1. Mecanismo de acción.....	36
2.5.2. CsA en oftalmología.....	38
2.5.3. Efectos colaterales de la CsA.....	41
2.6. TERAPIA SECUENCIAL.....	43
2.7. OTRAS ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS.....	44
3. MATERIAL Y MÉTODO.....	46
3.1. DISEÑO DEL ESTUDIO.....	47
3.2. SELECCIÓN DE PACIENTES.....	48
3.3. METODOLOGÍA DEL ESTUDIO.....	50
3.4. MATERIAL OFTALMOLÓGICO.....	53
3.5. EVALUACIÓN GLOBAL.....	53
3.6. EVALUACIÓN DE LOS EFECTOS SECUNDARIOS.....	53
3.7. EXAMEN OFTALMOLÓGICO.....	54
3.8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	61

4.	RESULTADOS	63
4.1.	EVALUACIÓN DE LA EFICACIA	64
4.2.	VASCULARIZACIÓN	64
4.3.	TEJIDO DE GRANULACIÓN	69
4.4.	OPACIDAD POR PIGMENTO	74
4.5.	INFILTRADO INFLAMATORIO CORNEAL	82
4.6.	OTROS SIGNOS CLÍNICOS ASOCIADOS	86
4.6.1.	Epífora	86
4.6.2.	Naturaleza de la descarga conjuntival	92
4.6.3.	Volumen de la descarga conjuntival	95
4.6.4.	Hiperemia conjuntival	99
4.6.5.	Examen del tercer párpado	103
4.6.6.	Degeneración corneal	107
4.6.7.	Prueba de Schirmer	114
4.6.8.	Función visual	120
4.7.	EVALUACIÓN DE EFECTOS SECUNDARIOS	121
5.	DISCUSIÓN	122
5.1.	METODOLOGÍA DEL ESTUDIO	123

5.2.	SINTOMATOLOGÍA DE LA Q.S.C.I.....	126
5.3.	RESPUESTA DE LA Q.S.C.I. A LOS TRATAMIENTOS...127	
5.3.1.	Eficacia terapéutica de la monoterapia CsA.....	127
5.3.2.	Eficacia terapéutica de la terapia secuencial.....	130
5.3.3.	Eficacia terapéutica de la terapia secuencial frente a la monoterapia CsA en función de la remisión de los signos.....	132
5.3.4.	Eficacia terapéutica de la terapia secuencial frente a la monoterapia CsA en función de la no presencia de recidivas.....	142
5.3.5.	Pauta de tratamiento eficaz de la Q.S.C.I. mediante la terapia secuencial en términos de eficacia terapéutica y presencia de recidivas.....	148
5.3.6.	Consideraciones globales sobre la experiencia.....	149
6.	CONCLUSIONES.....	151
7.	RESUMEN/SUMMARY.....	154
8.	ICONOGRAFÍA.....	157
9.	ANEXOS.....	160
10.	BIBLIOGRAFÍA.....	170

INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

1.1. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVO DEL TRABAJO

La oftalmología ha pasado a ocupar un lugar importante en la práctica de nuestra profesión. En los últimos años, se ha consolidado la tendencia a la especialización dentro de la Medicina Veterinaria, y se ha experimentado un manifiesto avance en este campo. La labor de investigación realizada por entidades públicas y privadas como: Universidades, laboratorios farmacéuticos, veterinarios clínicos, asociaciones de criadores, así como el destacado quehacer de los propietarios, han contribuido en gran medida al auge de dicha especialidad.

La queratitis superficial crónica inmunomediada (Q.S.C.I.) es un proceso inflamatorio crónico, progresivo y bilateral, caracterizado por la infiltración de células plasmáticas y linfocitos, formación de neovasos, tejido de granulación y depósito de pigmento a nivel del epitelio y estroma corneal que puede provocar ceguera, si no se controla adecuadamente^{42, 85, 113}. La incidencia de esta patología es elevada en razas como Pastor Alemán, Pastor Belga, Collie, y sus cruces^{110, 128}. Su etiología es aún desconocida^{107, 114}. La hipótesis más aceptada describe dicho proceso como una reacción inmunomediada de base celular, donde la radiación ultravioleta podría presentarse como uno de los factores desencadenantes del proceso^{79, 114}. El curso de esta enfermedad es variable. En algunos perros progresa lentamente con largos períodos sin avance alguno, sobre todo cuando se reduce la exposición al sol, mientras que en otros las lesiones corneales aparecen en un plazo corto, incluso semanas^{42, 85, 113}.

El tratamiento de la Q.S.C.I. se basa, fundamentalmente, en la corticoterapia y/o en el uso de ciclosporina (CsA), ambos de forma tópica, durante toda la vida del animal, dado el carácter recurrente del proceso^{19, 42, 62, 85, 113}.

La CsA es un potente inmunoregulador que actúa en la fase inicial de la sensibilización antigénica; favorece un estado de inmunotolerancia mediante la inhibición de las células T-helper sin afectar a las células T-supresoras⁶. Esta característica farmacológica convierte a la CsA en el fármaco idóneo para evitar el rechazo de órganos transplantados, lo que ha

permitido mejorar el pronóstico de dichos pacientes. Con posterioridad, la CsA demostró eficacia como inmunosupresor local tras su administración tópica, lo que permitió extender sus indicaciones terapéuticas al campo de las enfermedades oculares de origen inmunomediado como son la artritis reumatoide⁵⁷, el síndrome de Sjögren⁹⁹, queratoconjuntivitis primaveral y conjuntivitis lignea⁵⁹, e igualmente, fue utilizada para evitar rechazos en transplantes corneales⁶.

Del mismo modo, en la Medicina Veterinaria, la CsA comenzó a ocupar un papel importante en la terapéutica oftalmológica. Existen numerosos estudios clínicos en los que se evalúa la eficacia de CsA tópica en el tratamiento de la queratoconjuntivitis seca⁶⁷, la conjuntivitis plasmocitaria^{46, 62} y la queratitis superficial crónica inmunomediada^{12, 62}.

El posible origen inmunomediado de la Q.S.C.I. hacía prever que la CsA tópica por su mecanismo de acción podría ser un tratamiento alternativo a los corticoesteroides⁶². Existen también publicaciones que sugieren el empleo conjunto de CsA y corticoesteroides tópicos como una opción terapéutica frente al empleo exclusivo de uno de los dos fármacos, ya que combinaría ambos mecanismos de acción aumentando la eficacia del tratamiento en dicha patología^{24, 76, 87}. Sin embargo, en ningún momento se ha realizado un ensayo clínico comparativo entre la monoterapia con CsA tópica y la terapia combinada de CsA con corticoesteroides.

El objetivo global de este estudio es comparar la eficacia terapéutica y la frecuencia de recidivas de la terapia secuencial con corticoterapia y CsA frente a la monoterapia con CsA, basándonos en las tres variables clínicas más significativas asociadas a la Q.S.C.I.: presencia de vascularización, infiltrado inflamatorio y tejido de granulación, y en un segundo orden a la presencia de pigmentación, ya que ésta última no es una variable presente en todos los casos⁷².

Los objetivos parciales de este estudio son:

- Determinar la eficacia terapéutica del tratamiento con CsA en la Q.S.C.I. en función de la evolución de los signos clínicos.

- Determinar la eficacia de la terapia secuencial con corticoesteroides y CsA frente a la Q.S.C.I. en función de la evolución de los signos clínicos.

- Comparar la eficacia terapéutica de la terapia secuencial y de la monoterapia con CsA en el tratamiento de la Q.C.S.I. en función de:
 - a.- Remisión de los signos clínicos.
 - b.- Aparición de recidivas tras un periodo de supresión del tratamiento.

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

2. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

2.1. ANATOMÍA, FISIOLOGÍA E HISTOLOGÍA DE LA CÓRNEA

La córnea es la túnica externa del ojo que permite el acceso de la luz al interior del mismo, la cual se enfoca sobre la retina^{42, 97}. Asimismo es la responsable de mantener la forma del globo ocular y la presión intraocular⁴². La zona de transición entre la córnea y la esclerótica es el limbo esclerocorneal^{112, 136}. La córnea en sí es una barrera mecánica e impermeable entre el ojo y el medio externo⁴².

La córnea es la superficie transparente de refracción óptica más poderosa en el ojo⁴².

Dicha transparencia corneal se fundamenta en:

- La falta de vasos sanguíneos¹¹².
- La ausencia de pigmento¹¹².
- El control del contenido hídrico (estado de semideshidratación)¹¹².
- La superficie óptica lisa (aportada por la película precorneal)¹¹².
- La disposición y las dimensiones de fibrillas de colágeno regular que aumentan al máximo la transmisión de la luz^{42, 85, 112}.

Las moléculas de agua pueden dispersar la luz. Para incrementar al máximo la transparencia de la córnea el agua se excluye activamente de ella. La mayoría de las estructuras que componen el organismo animal están formadas por grandes proporciones de agua, pero en el caso de la córnea, el endotelio debe retirar activamente el agua hacia la cámara anterior para mantener este elevado grado de transparencia de la córnea.

Las principales causas que pueden provocar la pérdida de la transparencia corneal son:

- El **edema corneal**, que es el acúmulo de agua en el epitelio y/o estroma, al separarse y desorganizarse las fibras de colágeno^{42, 112}. En este caso la córnea aparece turbia y de color azulado. Por lo general el edema corneal es reversible si se restablece el balance hídrico y se elimina la causa etiológica¹¹².
- La **presencia de vasos sanguíneos en la córnea**, signo indicativo de una patología presente o pasada⁹⁶. Atendiendo a la profundidad de los vasos sanguíneos se puede determinar, en numerosas ocasiones, la profundidad de la lesión corneal inicial¹¹².
- La **pigmentación de la córnea** es por lo general, una respuesta inespecífica a la inflamación corneal^{42, 112}. Se caracteriza por una migración de las células melanocíticas de los tejidos limbares y perilimbares. Por lo general la presencia de melanina se acompaña de otros signos de inflamación activa, como es la vascularización, la infiltración celular y la presencia de tejido de granulación⁴².

El humor acuoso es la principal fuente de glucosa para la cornea, dado el carácter avascular de la misma córnea⁹⁶. Asimismo el oxígeno también procede de él, necesario para los procesos metabólicos, así como de la película lagrimal precorneal, plexo capilar del limbo y capilares conjuntivales palpebrales^{42, 112}.

Desde el punto de vista histológico, la córnea está constituida por de 4 capas:

- 1.- Epitelio y membrana basal (De Bowman)
- 2.- Estroma corneal
- 3.- Membrana de Descemet
- 4.- Endotelio corneal

- El **epitelio corneal** reviste la superficie anterior de la córnea, es simple y no queratinizado, de espesor variable, con el patrón básico de membrana basal. Está constituido por una fina membrana basal sobre la que se apoyan una sola capa de células basales columnares, 2 ó 3 capas de células poliédricas, y 2 ó 3 capas de células superficiales escamosas no queratinizadas. Las células basales se unen mediante los hemidesmosomas a la membrana basal, la cual se ancla a su vez al epitelio corneal⁴².

Existe una renovación total del epitelio corneal en un plazo aproximado de siete días¹³⁶, lo que demuestra su notable capacidad de regeneración. Los defectos menores se reparan por células adyacentes que se deslizan unas sobre otras para sustituir las lesionadas⁴². Los defectos mayores requieren de la rápida capacidad de división de las células para producir nuevas células^{42, 112}.

- El **estroma** está compuesto por fibrocitos, queratocitos, colágeno y sustancia fundamental, constituyendo hasta el 90% de la masa corneal⁹⁷. Las fibras de colágeno paralelas forman hojas entrelazadas o laminillas, el espacio regular entre estas mantiene la transparencia al rellenarse con diferentes mucopolisacáridos que aumentan la transparencia. Los queratocitos son los productores del colágeno que constituyen las laminillas en sí y que se encargan de reparar las lesiones que puedan existir.
- La **membrana de Descemet** es la membrana basal del endotelio y está compuesta por filamentos de colágenos extremadamente finos¹¹². Es la más elástica y resistente a traumas e infecciones. Se produce a lo largo de toda la vida del animal por lo que su grosor aumenta con la edad^{42, 96, 112}.
- El **endotelio corneal** está compuesto por una sola capa de células aplanadas poligonales^{42, 78, 101, 112}. Esta capa delgada de células forma el límite anterior de la cámara anterior, el espacio situado delante del iris y detrás de la córnea. Posee una gran actividad metabólica^{42, 96, 112}, aunque su capacidad de regeneración es limitada y directamente proporcional a la edad del animal^{42, 112}.

2.2. QUERATITIS SUPERFICIAL CRÓNICA INMUNOMEDIADA

La queratitis superficial crónica inmunomediada fue descrita por primera vez en la bibliografía por Veenendaal en 1928 como *keratitis superficialis bij den Hond*¹²⁴. Posteriormente en 1956 fue descrita con mayor precisión por Überreiter, el cual indicó la especial sensibilidad de la raza Pastor Alemán^{121, 122, 123}. Por ello, se popularizó el término de enfermedad de Überreiter o síndrome Ü. También se ha utilizado el término pannus corneal para describir esta patología, procedente de la palabra latina “pannus” que significa opacidad gris⁴.

En 1971 se confirmó la existencia de una reacción inmunológica como causa de esta enfermedad^{25, 35} y se definió como factor etiológico la luz ultravioleta⁷⁵.

El origen de la queratitis superficial crónica inmunomediada es aún desconocida^{107, 114}. Las hipótesis más barajadas describen dicho proceso como una reacción inmunomediada, donde la radiación ultravioleta podría presentarse como uno de los factores desencadenantes del proceso. Las investigaciones realizadas en Europa y Estados Unidos de América han demostrado que las condiciones medioambientales a las que se encuentra sometido el individuo juegan un papel predominante en el origen de la enfermedad^{19, 79, 114}. Así cuanto mayor es la altura del hábitat del animal, mayor es la incidencia de esta patología^{19, 79, 107}. Del mismo modo se ha podido observar que los signos de la Q.S.C.I. pueden ser controlados mediante la administración tópica de corticoesteroides, CsA o ambos, lo que refuerza la hipótesis del origen inmunomediado⁷¹.

En la mayoría de los pacientes esta patología es bilateral y las lesiones iniciales afectan a la porción temporal de la córnea. La Q.S.C.I. aparece predominantemente en Pastores Alemanes y en razas relacionadas, como son: Pastor Belga, Gran Danés, Greyhound, Collie, Boxer, etc^{110, 128}. La edad de inicio oscila entre los 1 a 5 años de edad en países con luz solar intensa y algo más tardía en países con pocas horas de luz^{4, 19, 32, 42}. Notándose mayor incidencia a partir de los 200 metros sobre el nivel del mar, posiblemente por el aumento en la radiación ultravioleta^{2, 19, 42, 73, 81, 71, 112, 115}. Cuando la Q.S.C.I. aparece más

tardía, entre los 4 y los 6 años de edad, los animales presentan lesiones menos severas y progresan más lentamente⁴². Específicamente el Greyhound es una raza que presenta las lesiones a una edad temprana, entre los 2 y los 3 años, sin embargo exhibe unas lesiones excepcionalmente medias⁴².

2.2.1. PATOGENIA DE LA Q.S.C.I.

La denominación de Q.S.C.I. hace referencia a la localización del proceso en la córnea anterior y a su etiología. La reacción inmunológica origina una infiltración de células plasmáticas y linfocitos a nivel del epitelio y estroma corneal⁴². Se han observado cuerpos de inclusión a nivel de los fibroblastos, células endoteliales y macrófagos corneales, así como en las células trabeculares y fibroblastos del ángulo iridocorneal.

La Q.S.C.I. comienza como una inflamación edematosa en la parte lateral inferior del limbo. Se observa un adelgazamiento del epitelio corneal y de la membrana basal, apareciendo irregularidades no presentes en condiciones habituales⁴². La conjuntiva adjunta a menudo está engrosada y enrojecida⁴². Aparecen pequeños infiltrados grisáceos indiferenciados en las capas superficiales de la córnea, cerca del limbo^{114, 115}. Se produce una migración progresiva de vasos sanguíneos hacia la zona a lo largo de las semanas posteriores, rodeando los infiltrados y desencadenando un crecimiento excesivo de tejido de granulación. A la vez aparecen nuevos infiltrados hacia partes más centrales de la córnea que desencadenan una nueva vascularización. En muchos casos la presencia del tejido de granulación puede ocasionar la ceguera, que al tratar la enfermedad se puede llegar a recuperar la visión de paciente. En etapas más avanzadas se produce la formación de cicatrices que normalmente se pigmentan de melanina, lo que también puede producir ceguera^{2, 42, 73, 85, 105, 113, 115}.

Los resultados inmunohistoquímicos indican que la Q.S.C.I. no es una patología autoinmune frente a las estructuras de las células epiteliales de la córnea⁴². El patrón de depósito difuso perilimbar de inmunoglobulinas observado en el estroma conjuntival indica que el tejido linfoide asociado a la conjuntiva (CALT), incluidas las células de Langerhans, pueden estar implicados en el proceso de la enfermedad. El CALT es el centro primario de la actividad linfocítica para la superficie ocular⁴², mientras que las células de Langerhans actúan como un tipo de células presentadoras de antígeno, a las cuales se unen anticuerpos

a su superficie para presentarlos a los linfocitos circulantes, o unidas a los antígenos son transportados por la vía linfática para ser drenados en los nódulos linfáticos. Tanto el CALT como las células de Langerhans están estrechamente asociadas con el limbo. Asimismo el depósito perilimbar de inmunoglobulinas puede ser el resultado de presentar el antígeno, así como la capacidad del sistema inmune para producir inmunoglobulinas⁴².

Las células predominantes en el área de la cornea afectada son los linfocitos CD4+, con una elevada proporción de secreción de interferón- γ ⁴². También hay hallazgos de aberraciones del complejo mayor de histocompatibilidad tipo III y IV en células epiteliales de las áreas afectadas en la Q.S.C.I.⁴². Del mismo modo también se han detectado anticuerpos circulantes frente a las proteínas epiteliales corneales⁴².

Por regla general hay pocos síntomas de dolor y las secreciones oculares son de naturaleza transparente y/o mucosa. El curso de esta enfermedad crónica es variable. En algunos perros esta patología cursa lentamente con largos períodos sin avance alguno, sobre todo cuando se reduce la exposición al sol, mientras que otros perros cursa en su forma aguda en un plazo muy corto, de días, que desemboca en una ceguera^{42, 112}.

Otras anormalidades que se han observado en la córnea relacionados con la Q.S.C.I. son la aparición de depósitos de colesterol cristalino en el estroma corneal y ulceración de la córnea⁷¹. También en ocasiones aparece asociada al plasmoma o infiltración linfoplasmocítica de la membrana nictitante en un porcentaje elevado^{46, 62, 94}.

2.2.2. SÍGNOS OCULARES DE LA Q.S.C.I.

La QSCI se caracteriza por^{42, 85, 112}:

- **Infiltración de células plasmáticas y linfocitos, a nivel del epitelio y estroma corneal**, como consecuencia de la reacción inmunológica frente a los antígenos corneales.
- **Edema epitelial**. Puede presentarse asociado a un edema estromal y es la consecuencia de un exceso de acúmulo de líquido dentro del estroma que fuerza la separación de las laminillas.

- **Neovascularización.** Es el signo más evidente de la presencia de la inflamación en la córnea. Es característico su inicio desde el cuadrante inferior externo a partir del limbo avanzando hacia el centro de la córnea. Los vasos suelen estar muy dilatados y congestivos.
- **Tejido de granulación.** Es una respuesta corneal frente al proceso inflamatorio que acontece allí. Aparece cuando el estroma corneal ha sido destruido, procediéndose a su reparación mediante los queratocitos y la invasión de fibroblastos y macrófagos.
- **Pigmentación.** Las células melanocíticas procedentes de los tejidos limbares y prelimbares se depositan en el estroma o el epitelio corneal. Es una respuesta inespecífica a la inflamación corneal.
- En determinadas ocasiones la Q.S.C.I. puede estar asociada a la **infiltración linfoplasmocitaria de la membrana nictitante o plasmoma**, presencia de colesterol cristalino en el estroma corneal y ulceración de la córnea⁷¹.

2.2.3. DIAGNÓSTICO DE LA Q.S.C.I.

Su diagnóstico se basa en las evidencias clínicas y el historial clínico del paciente.

La exploración de la córnea es fundamental para un diagnóstico acertado. Es necesario prestar especial atención a la presencia de turbidez, opacidad, vascularización, tejido de granulación y pigmentación^{42, 82, 112}.

Las lesiones de la Q.S.C.I. son muy semejantes a la queratitis pigmentaria y la queratitis crónica superficial (Q.C.S.), por lo que siempre es necesario un diagnóstico diferencial mediante un examen oftalmológico detallado. Es necesario descartar además otras causas de queratitis como los cilios ectópicos, distiquias, entropion, lagoftalmos, etc.

El rosa de bengala es un colorante vital que tiñe de color rosa brillante el mucus y las células epiteliales degeneradas y muertas. Siendo por lo tanto muy útil en el diagnóstico diferencial de la Q.C.S., así como para determinar el grado de lesión epitelial en las queratitis por exposición, en determinadas queratitis pigmentarias, así como en las lesiones producidas por anestésicos locales⁴².

La Prueba de Schirmer es una de las técnicas más empleadas en la exploración corneal, muy útil en lesiones asociadas al déficit de producción lagrimal¹³⁶. Valores entre 10 y 25 mm en un minuto son valores normales.

2.3. MECANISMOS INMUNOLÓGICOS DEL OJO

Tomando como base los hallazgos histopatológicos de la Q.S.C.I.: linfocitos CD4+ como células predominantes en las áreas afectadas⁴¹, los hallazgos de aberraciones del complejo mayor de histocompatibilidad tipo III y IV en células epiteliales⁴¹ y la presencia de anticuerpos circulantes frente a las proteínas epiteliales corneales⁴¹; a la Q.S.C.I. se le atribuye un carácter inmunomediado cuya consecuencia es un proceso inflamatorio crónico de la córnea¹⁰⁰. Entre los posibles desencadenantes se piensa que la luz ultravioleta desempeña un papel fundamental⁴¹, siendo la principal responsable del inicio de la reacción inmunológica y de la consecuente inflamación crónica. Por todo lo anteriormente expuesto se considera necesario proceder a una breve revisión de la inflamación y de los mecanismos inmunológicos implicados en la Q.S.C.I.

Todos los tipos de reacciones inmunológicas, tanto celulares y humorales pueden tomar asiento en el globo ocular. Cuando estos mecanismos fracasan en mantener la integridad de la superficie ocular, el huésped activa mecanismos de defensa inmunológicos. Sin embargo, dicha activación conlleva una inflamación que puede llegar a comprometer las estructuras del huésped¹⁷.

2.3.1. INMUNIDAD INESPECÍFICA, INNATA O NATURAL

La inmunidad inespecífica está presente desde el mismo nacimiento. No es necesaria la exposición previa al antígeno (Ag), por lo que carece de memoria inmunológica. Las barreras defensivas del ojo son:

- Barreras anatómicas: las propias membranas basales de la conjuntiva y la córnea impiden el paso de microorganismos y son uno de los primeros mecanismos defensivos del ojo.
- Secreción mucosa: Secreción producida por las células caliciformes conjuntivales y posiblemente por otros secretores lagrimales, de superficie gelatinosa y bioadhesiva, donde se adhieren microorganismos y polvo^{1, 135}.

- Secreciones externas: La propia secreción lagrimal con diversas sustancias de naturaleza antimicrobiana¹⁴².
- Células asesinas naturales: Representan la primera barrera de defensa contra las infecciones virales²¹, destruyen células neoplásicas y podrían jugar un papel importante en la inmunidad natural frente a infecciones provocadas por microorganismos intracelulares⁴¹.
- La inflamación: Representa unos de los principales mecanismos de defensa, donde las células fagocitarias desempeñan el papel primordial³⁴.

2.3.2. INMUNIDAD ADQUIRIDA, ADAPTATIVA O ESPECÍFICA

En la inmunidad adquirida la respuesta inmunitaria se desencadena frente a Ag muy específicos y presenta memoria inmunológica. Las células que originan esta respuesta son los linfocitos T y B, responsables de la respuesta celular y humoral respectivamente³⁴.

El ojo es incapaz de manifestar una respuesta inmune por sí sólo. La respuesta inmune depende en su totalidad de la estimulación de las células B y T procedentes de ganglios regionales⁴¹. Una vez estimulados, los linfocitos migran por los vasos linfáticos y el conducto torácico hasta alcanzar la conjuntiva mediante las vías sanguíneas⁴¹.

Los linfocitos están presentes entre las células epiteliales y en la sustancia propia de la conjuntiva³⁴. La población de linfocitos que predomina son las células CD8+, como en tantas otras superficies mucosas. El papel que desempeña la población CD8+ está aún por aclarar, aunque se sospecha que se encuentra implicada potencialmente en la respuesta inmune local³⁴.

En la conjuntiva se sitúa el un tejido especializado denominado tejido linfoide asociado a la conjuntiva (CALT)¹⁶. En la capa epitelial existe un predominio de células T citotóxicas y T supresoras, mientras que en la sustancia propia, los linfocitos forman una capa diferente con la misma proporción de células T¹⁷. Cuando las células T contactan con los antígenos específicos en la mucosa elaboran linfoquinas, que son responsables de iniciar las respuestas inmunitarias específicas y la inflamación¹⁷.

La sustancia propia de la conjuntiva es rica también en células dendríticas CD1+ y macrófagos¹¹. También es elevada la concentración de células inmunitarias en el tejido perilimbal de la conjuntiva. Estando también presentes los mastocitos en un gran número¹¹.

La córnea, sin embargo, es inmunológicamente bastante diferente a la conjuntiva. El número de células implicadas en la inmunidad decrece rápidamente desde el limbo. Células dendríticas y macrófagos se extienden en la periferia de la córnea, mientras que la parte central de ésta se encuentra totalmente desprovista de células inmunes, incluyendo linfocitos B y T⁴¹. En la córnea pueden aparecer los cinco tipos de inmunoglobulinas, exceptuando en su zona central que puede carecer de inmunoglobulina M (Ig M). Así mismo el aporte vascular está netamente mermado lo que contribuye a un descenso de la respuesta inmunitaria frente a los antígenos⁴¹.

Las glándulas lagrimales son el lugar de interacción entre la superficie del ojo y la respuesta inmune. Las células B secretoras de inmunoglobulinas se localizan en lugares adyacentes al epitelio de las glándulas lagrimales⁴¹. Es allí donde se producen inmunoglobulinas, principalmente inmunoglobulinas A (Ig A) y en menor medida inmunoglobulinas G (Ig G), así como otros anticuerpos en menor grado, que están presentes en la superficie ocular mediante las lágrimas. Dicha Ig A evita la adherencia de bacterias a las superficies mucosas^{41, 118}, provoca aglutinación bacteriana, neutraliza bacterias y las destruye⁴¹. A su vez la Ig A es capaz de activar el complemento por la vía alternativa¹¹⁸.

De hecho el principal papel que juegan las glándulas lagrimales es liberar anticuerpos a la superficie del ojo⁴¹. En las lágrimas también están presentes macrófagos y células T⁴¹.

Tanto en la córnea como en la lágrima se han identificado algunos componentes de la vía clásica (dependiente de los complejos Ag-Ac) o la vía alternativa (dependiente de la Ig A o de productos bacterianos) que activan el complemento. Cabe pensar que la vía del complemento participe de alguna manera en la protección de la superficie ocular¹¹⁸.

El factor crítico que determina la naturaleza de una respuesta inmune es la presentación del Ag a las células CD4+, mediante las células presentadoras de antígeno (CPA)⁴¹. Las características de la respuesta inmune vienen determinadas en gran medida por la

interacción molecular de esas dos células⁴¹. En el inicio de la respuesta inmune también depende de la ayuda de las células locales (Ej. Células epiteliales, fibrocitos, etc.) que son esenciales en los primeros estadios del inicio de la inflamación⁴¹. En la conjuntiva las CPA son las células de Langerhans, localizadas en la superficie epidermal y mucosa epitelial¹⁷. Tras la presentación antigénica se desencadenan las respuestas inmunitarias humoral y celular.

La **inmunidad humoral** es la respuesta inmunitaria mediada por factores humorales y la encargada de la producción de los anticuerpos (Ac), que son inmunoglobulinas, frente a Ag específicos³⁴.

La presentación del Ag a las células linfoides CD4+, mediante las CPA, promueve la liberación de una linfoquina por parte de las células T helper que activa a su vez a las células B³⁴. Además al presentar el Ag a las células B, éstas se activan y dividen, dando lugar a una población de células B específicas para ese Ag³⁴. Gran parte de las células B se diferencian en células plasmáticas que producen y liberan inmunoglobulinas, las cuales se unen a los Ag para neutralizarlos mediante la activación del sistema complemento o fagocitándolos. El resto de células B se transforman en "células memoria" las cuales son responsables de una respuesta más rápida tras un segundo contacto con el Ag³⁴.

La **inmunidad celular** es la respuesta inmunitaria mediada por células, por lo que no requiere de los anticuerpos para su manifestación.

Cuando las células T contactan con el Ag proliferan y se diferencian en "células memoria" y en células T efectoras que pueden ser de dos tipos:

- células T helper o auxiliares (Th): Que secretan linfoquinas en presencia del Ag, liberan el factor activador de macrófagos, inducen la formación de receptores interleuquina-1 (IL-1) en la superficie de las células Th diferenciadas e inducen a la formación de receptores interleuquina-2 (IL-2) en la superficie de las células T supresoras (Ts) y células T citotóxicas⁴¹.
- Células T citotóxicas (Tc): que destruyen células que expresen Ag extraños³⁴. Su activación depende de las células Th.

Los macrófagos que han sido expuestos al factor activador de macrófagos, liberan IL-1, que estimulan la producción y liberación de IL-2 por parte de las células Th activadas. La IL-2 actúa sobre las células Tc para activarlas y destruir el Ag. La IL-2 por otro lado se une a las células Th diferenciadas, para estimular la producción de Ac por linfocitos B dependientes de células T. Además, la IL-2, junto a otros factores solubles, interviene en la activación y proliferación de células Ts, que inhiben la función de los linfocitos Th para regular el nivel de la inmunidad¹²⁷, reduciéndose el riesgo de deterioro de las células normales mediante la respuesta inmunológica^{34, 118}.

2.3.3. INFLAMACIÓN OCULAR

La inflamación ocular es uno de los hallazgos más habituales en la oftalmología veterinaria de hoy en día. Su causa puede ser primaria, como es la Q.S.C.I., Q.C.S., etc. o como consecuencia de una patología sistémica, como son las enfermedades autoinmunes, micosis, etc^{131, 132}.

La respuesta inflamatoria del ojo se caracteriza por la infiltración de leucocitos en los tejidos oculares y fluidos, dilatación de los vasos sanguíneos oculares y la alteración de las barreras hemato-acuosa y hemato-retiniana⁴¹. El mecanismo mediante el cual se produce la inflamación sigue el mismo patrón que el que acontece en el resto de los tejidos: después de la agresión se produce una vasoconstricción de las arteriolas, seguida de una **vasodilatación** que ocasiona un **incremento de la permeabilidad vascular**, lo que facilita a su vez la salida de líquido rico en proteínas hacia los tejidos extravasculares¹⁰⁴. Los mediadores de la inflamación que intervienen en la inflamación son fundamentalmente las prostaglandinas y en la permeabilidad vascular la histamina, serotonina, los componentes del sistema del complemento C3a y C3b, las cininas, los leucotrienos y el factor activador de plaquetas¹⁰⁴. A medida que se incrementa la permeabilidad vascular los leucocitos se desplazan hacia el endotelio vascular ocular y se adhieren a él. Con posterioridad éstos atraviesan la pared vascular y migran hacia la zona de la lesión mediante la **quimiotaxis**¹⁰⁴. Los mediadores de la inflamación responsables de la quimiotaxis son: el componente del complemento C5a, el leucotrieno B4, algunos componentes lisosómicos, el factor activador de plaquetas, la IL-1 y el factor de necrosis tumoral¹⁰⁴.

Cuando las sustancias que actúan como factores de atracción o quimiotácticos se unen al receptor de membrana del leucocito, se activa la fosfolipasa C; la cual da lugar a la hidrólisis del fosfatidil inositol bifosfato en inositol-1, 4,5-trifosfato (IP3) y el diacilglicerol (DAG). El IP3 origina un incremento del calcio intracelular que influye en la activación leucocitaria. Además activa la fosfolipasa A₂, la cual es responsable de convertir los fosfolípidos de membrana en ácido araquidónico, cuyos metabolitos actúan como mediadores de la inflamación. El DAG, a través de la proteínquinasa C, interviene en la degranulación y secreción leucocitaria; así como en la activación de la fosfolipasa A₂⁴⁰.

La **fagocitosis y la degranulación** son los procesos mediante los cuales los neutrófilos y macrófagos llegan al foco inflamatorio englobando y destruyendo las bacterias, inmunocomplejos y restos celulares necróticos³.

Los enzimas lisosómicos, productos del metabolismo del ácido araquidónico y metabolitos activos derivados del oxígeno, secretados por los neutrófilos y los macrófagos en la quimiotaxis y fagocitosis; actúan como mediadores de los efectos celulares y vasculares de la inflamación, amplificando los efectos del estímulo inflamatorio inicial⁴¹.

Las sustancias químicas endógenas que actúan como mediadores de la respuesta inflamatoria se pueden dividir:

- **aminas vasoactivas:** histamina y serotonina
- **proteasas plasmáticas**, consta de tres sistemas activos interrelacionados
 - sistema del complemento: C3a, C5a, C5b-C9
 - sistema de las cininas: bradicinina y caliceína
 - sistema de la coagulación: fibrinopéptidos y productos de degradación de la fibrina
- **metabolitos del ácido araquidónico.** Este se puede formar por dos vías distintas
 - vía de la lipooxigenasa que da lugar a la producción de prostaglandinas y tromboxano A₂
 - vía de la ciclooxigenasa. Que implica la formación de leucotrienos

Estas dos vías metabólicas tienen un papel primordial en la respuesta inflamatoria ocular, ya que la conjuntiva, la córnea y la úvea anterior son capaces de sintetizar los metabolitos de la lipooxigenasa y ciclooxigenasa a partir del ácido araquidónico¹³⁰.

- **constituyentes liposómicos:** proteasas
- **radicales libres derivados del oxígeno**
- **factor activador de las plaquetas**
- **citoquinas:** la IL-1 y el factor de la necrosis tumoral
- **factores de crecimiento**

En determinadas ocasiones un proceso inflamatorio agudo puede transformarse en crónico, como consecuencia de la persistencia del estímulo inicial, porque no existe un proceso normal de resolución, por la aparición de brotes agudos repetidos o porque comience la inflamación en fase crónica sin la existencia de la fase aguda previa¹⁰⁴. En la inflamación aguda se produce una transformación de monocitos a macrófagos una vez que han pasado a tejidos extravasculares. Si el agente causal desaparece los macrófagos también y viceversa¹⁰⁴. En la inflamación crónica también intervienen eosinófilos, células plasmáticas y linfocitos, estos últimos movilizados en reacciones inmunitarias mediadas por Ac, por células y en reacciones no inmunomediadas¹⁰⁴.

Tras la activación de los linfocitos, éstos producen linfoquinas que actúan como potentes estimuladores de monocitos y macrófagos¹⁰⁴. Las monoquinas, productos derivados de los macrófagos, influyen a su vez en la función de las células B y T. Como podemos observar los tres sistemas (inmunidad celular, inmunidad humoral y mecanismos de la inflamación) actúan de una forma interrelacionada y no independientemente uno de otros¹²⁰.

2.3.4. REACCIÓN INFLAMATORIA CORNEAL

Atendiendo a los últimos datos publicados por el Dr. Hamrah del Instituto Schepens para la investigación del ojo en el año 2003, las células presentadoras de antígenos corneales (CPA), incluyendo las células dendríticas, no residen exclusivamente en la periferia de la córnea⁵². Se han hallado en el centro de la córnea poblaciones heterogéneas de células dendríticas epiteliales y estromales con funciones de CPA. Así, en la periferia se han detectado células dendríticas CD11c (+) maduras e inmaduras residentes derivadas de la médula ósea, mientras que en el centro aparecen células inmaduras y precursores celulares, tanto en el epitelio en forma de células de Langerhans y en el estroma como monocitos⁵².

Durante la inflamación, las células dendríticas aceleran su proceso de maduración con el propósito de maximizar la expresión del complejo de histocompatibilidad tipo II a B7 (CD80 / CD86)⁵². A su vez también se han detectado macrófagos en el estroma corneal posterior. Concluyéndose que la reacción inflamatoria corneal se relaciona directamente con la capacidad de la córnea para diversificar sus mecanismos celulares en la presentación de antígeno⁵².

En las córneas sin inflamación no se ha detectado expresión de las citoquinas Gro-alpha (CXCL-1), Interleuquina-8 (CXCL-8) y MCP-1 (CCL-2). En córneas afectadas por procesos inflamatorios se han hallado una gran intensidad de signos relacionados con Gro-alpha (CXCL-1) y MCP-1 (CCL-2), observándose ARN mensajero en el epitelio limbal y signos relacionados con Gro-alpha (CXCL-1), Interleuquina-8 (CXCL-8) y MCP-1 (CCL-2) en el estroma corneal¹¹⁶. La interleucina Gro-alpha (CXCL-1) fue la única expresada en la zona central del epitelio corneal. Todas las linfocinas observadas fueron expresadas ligeramente en el limbo y el estroma corneal, o raramente detectables¹¹⁶. Concluyéndose que las citoquinas son importantes agentes que contribuyen a la especificidad celular de la córnea y especialmente en el reclutamiento de neutrófilos y células mononucleares en lesiones inflamatorias agudas en la córnea humana. Hecho que suceda posiblemente del mismo modo en la córnea del perro¹¹⁶.

En resumen el papel de las leuquinas en la inflamación corneal es muy relevante, ya que puede estar implicado en el bloqueo selectivo de receptores que expresen citoquinas que inhiban el reclutamiento de leucocitos¹¹⁶.

2.4. CORTICOESTEROIDES TÓPICOS

2.4.1. MECANISMO DE ACCIÓN

Hasta la fecha, los corticoides tópicos son los medicamentos oftálmicos más utilizados para el control de la inflamación ocular y las enfermedades de origen inmunomediado¹¹². Se han convertido en valiosos agentes terapéuticos debido a su efecto antiinflamatorio inespecífico, independientemente de la causa del proceso y su capacidad de inhibición de la reacción inflamatoria frente a cualquier tipo de estímulo^{33, 41}. Por vía tópica están indicados en el tratamiento de inflamaciones de origen infeccioso de los párpados, conjuntiva, esclerótica, córnea, cámara anterior y úvea anterior^{54, 71}. El tratamiento suele iniciarse con dosis terapéuticas relativamente elevadas con el propósito de alcanzar un rápido control de los signos de la inflamación, para luego ir disminuyendo la dosificación y la frecuencia de administración hasta alcanzar un nivel de mantenimiento^{112, 130}.

Los corticoesteroides ejercen su efecto al combinarse con receptores citoplasmáticos específicos, una vez constituido el complejo esteroide-receptor, éste es trasladado al núcleo celular donde se desencadenan una serie de acciones que conducen a la síntesis de las proteínas efectoras²⁸. Se han identificado receptores citoplasmáticos específicos para los esteroides en la esclera, córnea, conjuntiva, iris, coroides y retina^{55, 117}; lo que nos conduce a pensar que los efectos farmacológicos de los esteroides se deben a un efecto directo sobre el tejido diana ocular.

Los corticoesteroides inhiben la producción de ácido araquidónico al bloquear específicamente la acción de la fosfolipasa A₂ sobre los fosfolípidos de membrana; de esta manera se suprime la producción de prostaglandinas, leucotrienos y de otros mediadores de la inflamación⁴¹. Los corticoesteroides inhiben la inflamación independientemente del agente que la desencadene, no sólo disminuyendo las respuestas vasculares y celulares de la inflamación aguda, sino también los cambios persistentes de la inflamación crónica⁴¹.

Los corticoesteroides actúan sobre la inflamación a través de la inhibición de la producción del ácido araquidónico^{41, 54}:

- restaurando la permeabilidad normal de los capilares implicados en la inflamación, lo que conlleva un menor paso al lugar de la inflamación de fluidos, proteínas y células inflamatorias
- reduciendo la exudación de células inflamatorias y de fibrina
- inhibiendo la degranulación de células cebadas con liberación de prostaglandinas
- inhibiendo la actividad fibroblástica y la formación de colágeno
- disminuyendo la neovascularización postinflamatoria.

Los corticoesteroides también se caracterizan por tener propiedades inmunosupresoras, modificando algunas facetas del sistema inmune de forma secundaria a sus efectos antiinflamatorios¹¹⁸:

- alterando la acción de los macrófagos, monocitos y neutrófilos al disminuir la fagocitosis, la quimiotaxis y la llegada de células al foco inflamatorio³³.
- alterando la actividad de los linfocitos al producir su lisis³³, siendo más sensibles los linfocitos T, por lo que las concentraciones más bajas modifican la inmunidad adquirida, mientras que son necesarias dosis más elevadas para que afecten a la producción de Ac¹¹⁸.
- deprimiendo la capacidad de los linfocitos T para producir IL-2²⁹.

2.4.2. CORTICOESTEROIDES TÓPICOS MÁS EMPLEADOS EN OFTALMOLOGÍA

Los corticoesteroides tópicos más potentes y más empleados en oftalmología son la betametasona, dexametasona, prednisolona y fluodrocortisona¹¹². La absorción de los corticoesteroides depende en gran medida de su formulación¹⁰. Así los derivados lipofílicos, como son las formas de alcohol y acetato de dexametasona y prednisolona, penetran con mayor facilidad la córnea. Mientras que los derivados hidrofílicos, como son el fosfato de prednisolona, penetran con dificultad o no lo hacen⁸⁰. Otro hecho importante a considerar es la frecuencia de la administración, ya que es directamente proporcional a la

concentración intraocular del fármaco¹¹². De tal manera que se recomienda iniciar el tratamiento con aplicaciones de 4 a 6 veces al día durante 3 a 4 semanas, seguido de una fase de mantenimiento de 2 a 3 aplicaciones al día.

En los casos donde se tenga la sospecha de bacterias como agentes que complican el proceso se recomienda el uso de antibióticos como el cloranfenicol, tobramicina, gentamicina y norfloxacin^{12, 41, 73, 105, 112, 115}.

A continuación se presenta la clasificación y los efectos de los esteroides más utilizados en oftalmología:

Nombre Genérico	Actividad Glucocorticoide	Semivida	Dosis / día	Duración Acción	Actividad Mineralocorticoide
Hidrocortisona	1	8-12	20-240	Corta	Media
Cortisona	0,8	8-12	20-300	Corta	Media
Prednisona	4	18-36	5-60	Intermedia	Baja
Prednisolona	4	18-36	5-60	Intermedia	Baja
Metil prednisolona	5	18-36	4-48	Intermedia	Nula
Triamcinolona	5	18-36	4-60	Intermedia	Nula
Parametasona	10	36-54	2-24	Larga	Nula
Dexametasona	25	36-54	0,75-9	Larga	Nula
Betametasona	25-30	36-54	0,6-7,2	Larga	Nula
Fludrocortisona	10	18-36	0,05-0,2	Intermedia	Alta

En algunos casos donde el proceso inflamatorio se encuentra en un estadio realmente avanzado y la corticoterapia tópica no ofrece los resultados esperados, es necesaria la inyección subconjuntival de esteroides de depósito con una duración de acción de 7 a 10 días (dexametasona, triamcinolona), hasta 2-4 semanas (metilprednisolona)^{47, 112}.

Siendo las dosis más utilizadas en la práctica clínica habitual:

- Prednisolona: 10 a 20 mg por ojo
- Dexametasona: 3 mg por ojo
- Triamcinolona: 5 a 10 mg por ojo

Para realizar una práctica correcta con la inyección subconjuntival de corticoesteroides es necesario insertar la aguja en la conjuntiva bulbar adyacente entre las 10 y las 11 o entre

las la 1 y las 2 en punto atendiendo a la posición de las agujas de un reloj imaginario que superponemos encima del ojo a tratar^{42, 47}. Tras la aplicación de la inyección subconjuntival aparecerá una pequeña elevación en la superficie de la conjuntiva donde hemos aplicado el corticoesteroide que corresponde al depósito del fármaco aplicado^{42, 47}.

La administración de metilprednisolona mediante inyección subconjuntival puede causar quemosis con eritema conjuntival severo en caballos y en perros puede dejar placas blancas antiestéticas que requieren cirugía ya que pueden estimular la inflamación local¹¹². Asimismo los corticoesteroides de liberación lenta poseen la enorme desventaja de no poder ser eliminados si el proceso patológico cambia¹¹².

Este tratamiento puede ser eficaz para la reducción de los signos de la Q.S.C.I. en un periodo muy variable de 1 a 6 meses^{42, 73, 112, 115}.

2.4.3. EFECTOS COLATERALES

Lamentablemente los corticoesteroides tópicos no son un grupo de fármacos exentos de efectos colaterales y es necesario tenerlos en cuenta cuando se inicie una terapia o cuando vayan a ser la base de un tratamiento para una patología crónica.

Efectos colaterales oculares:

- retrasan la regeneración y reparación epitelial y endotelial, al disminuir la proliferación y el depósito de colágeno sobre la lesión^{98, 112}
- potencian la actividad de las colagenasas corneales pudiendo provocar la disolución rápida del estroma en las zonas corneales afectadas^{42, 112}
- disminuyen la capacidad fagocitaria de los monocitos y los macrófagos al producirse cambios en el número de receptores de membrana y un descenso en la activación de macrófagos por las linfoquinas²⁷

Resumiendo, agravan las úlceras corneales, retrasan la cicatrización y favorecen las infecciones⁷⁴.

Efectos colaterales sistémicos (posible aparición tras la aplicación de corticoesteroides tópicos cuatro veces al día):

- supresión iatrogénica del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal que remite al suspender el tratamiento^{30, 45, 105}.
- acúmulo de glucógeno en el hígado como consecuencia de una alteración del metabolismo hepático de los carbohidratos^{30, 105}.

Es necesario la valoración del binomio "beneficio / riesgo" en el tratamiento con corticoesteroides tópicos. También es necesario tener en cuenta, que en ocasiones, en el tratamiento de enfermedades inflamatorias crónicas los corticoesteroides dejan de ser efectivos al obtenerse una respuesta antiinflamatoria inferior a la esperada o porque no son capaces de frenar lesiones de origen inmunológico¹³.

Los corticoesteroides son los fármacos más eficaces para controlar la inflamación, pero cuando son empleados por periodos prolongados de tiempo ocasionan en la totalidad de los pacientes unos efectos secundarios intolerables⁵⁶. Y es en este punto donde surge la necesidad de emplear otra alternativa terapéutica más segura y, al menos igual de eficaz, en concreto nos referimos a la inmunomodulación en oftalmología⁵⁶.

2.5. CICLOSPORINA A

La CsA es una molécula proteica de cadena corta con 11 aminoácidos, neutral, hidrofóbica y soluble en alcohol y/o aceite producida por el hongo *Tolypocladium inflatum gans*⁹. Su principal efecto es inhibir la actividad de las células Th, sin afectar a la actividad de las células Ts. Esta cualidad de producir un equilibrio inmunológico promovió el empleo de la CsA en el transplante de órganos en medicina humana, lo que produjo una mejoría notable en el pronóstico del paciente⁶.

Más tarde se descubrió que la CsA podía también interrumpir la respuesta inmune activada. Lo que llevó a ampliar el uso de dicho fármaco por vía sistémica a patologías autoinmunes y oculares; como son la artritis reumatoide, el síndrome de Sjögren, la colitis ulcerativa, la anemia hemolítica autoinmune, uveítis anterior y posterior, etc. Lamentablemente el uso de la CsA a nivel sistémico y de una manera prolongada conlleva a la aparición de efectos secundarios como son la nefrotoxicidad^{82, 91}, hipertensión⁸⁶ y hepatotoxicidad¹²⁵. Con el propósito de evitar estos efectos adversos en tratamientos de patologías crónicas se empezó a estudiar el efecto de la CsA tópica sobre células inmunoreactivas a nivel local²⁰.

2.5.1. MECANISMO DE ACCIÓN

Fue Borel en 1976 quien expuso que la CsA es un potente inmunosupresor no citotóxico que actúa en la fase inicial de la respuesta inmunitaria, es decir en la sensibilización antigénica y la proliferación de células inmunocompetentes¹⁵.

Sin embargo quedan varias dudas sobre sus efectos a nivel subcelular aunque hay numerosas conclusiones sobre su mecanismo de acción:

EFEECTO INMUNOMODULADOR

- Inhibe la activación de la transcripción de los genes de las linfoquinas, principalmente de la IL-2, mediante la inhibición de la actividad del ligando del ADN de proteínas nucleares específicas^{31, 48, 57, 70, 108, 95}.
- Inhibe la activación de linfocitos Tc. La CsA inhibe la síntesis de dos linfoquinas necesarias para la maduración de las células Tc: IL-2 y IL-4. Así como en la activación directa de dichas células Tc^{57, 58}.
- Inhibe la función monocito/macrófago mediante la inhibición de la presentación de antígeno a través de un mecanismo no esclarecido, pero diferente a la inhibición directa de la producción de interleuquinas^{48, 49, 58, 95}.
- Impide las interacciones macrófago / linfocitos T dependientes de linfoquinas, así impide las subsiguientes actividades de los macrófagos⁶⁵.
- Inhibe tanto la formación de anticuerpos Th dependientes por parte de los linfocitos B, como la proliferación de linfocitos B en respuesta a algunos mitógenos. La CsA inhibe la producción de IL-2 y IL-4, que a su vez intervienen en la maduración de las células B. Además parece inhibir directamente la producción y secreción de inmunoglobulinas^{58, 103}.
- Permite la activación y la amplificación de linfocitos Ts^{8, 95, 127}.
- Inhibe la proliferación y queratinización de las células epidérmicas³⁶.
- Permite la expansión clonal de células T activadas que expresen el receptor de interleuquina-2 en respuesta a la interleuquina-2 exógena⁶⁷.
- Se liga a un receptor citoplasmático, la ciclofilina, que media la producción de Ig E, que conduce a la liberación de los gránulos secretores de los basófilos y células cebadas^{58, 67}.
- Efecto sobre la enzima proteinquinasa C. Se plantea un efecto dosis-dependiente sobre la misma. Es necesario tener en cuenta que la proteinquinasa C es un importante factor en la activación de linfocitos T⁶⁷.

En las enfermedades autoinmunes como es la Q.S.C.I. la exposición al antígeno extraño ya se ha producido y se han reconocido previamente, con lo que las células Th se han activado, estableciendo los clones efectores⁹⁵. El beneficio de la CsA vendría entonces con la prevención de nuevas células efectoras no presentadas hasta entonces⁹⁵.

El efecto inmunosupresor de la CsA es dosis dependiente^{8, 58, 95} reversible tras la retirada del fármaco³⁸ y más efectivo cuando se administra antes de la estimulación antigénica¹²⁷.

EFEECTO ANTIINFLAMATORIO

Cabe esperar que la CsA ejerza un efecto antiinflamatorio a nivel ocular. Estos efectos terapéuticos se han podido comprobar sobre todo en la mejoría de las lesiones de la superficie ocular. Produciéndose una disminución en la vascularización, la pigmentación y el edema^{25, 29, 88, 89, 105}. Aunque su mecanismo es desconocido.

EFEECTO LACRIMOMIMÉTICO

Se ha observado que la CsA produce un incremento de la secreción lagrimal en perros normales, los mismo resultados se han obtenido en el tratamiento de perros afectados por Q.C.S. o Q.S.C.I. sin alteraciones en las glándulas lagrimales, aunque la causa es aún una incógnita, se cree que está relacionada con modificaciones de la actividad hormonal local^{68, 69, 82}.

La CsA aumenta tanto la cantidad como la calidad de la lágrima ya que aumenta la secreción de la lágrima acuosa, aumenta la secreción de proteínas por parte de la glándula lagrimal y a su vez aumenta la velocidad del flujo lagrimal^{68, 69, 70, 82}.

2.5.2. EMPLEO DE LA CsA EN OFTALMOLOGÍA

Varios ensayos clínicos han demostrado que la administración tópica de CsA al 1.0 - 2.0% sólo pueden garantizar un efecto terapéutico en determinadas y concretas partes del ojo: conjuntiva, esclera, glándula lagrimal y córnea¹².

En la córnea, principalmente en el epitelio, se alcanza la máxima concentración de CsA 2.0% a las 3 horas tras la administración tópica, persistiendo niveles altos del fármaco a las 24 horas. Lo que ha llevado a pensar a numerosos autores que la córnea actúa no sólo como barrera sino también como reservorio de la CsA^{84, 129}.

En la esclera las concentraciones de CsA son menores que en la córnea, pero mayores que en el humor acuoso y en el resto de tejidos oculares (cristalino, vítreo, úvea y retina), donde no se detecta prácticamente ninguna actividad de la CsA¹²⁹.

En la conjuntiva, la CsA penetra con éxito ejerciendo su efecto inmunosupresor. De ahí que las primeras indicaciones en oftalmología fueran en la queratoconjuntivitis vernal o primaveral^{9, 14, 64, 111}, conjuntivitis lígnea⁵⁹ y síndrome de Sjögren⁹⁹ de humanos.

En medicina veterinaria la CsA se emplea en numerosas patologías oculares:

El empleo de CsA tópica en la Q.S.C. se basa en la capacidad de estímulo de producción lagrimal, en su mecanismo inmunosupresor y neurohormonal^{65, 109}, así como en la mejoría de las lesiones de superficie ocular al contrarrestar los efectos de la inflamación crónica^{65, 68}. Los protocolos terapéuticos empleados para tratar la Q.S.C. han sido muy diversos; diluciones de CsA al 1.0 o 2.0% en aceite de oliva, de castor o de maíz, con frecuencias de aplicaciones variables de 1 a 3 veces al día. Obteniéndose mejorías importantes de las lesiones conjuntivales y corneales; así como un incremento de la producción lagrimal^{44, 65, 67, 82, 83, 90}. Del mismo modo, el empleo de pomada oftálmica de CsA al 0.2% cada 12 horas a arrojado resultados de mejoría en la conjuntiva, córnea y un incremento de la producción lagrimal^{23, 24, 87}.

Read en 1995 realizó un trabajo con 12 perros que presentaban conjuntivitis plasmocitaria tratándolos con CsA al 0.2% en forma de pomada oftálmica cada 12 horas durante 6 semanas. Concluyendo en la afirmación de la eficacia de la CsA tópica en el tratamiento del plasmoma, al disminuir sus signos¹⁰⁰. González Alonso-Alegre en 1997 realizó un estudio en 13 perros tratando con CsA oftálmica cada 12 horas los ojos derechos y con dexametasona 0.1% los ojos izquierdos no observando diferencias clínicas significativas⁴⁶. Sin embargo cuando se procedió a la evaluación de las biopsias de los ojos se observó, que las lesiones de los ojos tratados con dexametasona habían remitido con mayor rapidez, aunque los tratados con CsA presentaban una tendencia a presentar menor recidivas que los que habían sido tratados con dexametasona⁴⁶.

En la Q.S.C.I. se han realizado numerosos estudios clínicos:

El empleo de CsA tópica 1.5% en aceite de oliva dos veces al día en 12 perros afectados de Q.S.C.I. en un estudio doble ciego realizado por Jackson se observó una mejoría de los signos de esta enfermedad oftálmica⁶². Jackson concluyó que la CsA oftálmica podría suponer una nueva terapia eficaz en el tratamiento de la Q.S.C.I.⁶²

En 1993, Bigelbach confirmó la eficacia de la CsA tópica en un estudio clínico con 9 perros que presentaban Q.S.C.I. y 10 perros que tenían conjuntivitis plasmocitaria, y que previamente habían sido tratados con corticoesteroides y había disminuido su eficacia. Los perros fueron tratados con CsA tópica al 1.25-1.5%, una o dos veces al día y durante un periodo variable de 3 a 45 meses. Bigelbach concluyó que la CsA tópica tiene un efecto muy marcado en casos de Q.S.C.I. y de plasmoma resistentes a la corticoterapia¹².

En 1994, Neumann realizó un estudio doble ciego comparativo entre la CsA oftálmica 0.2% y la dexametasona 0.1% tópica en perros con Q.S.C.I. La administración de los medicamentos se realizó cada 12 horas y durante un periodo de 42 días. Neumann concluyó que los síntomas iniciales como son la presencia del tejido de granulación, edema y la vascularización corneal eran mejor controlados en el grupo tratado con dexametasona, pero que ese mismo grupo presentaba un mayor índice de recaídas⁸⁷. El autor sugería la administración conjunta de ambos fármacos, principalmente en las fases iniciales para el control de la Q.S.C.I.⁸⁷.

En 1995, Lightowler realizó un estudio comparativo en la Q.S.C.I. entre tres grupos: el primer grupo tratado con corticoesteroides (tópicos y subconjuntivales), el segundo con CsA tópica al 2.0% y un tercero con corticoesteroides subconjuntivales y CsA al 2.0% durante 14 días. El grupo que mejoró más rápidamente fue el tercero y el más lento el segundo, aunque la dosis de corticoesteroides del grupo 1 era muy superior a la dosis de CsA en el grupo 2⁷⁶.

También en 1995, Williams estableció un estudio con 30 perros que padecían Q.C.S.I. con CsA pomada oftálmica 0.2% dos veces al día frente a perros con dexametasona al 0.1% en

gotas tres veces al día; no advirtiendo diferencias clínica ni estadísticamente significativas entre ambos tratamientos tras un periodo de 42 días¹³².

En 1996, Read coincide con lo anteriormente expuesto por otros autores en la aplicación de CsA oftálmica al 0.2% cada 12 horas en la Q.S.C.I., observándose que la mejoría de los signos con CsA es más lenta que con la corticoterapia¹⁰⁰.

2.5.3. EFECTOS COLATERALES

La CsA no es un fármaco exento de efectos colaterales, pero si comparamos su grado de toxicidad respecto a otros fármacos inmunosupresores, éste es relativamente bajo.

Efectos colaterales oculares bajos^{67, 82, 109}:

- **irritación periocular**
- **hiperemia conjuntival**
- **signos de molestia ocular** como son blefarospasmo, prurito, etc.

Estos signos se han relacionado en ocasiones con el vehículo de disolución o el excipiente. Dichos signos desaparecen inmediatamente al suspender el tratamiento con CsA.

Se debe evitar el empleo de CsA en queratitis víricas y fúngicas, ya que la respuesta inmunitaria de células T es una de las principales barreras defensivas frente a este tipo de infecciones. De hecho, el empleo de CsA tópica se considera un posible factor que predisponga al desarrollo de queratomycosis, ya que puede alterar la inmunocompetencia de la córnea⁷⁷. Aunque éstas son muy poco frecuentes en el perro^{65, 77}.

El riesgo de una infección oportunista es probablemente similar a la administración de corticoides en el ojo, por ello se han de tomar las mismas precauciones^{66, 71}.

A diferencia de los corticoesteroides no interfiere en la cicatrización de la córnea ya que no estimula la actividad de la colagenasa^{5, 65}.

Resumiendo, los efectos colaterales en el ojo son poco significativos⁷, hecho realmente positivo para la terapia de patologías crónicas.

Efectos colaterales sistémicos:

- nefrotoxicidad funcional y morfológica^{82,91}
- hipertensión⁸⁶
- hepatotoxicidad¹²⁵.

Otros efectos colaterales sistémicos reportados son: náuseas, alteraciones gastrointestinales, hiperplasia gingival, hipersensibilidad térmica, hormigueo y entumecimiento de las faranges⁷.

2.6. TERAPIA SECUENCIAL (CORTICOESTEROIDES + CsA)

Tal y como especificaron en sus trabajos sobre el tratamiento de la Q.S.C.I., Neumann y Lightowler, la administración conjunta de corticoesteroides y CsA, principalmente en las fases iniciales de esta patología (edema, vascularización ocular y presencia de tejido de granulación), puede representar una alternativa terapéutica más eficaz en el tiempo y a su vez una disminución considerable en el número de recaídas^{76, 87}. Mientras que la CsA manifiesta una eficacia específica en la disminución de la melalina en el estroma corneal¹²⁴ y la consecuente mejoría en la pérdida de la transparencia de la córnea^{37, 67}.

La acción de la CsA difiere de los corticoesteroides, aunque sus efectos finales puedan solaparse. La CsA modifica el inicio y la amplificación de la respuesta inmunitaria actuando principalmente sobre los linfocitos T⁶⁵. Sin embargo los corticoesteroides tienen un efecto mayor sobre los monocitos y macrófagos, interviniendo fundamentalmente en los últimos mecanismos de los efectores de la inflamación^{33, 118}. Debido a que los monocitos y las células T son interdependientes, ya que cada uno favorece o amplifica los efectos del otro, los efectos finales de la CsA y de los corticoesteroides son semejantes. Un claro ejemplo donde la terapia secuencial ha demostrado efectos sinérgicos en estudios de interacción farmacológica es en modelos de implantes autológicos utilizando dosis bajas de CsA y prednisolona, acetónido de fluocinolona, azatioprina, salicilato sódico y mizoribina^{20, 66}

La única experiencia previa en un ensayo clínico que se posee en el tratamiento de la Q.S.C.I. es la utilización de la terapia combinada de CsA tópica al 2.0% conjuntamente con corticoesteroides subconjuntivales, donde no se manifestó ningún efecto secundario de relevancia⁷⁶. En función de la experiencia que se posee con ambas terapias y el conocimiento que se tiene sobre su mecanismo de acción no acabe esperar efectos colaterales adicionales a los que poseen ambas terapias por separado.

Por todo lo anteriormente expuesto la terapia secuencial puede ser la alternativa más eficaz para el tratamiento de la Q.S.C.I.^{24, 76, 87, 89}

2.7. OTRAS ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS

En ocasiones cuando las terapias expuestas con anterioridad no resultan efectivas o su eficacia va disminuyendo con el paso del tiempo, otras alternativas terapéuticas tienen cabida en la práctica clínica.

Aplicación de **escudos de colágeno corneal**, el cual aumenta hasta 1.8 veces la capacidad de penetración de la ciclosporina en la cámara anterior²².

La radiación Beta con Estroncio 90 simultáneamente a la aplicación de corticoesteroides o CsA^{42, 51} post-tratamiento.

Aplicación:

- Lesiones gruesas: 7500 rads por lugar de aplicación.
- Lesiones delgadas: 4500 rads por lugar de aplicación.

La radiación se aplica en forma de círculos, en un ojo muy afectado pueden ser necesarios hasta 6 círculos ligeramente superpuestos. En general se observa respuesta de 3 a 6 semanas^{42, 113}.

En un estudio realizado en el 2001 por Gruning en 17 perros con Q.S.C.I.; 4 de ellos fueron tratados previamente a la radiación con acetato de prednisolona 0.5% y posteriormente a la radiación con CsA pomada oftálmica al 0.2%, obteniéndose resultados de mejoría comparados con el grupo control que no fue irradiado^{42, 51}.

El segundo grupo terapéutico son aquellos destinados a la remoción del tejido afectado, entre los que se encuentran la **queratectomía superficial parcial y completa**. Estas son aplicables en lesiones avanzadas que producen ceguera con mucha granulación o con depósito de pigmento en el estroma. La cirugía puede repetirse 2 a 3 veces como máximo tomando en cuenta que con cada queratectomía la córnea va adelgazando y puede llegar al punto en que sea incapaz de regenerarse^{78, 101, 102, 106}.

El tercer grupo terapéutico es la **criocirugía**. Se aplica nitrógeno líquido en el área de la córnea afectada, en diversas sesiones, en función de la severidad de la pigmentación de la córnea⁶⁰. Se suele recomendar el uso de corticoesteroides concomitantemente.

Otro tratamiento alternativo a la cirugía es la **termoqueratoplastia**, ésta consiste en la aplicación de alcohol al 98% sobre la córnea, esto adelgaza la capa de tejido de cicatrización, es necesario complementar con terapia tópica y subconjuntival de corticoides⁴².

MATERIAL Y MÉTODO

3. MATERIAL Y MÉTODO

3.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Para comparar la eficacia terapéutica y la frecuencia de recidivas de la terapia secuencial con corticoesteroides y CsA frente a la monoterapia con CsA se ha diseñado un estudio epidemiológico, observacional y aleatorizado en el ámbito de la Comunidad de Madrid.

Se constituyeron dos grupos de pacientes, asignándose perros previamente seleccionados mediante criterios específicos de inclusión y exclusión, en función de las terapias definidas como:

- Grupo 1: grupo de tratamiento con monoterapia de CsA
- Grupo 2: grupo de tratamiento con terapia secuencial de corticoesteroides y CsA

El estudio se realizó bajo las siguientes consideraciones:

1.- El investigador tenía control sobre el factor de estudio, es decir decidió que rama de tratamiento del estudio se adjudicaba al paciente.

Las pautas de tratamiento y el tiempo del mismo venían determinados mediante el protocolo.

2.- La asignación de los pacientes a los grupos de estudio se ha realizado al azar y atendiendo a los criterios aleatorizados que se especificaron en el protocolo.

Se ha seleccionado este tipo de estudio porque da un alto grado de control de la situación, proporcionando, en el caso en que exista una asociación entre el factor estudiado y la respuesta observada, una fuerte evidencia de relación causal.

3.2. SELECCIÓN DE LOS PACIENTES

La selección de los pacientes se realizó según los siguientes criterios:

3.2.1. Perros afectados por Q.S.C.I. en el momento de la exploración sobre la base de la historia clínica (Anexo I), la exploración física y oftalmológica.

En el presente estudio se han utilizado 43 perros afectados por Q.S.C.I. de los cuales 19 eran perros de raza (10 Pastores Alemanes, 3 Pastores Belga, 3 Pastores de Brie, 1 Collie, 1 Gran Danés y 1 Bobtail) y 24 perros mestizos. A su vez el grupo objeto del estudio estaba constituido por 21 machos y 22 hembras, con edades comprendidas entre los 3 y 14 años. Todos los perros estaban censados en la Comunidad de Madrid.

Para determinar la afección o no de dicho perro por la Q.S.C.I. hemos partido del diagnóstico de presencia de vascularización, de tejido de granulación y de infiltrado inflamatorio corneal, pudiéndose asociar a la presencia de pigmentación o no, en segundo orden, ya que ésta última no es una variable presente en todos los casos.

Se ha prestado especial atención a aquellos pacientes que debido a su historial clínico previo, consecuencia de otras patologías, pudieran enmascarar los resultados finales del estudio. Nos referimos más concretamente a los pacientes con enfermedades autoinmunes (lupus eritematoso sistémico, anemia hemolítica autoinmune o hepatitis activa crónica) o una endocrinopatía (diabetes melitus hipo/hiperadrenocorticismismo o hipotiroidismo). Así como a algún hallazgo significativo durante la cumplimentación del historial clínico, que determine un estado particular de salud del paciente y que pueda afectar directa o indirectamente a las conclusiones finales.

3.2.2. Perros seleccionados afectados por Q.S.C.I. en ambos ojos tenían que cumplir las siguientes premisas para formar parte del estudio clínico (Anexo II).

Los criterios de inclusión de los pacientes para el estudio son:

- No haber recibido por lo menos durante los últimos siete días ciclosporina tópica o sistémica
- No haber recibido por lo menos durante los últimos siete días corticoesteroides tópica o sistémica
- No haber recibido por lo menos durante los últimos catorce días corticoesteroides por vía subconjuntival
- No haber recibido por lo menos durante los últimos cinco días atropina tópica o sistémica
- No haber recibido por lo menos durante los últimos cinco días pilocarpina tópica o sistémica

3.2.3. Perros desestimados al no cumplir las siguientes premisas para formar parte el estudio clínico (Anexo III).

Los criterios de exclusión de los pacientes para el estudio son:

- Todos aquellos animales que han presentado patología parpebral inductora de queratitis pigmentaria.
- Todos aquellos animales que han presentado patologías sistémicas y que puedan crear confusión en cuanto al origen de la queratitis que les afecta.
- Las perras gestantes.
- Los animales con patología ocular que pueda interferir en los resultados finales del estudio, tanto en los signos oculares evaluados como en los tratamientos instaurados.
- Todos aquellos pacientes en los que se ha sospechado de hipersensibilidad a cualquiera de los fármacos utilizados y la terapéutica descrita.
- Todos aquellos pacientes que no han presentado una producción de lágrima suficiente, es decir menor a 10 milímetros/minuto en la Prueba de Schirmer.

3.3. METODOLOGÍA DEL ESTUDIO

La inclusión a los dos grupos del estudio de los pacientes ha sido aleatoria. La inclusión se ha realizado en función de la alternancia en el reclutamiento en uno u otro grupo del estudio.

Han sido incluidos en el estudio perros de cualquier raza, puros o mestizos y de cualquier edad, independientemente de ser machos o hembras, enteros o castrados. Ninguno de los pacientes había recibido tratamiento previo al iniciar el tratamiento asignado, atendiendo a los criterios de inclusión del estudio (Anexo II)

Se constituyeron dos grupos experimentales definidos como:

GRUPO 1: TRATAMIENTO CON CsA POMADA OFTÁLMICA 0.2%

En este grupo se instauró un tratamiento basado en la administración de CsA oftálmica al 0.2% (Optimune®) cada 12 horas, durante los 60 días, sin interrupción del tratamiento (Esquema 1). Para lo cual se instruyó a los propietarios de los animales para la administración del tratamiento siempre de la misma forma:

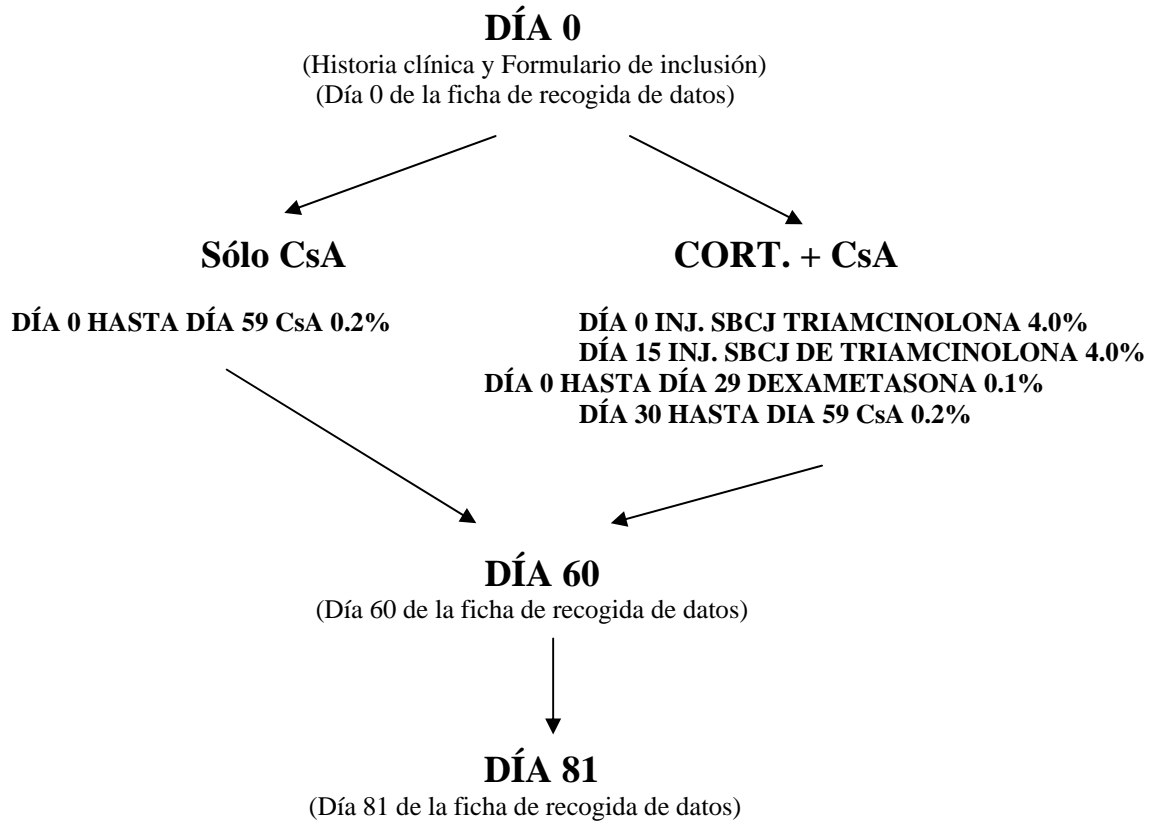
- Limpieza de los exudados con suero fisiológico.
- Aplicación de un centímetro de CsA pomada oftálmica 0.2% (Optimune®) en el ojo afectado cada 12 horas, durante los 60 días, sin interrupción del tratamiento.

Posteriormente se interrumpió el tratamiento durante 21 días para evaluar la aparición o no de recidivas.

El número de pacientes incluido aleatoriamente en este grupo ha sido de 25 perros. Considerando a este grupo de pacientes como el grupo control del estudio, ya que la CsA tópica ha demostrado en numerosos estudios su eficacia en el tratamiento de la Q.S.C.I.¹³,

25, 29, 62, 76, 87, 89, 100, 105, 131

Esquema 1.



GRUPO 2: TRATAMIENTO CON TERAPIA SECUENCIAL (CORTICOTERAPIA + CsA POMADA OFTÁLMICA 0.2%)

En este grupo se instauró un tratamiento basado en la administración secuencial de corticoesteroides y CsA oftálmica al 0.2% (Optimune®).

Se aplicó una inyección subconjuntival de 0,25 ml de triamcinolona 4.0% (Trigon Depot®) los días 0 y 15. Concomitantemente se aplicó tratamiento tópico con dexametasona al 0,1 % (Maxidex®), una gota en cada ojo cada 6 horas durante todos días estipulados del tratamiento con corticoterapia. Posteriormente al tratamiento con corticoesteroides se administró el tratamiento de CsA oftálmica al 0.2% (Optimune®) cada 12 horas, durante los 30 días restantes hasta la interrupción del tratamiento (Esquema 1).

Para lo cual se instruyó a los propietarios de los animales para la administración del tratamiento siempre de la misma forma:

- Limpieza de los exudados con suero fisiológico.
- Aplicación de la corticoterapia tópica con dexametasona al 0,1 % (Maxidex®), una gota en cada ojo cada 6 horas, durante todos días estipulados del tratamiento con corticoesteroides.
- Aplicación del tratamiento con CsA pomada oftálmica 0.2% (Optimune®), aplicándose 1 cm de pomada en el ojo afectado cada 12 horas, hasta la finalización del tratamiento el día 59.

Posteriormente se interrumpió el tratamiento durante 21 días para evaluar la aparición o no de recidivas.

En este estudio se ha utilizado triamcinolona 4.0% (Trigon Depot®) en inyección subconjuntival principalmente por los siguientes motivos:

- 1/ Por su vida media o período de actividad inyectado subconjuntivalmente más adecuado al protocolo propuesto (7 a 10 días).
- 2/ Por su menor volumen de dosis subconjuntival necesario (0,25 ml /ojo) para obtener el efecto deseado comparado con otros corticoides depot.
- 3/ Por la inexistente formación de placas blanquecinas subconjuntivales en el lugar de aplicación que pueden llevar a la formación de granulomas, tal y como se han descrito con la metilprednisolona.

El número de pacientes incluido aleatoriamente en este grupo ha sido de 18 perros. Considerando a este grupo de pacientes como el grupo de estudio enfrentado al grupo control con monoterapia CsA tópica.

3.4. MATERIAL OFTALMOLÓGICO

El material empleado en la exploración oftalmológica fue el siguiente:

- Oftalmoscopio directo Welch Allyn Modelo 11720. Transiluminador de Finoff Welch Allyn
- Lámpara de hendidura : Shin-Nippon SL-202.
- Tiras para la Prueba de Schirmer. Schirmer tear test. (Schering-Plough Animal Health).
- Tonometría: Tonopen XL (Medtronic-solan).
- Fluoresceína: Fluoresceine 0,5 % collyre, laboratoire TVM.
- Rosa de Bengala: Minims rose Bengal (Chauvin Pharmaceuticals. Ltd)
- Suero fisiológico Braun. (solución de lavado)

3.5. EVALUACIÓN GLOBAL

La eficacia terapéutica del tratamiento secuencial frente a la monoterapia con CsA se ha determinado en función de la disminución del infiltrado inflamatorio corneal, la vascularización y tejido de granulación en primer lugar. Y en un segundo orden se ha considerado la disminución de la pigmentación, ya que no es una variable presente en todos los casos.

También se ha medido la eficacia terapéutica del tratamiento continuado frente a la monoterapia con CsA en función de la reducción de la frecuencia de recidivas.

3.6. EFECTOS SECUNDARIOS

El investigador anotó y describió cualquier reacción adversa o resultado inesperado en el estudio mediante los cuestionarios reglados de efectos adversos (ANEXOS IV y V)

3.7. EXAMEN OFTALMOLÓGICO

Se ha realizado un examen oftalmológico los días 0 y 60 tras haberse iniciado el tratamiento mediante los cuestionarios del cuaderno de recogida de datos del protocolo de exploración (ANEXO VI). Y una última observación que se ha realizado el día 81, es decir a los 21 días tras la finalización de los dos meses previos de tratamiento para evaluar la incidencia de recidivas (ANEXO VI).

DÍA 0

Día de inclusión dentro de la población que es objeto del estudio.

Se ha pasado el listado de preguntas del formulario de criterios de inclusión/exclusión y de la historia clínica. Todos aquellos pacientes que han cumplido los requisitos del estudio pasaron a formar parte de los grupos ya citados. Se les ha instaurado el tratamiento atendiendo al grupo en que el azar haya determinado mediante la alternancia en el reclutamiento en uno u otro grupo del estudio, es decir mediante la asignación aleatoria de pacientes.

DÍA 60 y 81

Días de valoración según el formulario de evaluación correspondiente que detallará:

Exploración corneal.

La córnea fue evaluada mediante examen biomicroscópico con lámpara de hendidura. La integridad del epitelio corneal se evaluó mediante la prueba de tinción corneal con fluoresceína.

Los signos que fueron evaluados son:

- *Vascularización.*

La córnea normal en condiciones fisiológicas es avascular. Consideramos hallazgo patológico la presencia de neovasos superficiales o profundos^{42, 71, 110, 114} (Figura 1). Clasificándolos de la siguiente manera:

Clasificación:

- 0 - Ausente
- 1 - Vasos superficiales que no se extienden hasta el centro de la córnea o vasos colapsados
- 2 - Vasos superficiales que se extienden hasta el centro de la córnea

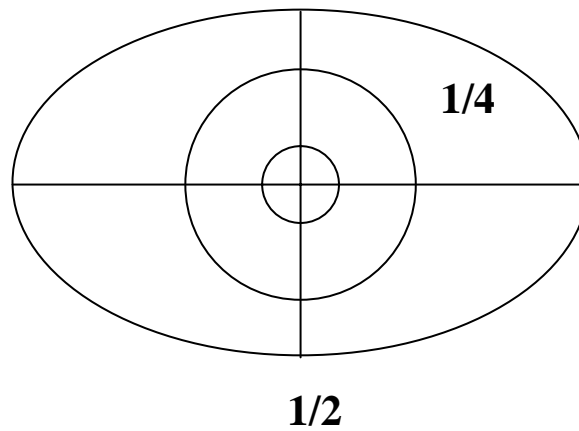
- *Tejido de granulación.*

Aplicamos el término de tejido de granulación para describir el tejido fibrovascular de formación reciente (por lo general negativo a la fluoresceína) de color rosado rojo y ligeramente vesicular. Se forma como consecuencia de los defectos más profundos y los superficiales rellenando los mismo, bajo la influencia de la estimulación crónica. Aparece cuando el estroma corneal es destruido, procediéndose a su reparación mediante los queratocitos fijos y la invasión de fibroblastos y macrófagos^{42, 71, 110, 114}. Con objeto de graduar la superficie corneal afectada hemos dividido la cornea en 4 sectores circulares partiendo desde el centro de la misma para realizar el cálculo exacto de la superficie que ocupa un 1/4, que representa un 25% (Dibujo 1).

Hemos clasificado las corneas en función de su nivel de presencia del tejido de granulación de la siguiente manera:

- 0 - Ausente
- 1 - Afectada 1% - 25% la córnea: Equivalente a la superficie de un sector circular de 1/4 o menor
- 2 - Afectada 26% - 50% la córnea: Equivalente a una superficie superior a un sector circular de 1/4 o igual a 1/2
- 3 - Afectada > 50% la córnea. Equivalente a una superficie superior a un sector circular de 1/2

Dibujo 1



- *Opacidad por pigmento.*

Definimos la pigmentación corneal como la presencia de una opacidad de color marrón pardo a nivel del epitelio o estroma ocular de la córnea consecuencia de la respuesta inespecífica a la inflamación corneal^{42, 71, 110, 114} (Figura 3). Con objeto de graduar la superficie corneal afectada hemos dividido la córnea en 4 sectores circulares partiendo desde el centro de la misma para realizar el cálculo exacto de la superficie que ocupa un $1/4$, que representa un 25% (Dibujo 1).

Hemos clasificado las corneas en función de su nivel de presencia de pigmento de la siguiente manera:

- 0 - Ausente
- 1 - Afectada 1% - 25% la córnea: Equivalente a la superficie de un sector circular de $1/4$ o menor
- 2 - Afectada 26% - 50% la córnea: Equivalente a una superficie superior a un sector circular de $1/4$ o igual a $1/2$
- 3 - Afectada $> 50\%$ la córnea. Equivalente a una superficie superior a un sector circular de $1/2$

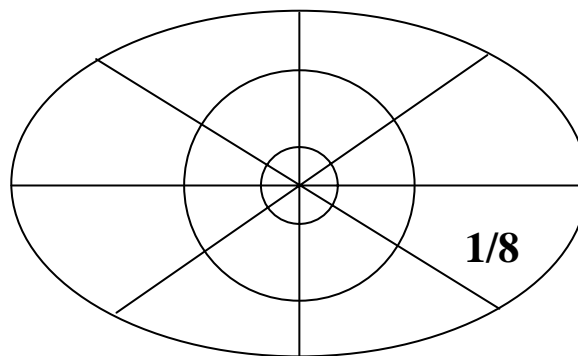
- *Infiltrado inflamatorio corneal.*

Definimos infiltrado inflamatorio corneal como la presencia de turbidez granulosa blanca grisácea sólo visible con lámpara de hendidura a magnificaciones elevadas en biomicroscopía (Figura 4). Típica de los infiltrados leucocitarios que penetran la córnea¹¹⁴. Con objeto de graduar la superficie corneal afectada hemos dividido la cornea en 8 sectores circulares partiendo desde el centro de la misma para realizar el cálculo exacto de la superficie que ocupa un 1/8, que representa un 12,5% (Dibujo 2).

Hemos clasificado las corneas en función de su nivel de presencia de infiltrado inflamatorio corneal de la siguiente manera:

- 0 - Ausente
- 1 - Leve o moderado: si ocupa menos de 1/8 de la superficie de la córnea
- 2 - Marcado: si supera 1/8 de la superficie de la córnea

Dibujo 2



- *Degeneración corneal.*

Se define degeneración corneal a la presencia de estructuras blancas brillantes cristalinas o en cabello de ángel, características de los precipitados de colesterol, calcio, proteínas o polisacáridos en los estratos superficiales o más profundos de la córnea¹¹⁴. Con objeto de graduar la superficie corneal afectada hemos dividido la cornea en 4 sectores circulares partiendo desde el centro de la misma para realizar el cálculo exacto de la superficie que ocupa un 1/4, que representa un 25% (Dibujo 1).

Hemos clasificado las corneas en función de su nivel de presencia de degeneración corneal de la siguiente manera:

- 0 - Ausente
- 1 - Afectada 1% - 25% la córnea: Equivalente a la superficie de un sector circular de 1/4 o menor
- 2 - Afectada 26% - 50% la córnea: Equivalente a una superficie superior a un sector circular de 1/4 o igual a 1/2
- 3 - Afectada > 50% la córnea. Equivalente a una superficie superior a un sector circular de 1/2

Exploración de la conjuntiva ocular.

La conjuntiva fue evaluada mediante examen biomicroscópico con lámpara de hendidura que el propósito de poder evidenciar las lesiones y hallazgos significativos objeto del estudio.

- Naturaleza de la secreción conjuntival.

Se define secreción conjuntival al exceso de flujo y lagrimeo estimulado por la irritación de la córnea¹¹⁴.

Se clasificó en tres tipos atendiendo a las características de la hebra mucosa presente en el saco conjuntival^{42, 71, 114}:

- 0 - Ausente: no presencia de secreción conjuntival.
- 1 - Mucoide: presencia de una secreción limosa, vidriosa, grisácea, que generalmente se acumula en el canto medial y deriva de la irritación de las células mucosas de la conjuntiva y del incremento de la descamación de las células epiteliales¹¹⁴.
- 2 - Purulenta: presencia de exudado que adquiere coloración verde amarillenta que se produce cuando los leucocitos se mezclan con la secreción mucosa¹¹⁴.

- Volumen de la descarga conjuntival.

Asimismo se graduó el volumen de secreción conjuntival atendiendo a la siguiente clasificación:

- 0 - Ausente
 - 1 - Leve o moderado: menos de 1/3 de la superficie del canto en el párpado inferior
 - 2 - Marcado: más de 1/3 de la superficie del canto en el párpado inferior
- *Hiperemia conjuntival.*

Se define hiperemia como el enrojecimiento de la superficie conjuntival por encima de los valores normales, confiriendo a la conjuntiva una coloración roja brillante^{42, 110, 114}. Es importante diferenciar la hiperemia conjuntival de origen inflamatorio que estamos determinando en el paciente, del síndrome de sensibilidad vascular. Dicho síndrome tiene su origen en la vasodilatación transitoria de los vasos conjuntivales en los perros excitados.

Clasificación:

- 0 - Ausente
- 1 - Leve o moderada: conjuntiva con una coloración rosácea encendida
- 2 - Marcada: conjuntiva con una coloración rojiza encendida y muy brillante

Exploración del tercer párpado:

Se graduó la afección de la membrana nictitante mediante la siguiente clasificación:

- 0 - Normal
- 1 - Ligeramente despigmentado y/o engrosado y/o hiperémico
- 2 - Presencia marcada de folículos linfoides. Definimos a los mismos como vesículas vidriosas, pálidas, con un diámetro de 0,5-2 mm con una base roja, cada una de ellas se manifiestan en el extremo de un capilar y encierra una concentración de linfocitos que aparecen en respuesta a la inflamación conjuntival¹¹⁴.

Otras valoraciones oftalmológicas:

- *Epífora:* Consideramos presencia de epífora cuando produce un aumento de la producción lagrimal que se manifiesta por el exceso de flujo y lagrimeo presente en el rostro del animal ocasionado por la irritación de la conjuntiva o de la córnea^{42, 71, 110, 114}.

- *Función visual mediante el reflejo de amenaza:* Es una reacción frente a un estímulo visual repentino realizado con la mano. Es considerado positivo en este estudio cuando el efecto causado en el paciente es el cierre de los párpados, sin necesidad de giro de la cabeza o el cuello^{42, 71, 110, 114}.

Prueba de lágrima de Schirmer. Durante un minuto en cada ojo, sin anestésico y previo a cualquier manipulación ocular o medicación.

Se trata de un método semicuantitativo que sirve para medir la producción de la película lagrimal precorneal. El estudio se realiza con tiras de papel absorbente estéril con una muesca ubicada a 5 mm del extremo.

Cada tira fue plegada por la muesca marcada en la propia tira y luego se colocó en la parte media del párpado inferior durante 60 segundos. Determinándose el valor de dicha prueba mediante la distancia desde la muesca hasta el extremo del papel humedecido mediante milímetros/minuto.

3.8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

CALCULO DE LA MUESTRA DEL ESTUDIO

Para fijar el tamaño de las muestras se ha utilizado el software SamplePower (SPSS Inc.) Versión 2.0. Los cálculos se han basado en las variables “presencia de vascularización” y “tejido de granulación”, por estar presentes en el primer estadio de la Q.S.C.I. y por ser las variables clínicas más destacadas y frecuentes en dicha patología. Los detalles del cálculo del tamaño muestral son los siguientes:

- 1°.- Se considera que el contraste es unilateral, pues lo que interesa valorar es si la terapia secuencial es más eficaz que la monoterapia.
- 2°.- $P_1 = 0,65$ (indica la proporción reducción de la vascularización/granulación que se consigue con la monoterapia, independientemente del grado inicial de partida).
- 3°.- $P_2 = 0,95$ (indica la reducción esperada de la vascularización/granulación que se consigue con la terapia secuencial, independientemente del grado inicial de partida).
- 4°.- Diferencia efectiva = 0,30 (diferencia mínima que se desea detectar entre los dos tratamientos administrados).
- 5°.- Nivel de riesgo $\alpha = 0,05$.
- 6°.- Potencia del contraste $1-\alpha = 0,80$.
- 7°.- Estimación de pérdidas = 10 %.

Bajo estas condiciones, el tamaño muestral mínimo es de 40 pacientes. Teniendo en cuenta la estimación de pérdidas (10%), se seleccionaron 44 perros, de los que finalmente formaron parte del estudio 43.

PRUEBAS Y ANÁLISIS ESTADÍSTICOS APLICADOS

- **La prueba de McNemar** sirve para determinar si se produce o no un cambio significativo al medir en dos momentos distintos la frecuencia con la que se observa un evento dicotómico (acierto/error, recuperados/no recuperados, etc.)⁹².

En este caso concreto es utilizada para pacientes que presentan presencia o no de la variable "epífora".

- **La prueba de homogeneidad** sirve para determinar si se produce o no un cambio significativo al medir en dos momentos distintos la frecuencia con la que se observa un evento politómico (más de dos niveles o categorías)³⁷.

En este caso concreto es utilizada para pacientes que presentan diferentes grados de afección por opacidad debido a la presencia de pigmento.

- **El análisis de varianza de dos factores** sirve para comparar grupos en una variable cuantitativa. Un ANOVA factorial mixto J x K permite comparar J grupos (definidos por los J niveles del primer factor) en K medidas distintas (los K niveles del segundo factor)¹³⁴. En el estudio este análisis es utilizado para comparar ambas terapias y los promedios de los valores obtenidos en la Prueba de Schirmer, en los diferentes días de valoración: día 0, día 60 y día 81.

- **La corrección de Greenhouse-Geisser** sirve para corregir el estadístico F del ANOVA cuando se incumple el supuesto de esfericidad en los diseños con medidas repetidas⁷².

RESULTADOS

4. RESULTADOS

4.1. EVALUACIÓN DE LA EFICACIA

Para evaluar la eficacia del tratamiento secuencial con corticoesteroides y pomada oftálmica de CsA al 0,2%, se comparó la evolución clínica de los ojos tratados con monoterapia con CsA en pomada al 0,2% (CsA) con los ojos tratados con terapia secuencial de corticoesteroides y CsA en pomada oftálmica al 0,2% (Cort + CsA).

Las variables elegidas por ser signos clínicos representativos fueron^{42, 82, 112, 114, 115}:

- La presencia de vascularización
- La presencia de tejido de granulación
- La presencia de pigmento corneal

4.2. VASCULARIZACIÓN

Las Tablas I y II ofrecen los resultados obtenidos al comparar el efecto de ambos tratamientos sobre el grado de vascularización.

Tabla I. Número de perros con vascularización “ausente”, “vasos superficiales/colapsados” o “vasos extendiéndose hasta el centro de la córnea” en el ojo derecho. Frecuencias observadas (N) y residuos tipificados corregidos (Res. Corr).

Día	Puntuación O.D.	CsA		Cort. + CsA	
		N	Res Corr.	N	Res. Corr.
0	Ausencia	1	-1,4	3	1,4
	V. Sup./V. Colap.	14	0,0	10	0,0
	V. Sup. Centro	10	0,8	5	-0,8
60	Ausencia	7	-2,9	13	2,9
	V. Sup./V. Colap.	14	1,8	5	-1,8
	V. Sup. Centro	4	1,8	0	-1,8
81	Ausencia	20	-2,0	18	2,0
	V. Sup./V. Colap.	3	1,5	0	-1,5
	V. Sup. Centro	2	1,2	0	-1,2

Día 0. Chi-cuadrado (2) = 2,254 ($p = 0,324$)

Día 60. Chi-cuadrado (2) = 9,167 ($p = 0,010$)

Día 81. Chi-cuadrado (2) = 4,074 ($p = 0,130$)

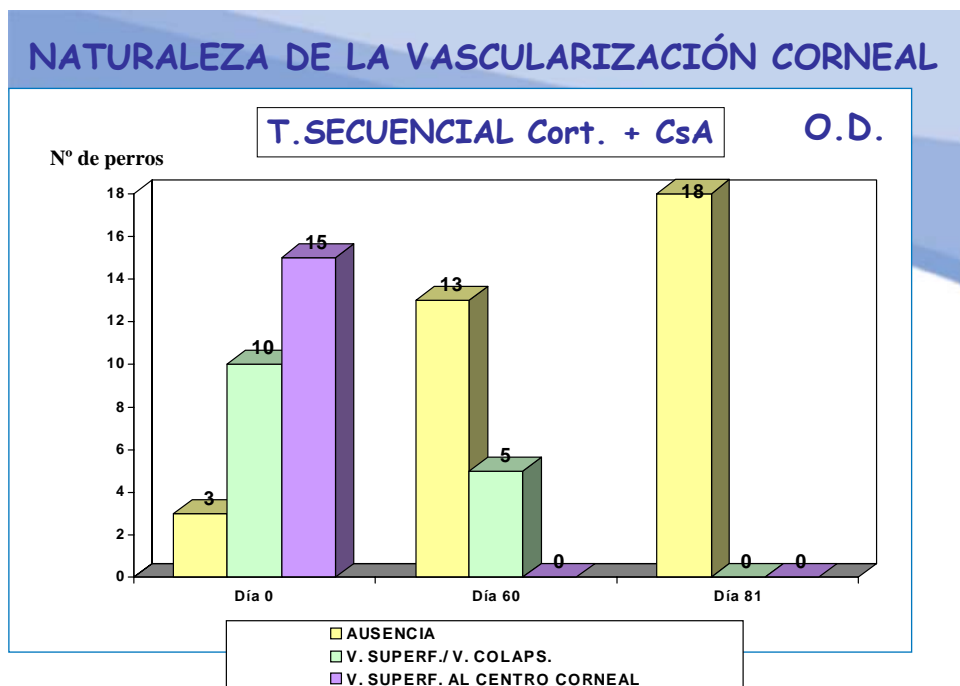
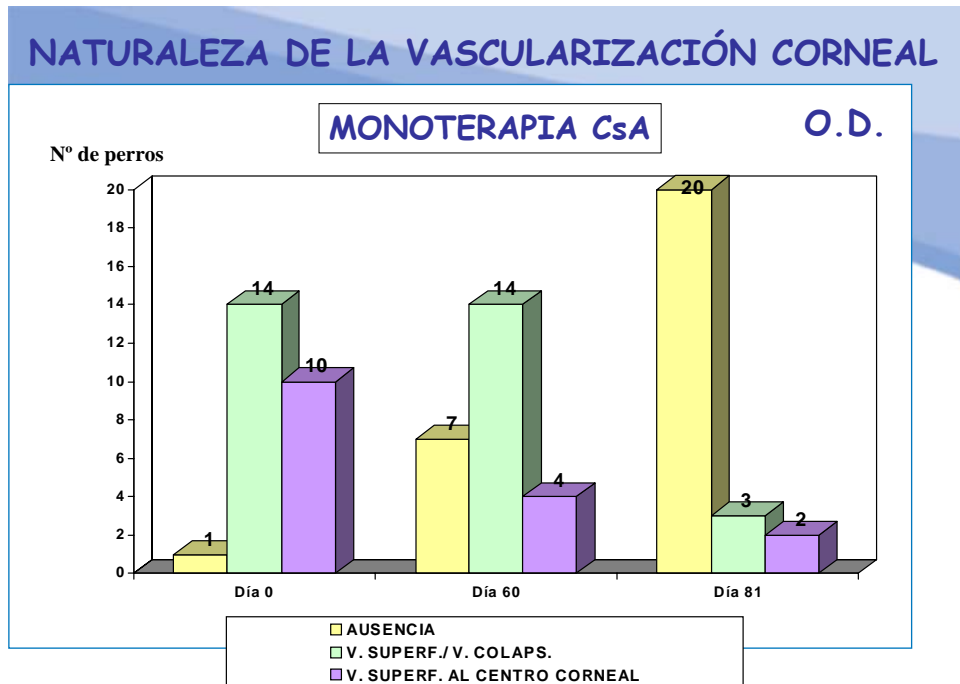


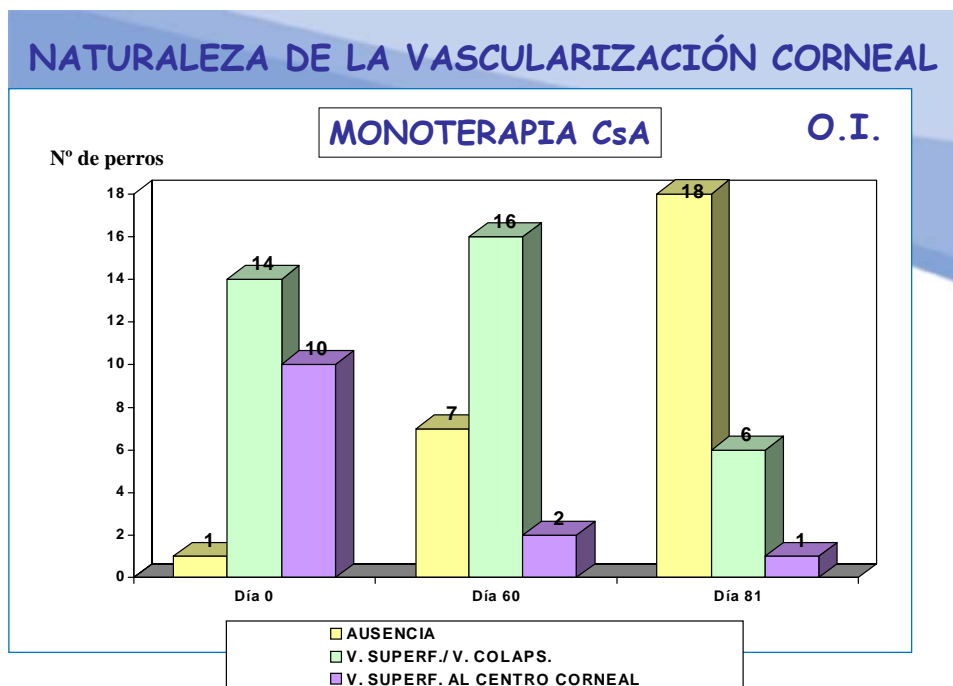
Tabla II. Número de perros con vascularización “ausente”, “vasos superficiales/colapsados” o “vasos extendiéndose hasta el centro de la córnea” en el ojo izquierdo. Frecuencias observadas (N) y residuos tipificados corregidos (Res. Corr).

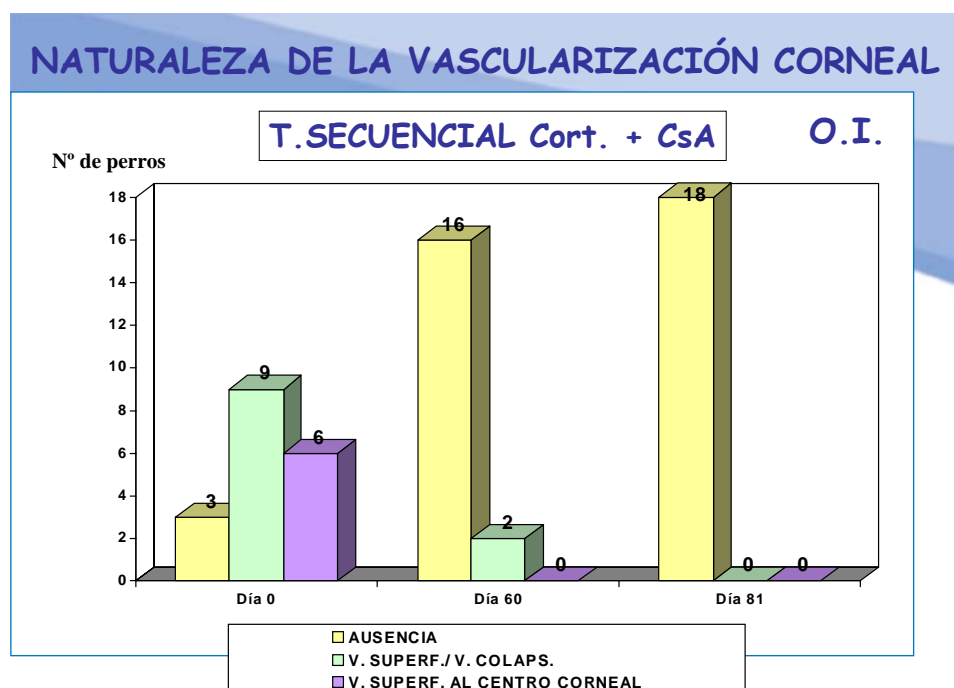
Día	Puntuación O.I.	CsA		Cort. + CsA	
		N	Res. Corr.	N	Res. Corr.
0	Ausencia	1	-1,4	3	1,4
	V. Sup./V. Colap.	14	0,4	9	-0,4
	V. Sup. Centro	10	0,4	6	-0,4
60	Ausencia	7	-2,9	16	3,9
	V. Sup./V. Colap.	16	3,5	2	-3,5
	V. Sup. Centro	2	1,2	0	-1,2
81	Ausencia	18	-2,5	18	2,5
	V. Sup./V. Colap.	6	2,2	0	-2,2
	V. Sup. Centro	1	0,9	0	-0,9

Día 0. Chi-cuadrado (2) = 2,000 ($p = 0,368$)

Día 60. Chi-cuadrado (2) = 15,687 ($p < 0,001$)

Día 81. Chi-cuadrado (2) = 6,020 ($p = 0,049$)





LÍNEA BASE

En el día 0, los perros asignados al tratamiento CsA no difieren de los asignados al tratamiento Cort + CsA. Esto es así tanto en el ojo derecho ($p = 0,324$) como en el izquierdo ($p = 0,368$). Este resultado permite asumir (tal y como cabría esperar, puesto que la asignación de los perros a los tratamientos se hizo de forma aleatoria) que la asignación de los perros a los dos posibles tratamientos, al comienzo del estudio, era equivalente en cuanto a la presencia de la variable "vascularización".

EFECTO DE LOS TRATAMIENTOS

En el día 60 empiezan a aparecer diferencias significativas entre los tratamientos. En el ojo derecho, los residuos corregidos muestran un claro desplazamiento de casos hacia la categoría "Ausencia" en el grupo sometido a terapia secuencial Cort + CsA (Res. Corr. = 2,9 > 1,96). Este desplazamiento de casos no se da en el grupo sometido a monoterapia. Sin embargo, la diferencia entre las dos terapias no alcanza la significación estadística ($p = 0,10$). Por el contrario, en el ojo izquierdo no sólo se produce ese mismo desplazamiento de casos hacia la categoría "Ausencia" (Res. Corr. = 3,9 > 1,96) sino que la diferencia entre ambas terapias es significativa ($p < 0,001$). Comparando la monoterapia con CsA con

la terapia secuencial de Cort + CsA, ésta última consigue un número de recuperaciones significativamente más alto.

RECIDIVAS

En el día 81 se repite el mismo protocolo de exploración que el día 60, poniendo de manifiesto que el grado de significación estadística no es tan elevado. Por un lado, en el grupo sometido a terapia secuencial, los residuos corregidos muestran un claro desplazamiento de casos hacia la categoría “Ausencia” (residuo corregido de 2 en el ojo derecho y de 2,5 en el ojo izquierdo, siempre mayor a 1,96). Pero la diferencia entre ambas terapias sólo alcanza la significación estadística con el ojo izquierdo ($p = 0,049$). En el día 81 las córneas de los perros sometidos a la terapia secuencial siguen mostrando una menor vascularización que la monoterapia con CsA.

4.3. TEJIDO DE GRANULACIÓN

Las Tablas III y IV ofrecen los resultados obtenidos al comparar el efecto de ambos tratamientos sobre el grado de granulación corneal.

Tabla III. Número de perros con tejido de granulación “ausente”, “con afección entre el 1 al 25% de la córnea”, “afección entre el 26 al 50% de la córnea” o “afección mayor del 50% de la córnea” en el ojo derecho.

Frecuencias observadas (N) y residuos tipificados corregidos (Res. Corr).

Día	Puntuación O.D.	CsA		Cort. + CsA	
		N	Res Corr.	N	Res. Corr.
0	Ausencia	10	1,6	3	-1,6
	Afección 1-25%	6	-0,3	5	0,3
	Afección 26-50%	6	-1,4	8	1,4
	Afección >50%	3	-0,1	2	-0,1
60	Ausencia	15	-1,2	14	1,2
	Afección 1-25%	6	0,6	3	-0,6
	Afección 26-50%	4	1,1	1	-1,1
	Afección >50%	0	0	0	0
81	Ausencia	20	-2,0	18	2,0
	Afección 1-25%	5	2,0	0	-2,0
	Afección 26-50%	0	0	0	0
	Afección >50%	0	0	0	0

Día 0. Chi-cuadrado (3) = 3,294 ($p = 0,349$)

Día 60. Chi-cuadrado (2) = 1,741 ($p = 0,419$)

Día 81. Chi-cuadrado (1) = 4,074 ($p = 0,044$)

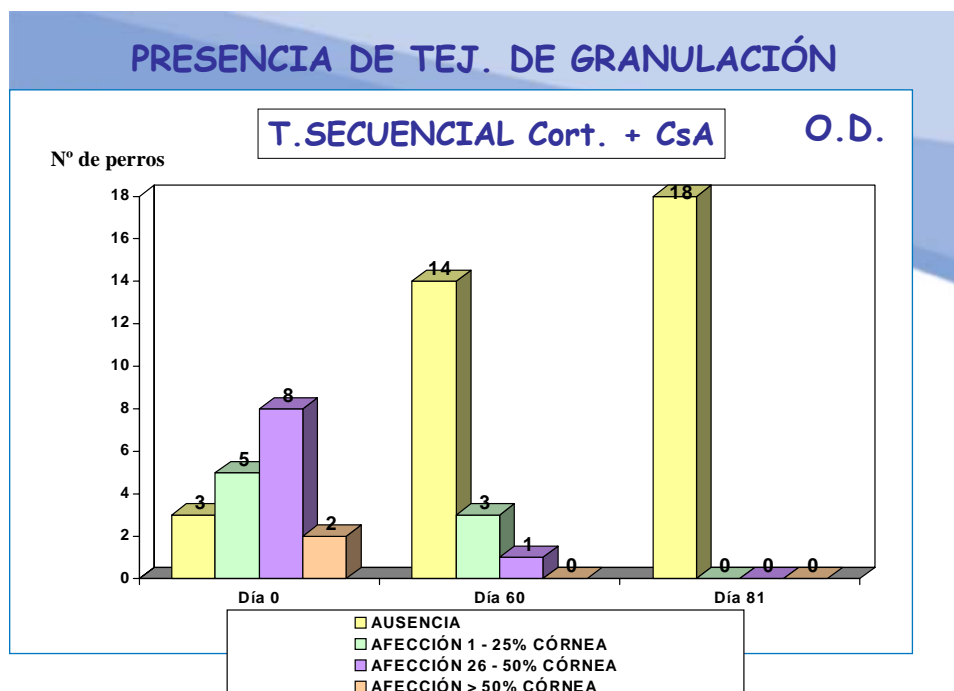
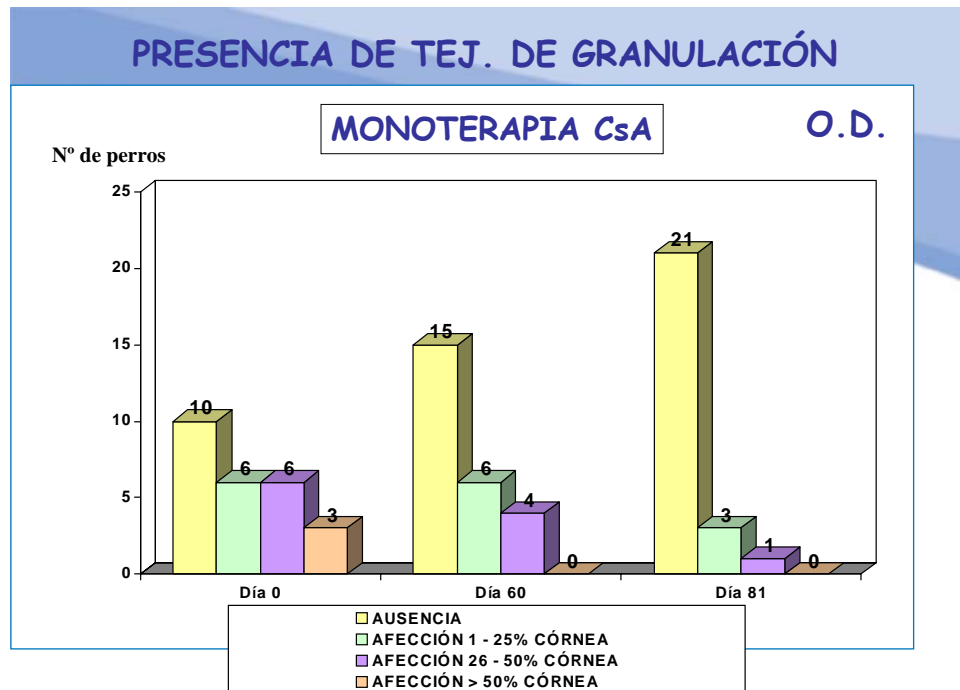


Tabla IV. Número de perros con tejido de granulación “ausente”, “con afección entre el 1 al 25% de la córnea”, “afección entre el 26 al 50% de la córnea” o “afección mayor del 50% de la córnea” en el ojo izquierdo.

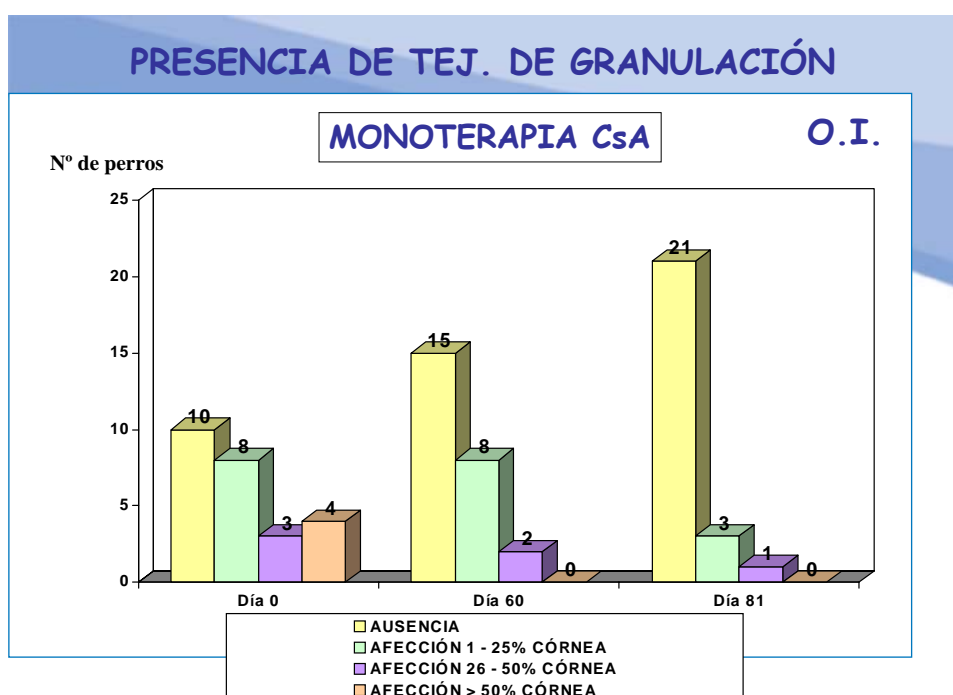
Frecuencias observadas (N) y residuos tipificados corregidos (Res. Corr).

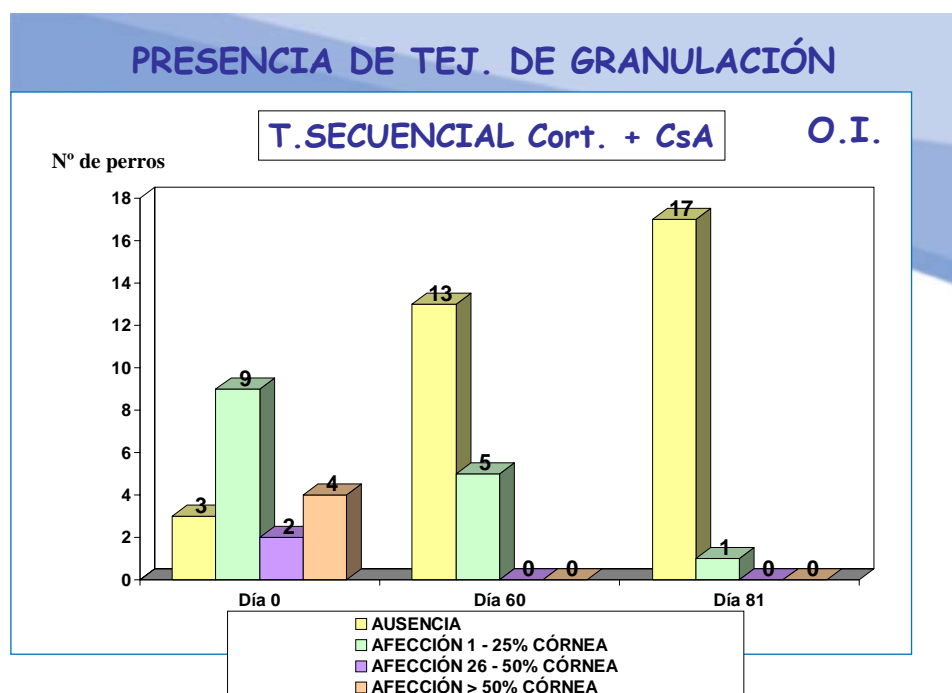
Día	Puntuación O.I.	CsA		Cort. + CsA	
		N	Res Corr.	N	Res. Corr.
0	Ausencia	10	1,6	3	-1,6
	Afección 1-25%	8	-1,2	9	1,2
	Afección 26-50%	3	0,1	2	-0,1
	Afección >50%	4	-0,5	4	0,5
60	Ausencia	15	-0,8	13	0,8
	Afección 1-25%	8	0,3	5	-0,3
	Afección 26-50%	2	1,2	0	-1,2
	Afección >50%	0	0	0	0
81	Ausencia	21	-1,1	17	1,1
	Afección 1-25%	3	0,7	1	-0,7
	Afección 26-50%	1	0,9	0	-0,9
	Afección >50%	0	0	0	0

Día 0. Chi-cuadrado (3) = 2,967 (p = 0,397)

Día 60. Chi-cuadrado (2) = 1,742 (p = 0,419)

Día 81. Chi-cuadrado (2) = 1,316 (p = 0,518)





LÍNEA BASE

En el día 0, los perros asignados al tratamiento CsA no difieren de los asignados al tratamiento Cort + CsA. Esto es así tanto en el ojo derecho ($p = 0,349$) como en el izquierdo ($p = 0,397$). Este resultado permite asumir (tal y como cabría esperar, puesto que la asignación de los perros a los tratamientos se hizo de forma aleatoria) que la asignación de los perros a los dos posibles tratamientos, al comienzo del estudio, era equivalente en cuanto a la presencia de la variable "tejido de granulación".

EFECTO DE LOS TRATAMIENTOS

En el día 60 tampoco aparecen diferencias significativas entre los tratamientos. Aunque en el ojo derecho, los residuos corregidos muestran un desplazamiento de casos hacia la categoría "Ausencia" en el grupo sometido a terapia secuencial Cort + CsA (Res. Corr. = 1,2). Este desplazamiento de casos no se da en el grupo sometido a monoterapia con CsA. Lo mismo sucede en el ojo izquierdo: se produce un ligero desplazamiento de casos hacia la categoría "Ausencia" (Res. Corr. = 0,8). La diferencia entre ambas terapias sigue sin alcanzar significación estadística ($p = 0,419$) en ambos ojos.

RECIDIVAS

En el día 81, el grupo sometido a terapia secuencial, los residuos corregidos muestran un claro desplazamiento de casos hacia la categoría “Ausencia” (residuo corregido de 2 en el ojo derecho y de 1,1 en el ojo izquierdo). La diferencia entre ambas terapias sólo alcanza la significación estadística con el ojo derecho ($p = 0,044$). En el día 81 las córneas de los perros sometidos a la terapia secuencial siguen mostrando menor presencia de tejido de granulación que la monoterapia con CsA.

4.4. OPACIDAD POR PIGMENTO

Las Tablas V y VI ofrecen los resultados obtenidos al comparar el efecto de ambos tratamientos sobre el grado de pigmentación.

Tabla V. Número de perros con pigmentación “ausente”, “con afección entre el 1 al 25% de la córnea”, “afección entre el 26 al 50% de la córnea” o “afección mayor del 50% de la córnea” en el ojo derecho. Frecuencias observadas (N) y residuos tipificados corregidos (Res. Corr).

Día	Puntuación O.D.	CsA		Cort. + CsA	
		N	Res Corr.	N	Res. Corr.
0	Ausencia	3	-1,3	5	1,3
	Afección 1-25%	7	-1,8	10	1,8
	Afección 26-50%	10	1,6	3	-1,6
	Afección >50%	5	2,0	0	-2,0
60	Ausencia	3	-3,4	11	3,4
	Afección 1-25%	8	-0,5	7	0,5
	Afección 26-50%	10	3,1	0	-3,1
	Afección >50%	4	1,8	0	-1,8
81	Ausencia	3	-4,7	15	4,7
	Afección 1-25%	10	1,6	3	-1,6
	Afección 26-50%	7	2,5	0	-2,5
	Afección >50%	5	2,0	0	-2,0

Día 0. Chi-cuadrado (3) = 8,895 ($p = 0,031$)

Día 60. Chi-cuadrado (3) = 17,975 ($p < 0,001$)

Día 81. Chi-cuadrado (3) = 23,246 ($p < 0,001$)

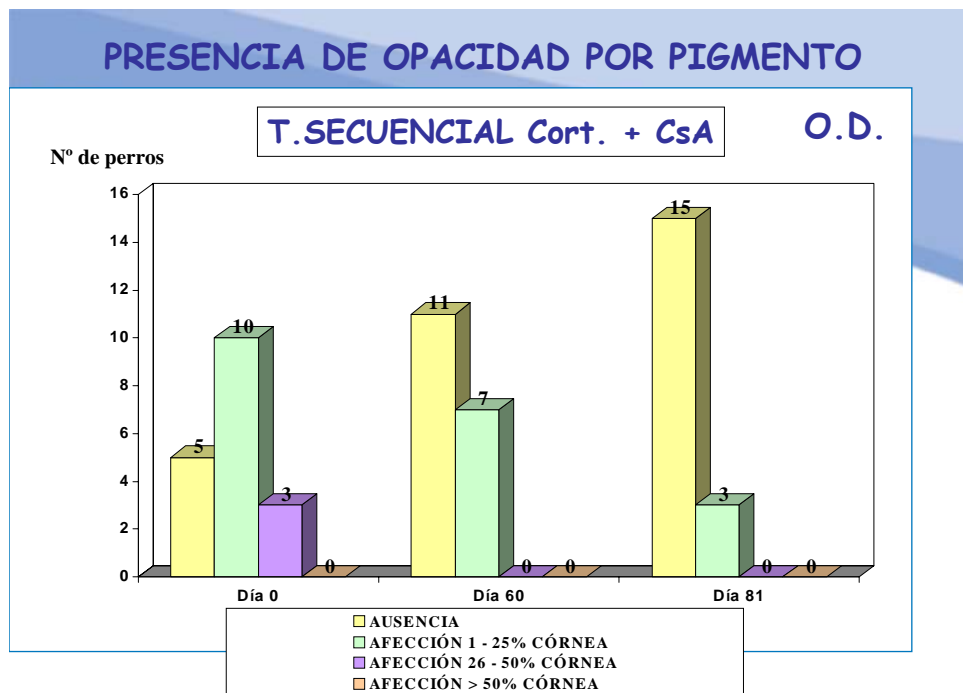
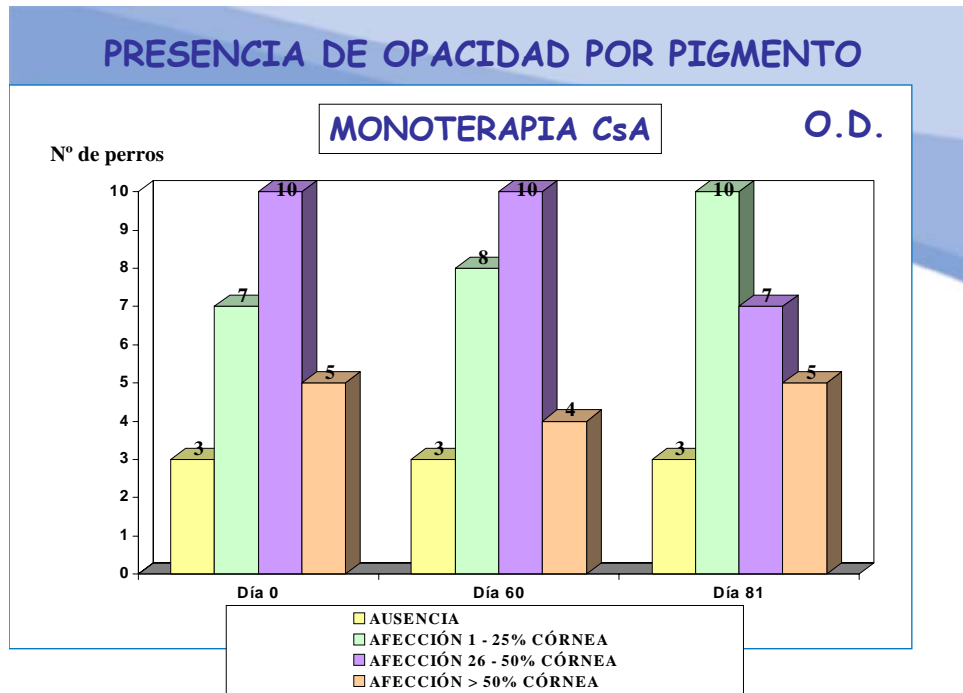


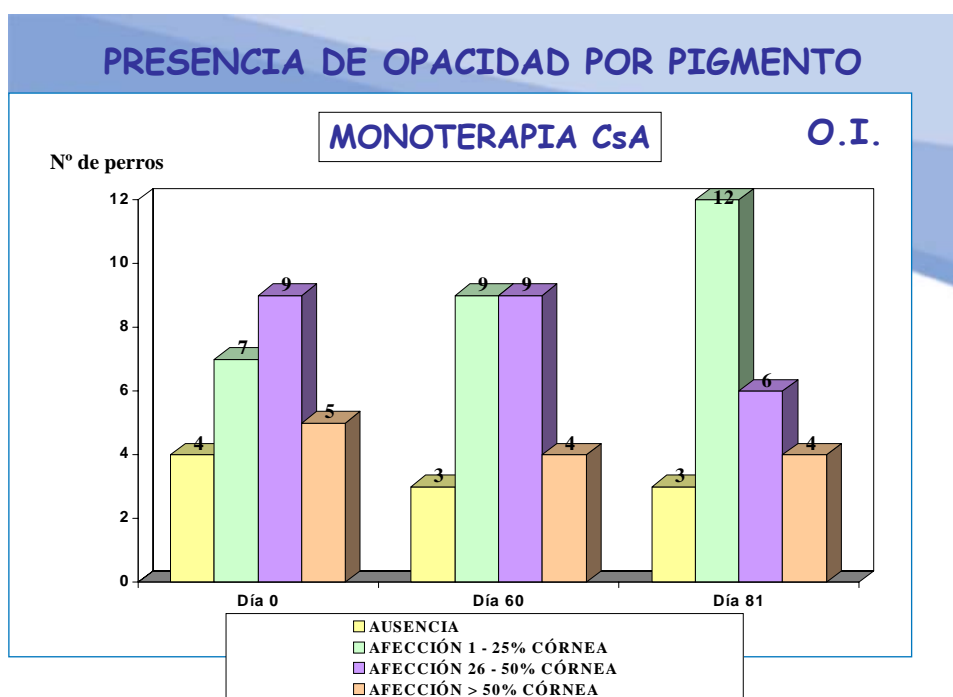
Tabla VI. Número de perros con pigmentación “ausente”, “con afección entre el 1 al 25% de la córnea”, “afección entre el 26 al 50% de la córnea” o “afección mayor del 50% de la córnea” en el ojo izquierdo. Frecuencias observadas (N) y residuos tipificados corregidos (Res. Corr).

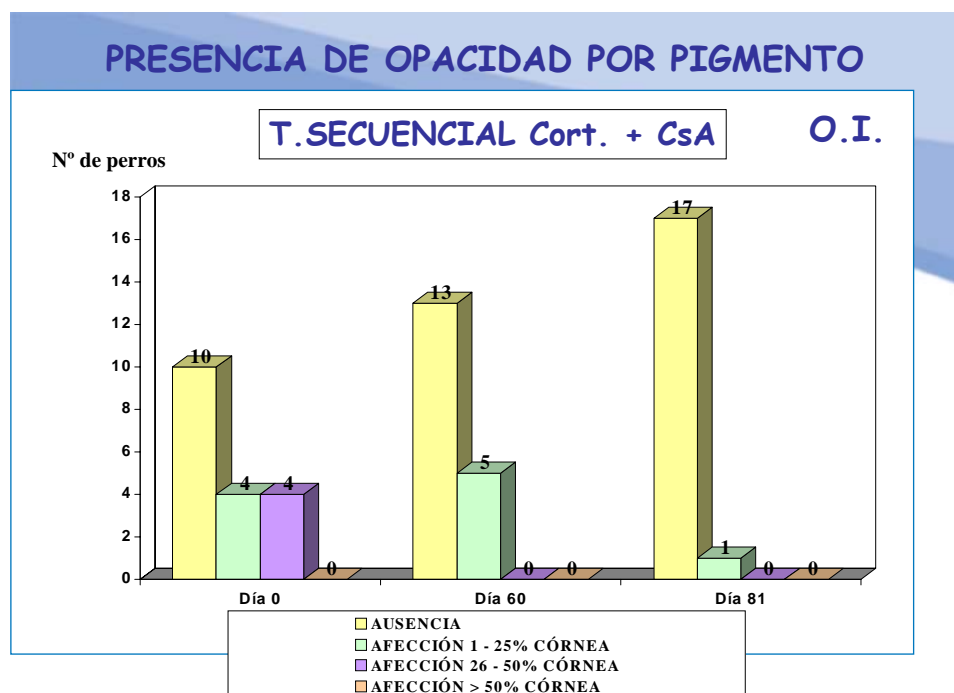
Día	Puntuación O.I.	CsA		Cort. + CsA	
		N	Res Corr.	N	Res. Corr.
0	Ausencia	4	-2,7	10	2,7
	Afección 1-25%	7	0,4	4	-0,4
	Afección 26-50%	9	1,0	4	-1,0
	Afección >50%	5	2,0	0	-2,0
60	Ausencia	3	-4,0	13	4,0
	Afección 1-25%	9	0,6	5	-0,6
	Afección 26-50%	9	2,9	0	-2,9
	Afección >50%	4	1,8	0	-1,8
81	Ausencia	3	-5,3	17	5,3
	Afección 1-25%	12	3,0	1	-3,0
	Afección 26-50%	6	2,2	0	-2,2
	Afección >50%	4	1,8	0	-1,8

Día 0. Chi-cuadrado (3) = 9,423 ($p = 0,024$)

Día 60. Chi-cuadrado (3) = 19,777 ($p < 0,001$)

Día 81. Chi-cuadrado (3) = 28,730 ($p < 0,001$)





LÍNEA BASE

En el día 0, los perros asignados al tratamiento CsA difieren de los asignados al tratamiento Cort + CsA. Esto es así tanto en el ojo derecho ($p = 0,031$) como en el izquierdo ($p = 0,024$). Este resultado indica que al comienzo del estudio los grupos asignados a los distintos tratamientos no eran equivalentes en el grado de pigmentación.

EFEECTO DE LOS TRATAMIENTOS

En el día 60 hay diferencias significativas entre los tratamientos. En el ojo derecho, los residuos corregidos muestran un claro desplazamiento de casos hacia la categoría "Ausencia" en el grupo sometido a terapia secuencial Cort + CsA (Res. Corr. = 3,4 > 1,96). Este desplazamiento de casos no se da en el grupo sometido a monoterapia con CsA. La diferencia entre las dos terapias alcanza la significación estadística ($p < 0,001$). En el ojo izquierdo no sólo se produce ese mismo desplazamiento de casos hacia la categoría "Ausencia" (Res. Corr. = 4,0 > 1,96) sino que también es significativa la diferencia entre ambas terapias ($p < 0,001$). Comparando la monoterapia con CsA con la terapia secuencial de Cort + CsA, ésta última consigue un número de recuperaciones significativamente más alto en la variable "presencia de pigmento corneal".

No obstante dado que la línea base (día 0) no es la misma en ambos grupos hemos comparado la evolución de los mismos a lo largo de tres mediciones (día 0, día 60 y día 81). Para ello hemos utilizado la prueba de homogeneidad marginal³⁶.

Las tablas de la VII a la VIII muestran los resultados obtenidos y la tabla XI los estadísticos y su significación.

En primer lugar, en el grupo tratado con terapia secuencial, el cambio entre el día 0 y el día 60 es estadísticamente significativo ($p = 0,007$ para el ojo derecho y $p = 0,008$ para el ojo izquierdo). Los casos se desplazan hacia la categoría "Ausencia", indicando el efecto positivo del tratamiento.

En segundo lugar, en el grupo tratado con monoterapia no se aprecian cambios significativos entre el día 0 y el 60. ($p = 0,414$ para el ojo derecho y $p = 0,705$ para el ojo izquierdo).

Tabla VII. Tabla de contingencia de perros con pigmentación "ausente", "con afección entre el 1 al 25% de la córnea", "afección entre el 26 al 50% de la córnea" o "afección mayor del 50% de la córnea" en el ojo derecho, del día 0 al día 60

T. SECUENCIAL	Ausencia	Afección 1-25%	Afección 26-50%	Afección > 50%	Total
Ausencia	5	0			5
Afección 1-25%	5	5			10
Afección 26-50%	1	2			3
Afección > 50%	0	0			0
Total	11	7			18
MONOTERAPIA	Ausencia	Afección 1-25%	Afección 26-50%	Afección > 50%	Total
Ausencia	2	1	0	0	3
Afección 1-25%	1	5	1	0	7
Afección 26-50%	0	2	8	0	10
Afección > 50%	0	0	1	4	5
Total	3	8	10	4	25

Tabla VIII. Tabla de contingencia de perros con pigmentación “ausente”, “con afección entre el 1 al 25% de la córnea”, “afección entre el 26 al 50% de la córnea” o “afección mayor del 50% de la córnea” en el ojo izquierdo, del día 0 al día 60

T. SECUENCIAL	Ausencia	Afección 1-25%	Afección 26-50%	Afección > 50%	Total
Ausencia	10	0			10
Afección 1-25%	3	1			4
Afección 26-50%	0	4			4
Afección > 50%	0	0			0
Total	13	5			18
MONOTERAPIA	Ausencia	Afección 1-25%	Afección 26-50%	Afección > 50%	Total
Ausencia	3	0	1	0	4
Afección 1-25%	0	7	0	0	7
Afección 26-50%	0	2	7	0	9
Afección > 50%	0	0	1	4	5
Total	3	9	9	4	25

RECIDIVAS

Las tablas de la IX a la X muestran los resultados obtenidos y la tabla XI los estadísticos y su significación.

En el día 81 se repite el mismo protocolo de exploración que el día 60, el cambio del día 60 al día 81 en ambos ojos es significativo ($p = 0,046$, respectivamente) en la terapia secuencial. Resultado que indica un efecto prolongado del tratamiento. Mientras que en monoterapia con CsA no se aprecian cambios significativos en el ojo derecho ($p = 0,564$) ni en el ojo izquierdo ($p = 0,083$) en esos mismos días.

Tabla IX. Tabla de contingencia de perros con pigmentación “ausente”, “con afección entre el 1 al 25% de la córnea”, “afección entre el 26 al 50% de la córnea” o “afección mayor del 50% de la córnea” en el ojo derecho, del día 60 al día 81

T. SECUENCIAL	Ausencia	Afección 1-25%	Afección 26-50%	Afección > 50%	Total
Ausencia	11	0			11
Afección 1-25%	4	3			7
Afección 26-50%	0	0			0
Afección > 50%	0	0			0
Total	15	3			18
MONOTERAPIA	Ausencia	Afección 1-25%	Afección 26-50%	Afección > 50%	Total
Ausencia	3	0	0	0	3
Afección 1-25%	0	7	1	0	8
Afección 26-50%	0	2	7	0	9
Afección > 50%	0	0	1	4	5
Total	3	9	9	4	25

Tabla X. Tabla de contingencia de perros con pigmentación “ausente”, “con afección entre el 1 al 25% de la córnea”, “afección entre el 26 al 50% de la córnea” o “afección mayor del 50% de la córnea” en el ojo izquierdo, del día 60 al día 81

T. SECUENCIAL	Ausencia	Afección 1-25%	Afección 26-50%	Afección > 50%	Total
Ausencia	13	0			13
Afección 1-25%	4	1			5
Afección 26-50%	0	0			0
Afección > 50%	0	0			0
Total	17	1			18
MONOTERAPIA	Ausencia	Afección 1-25%	Afección 26-50%	Afección > 50%	Total
Ausencia	3	0	0	0	3
Afección 1-25%	0	9	0	0	9
Afección 26-50%	0	3	6	0	9
Afección > 50%	0	0	0	4	4
Total	3	12	6	4	25

Tabla XI. Tabla de homogeneidad marginal para el signo opacidad por pigmento

	OJO DERECHO		OJO IZQUIERDO	
TERAPIA SECUENCIAL	Día 0-día 60	Día 60-día 81	Día 0-día 60	Día 60-día 81
Estadísticos de HM observado	11,000	-4,000	11,000	-4,000
Valor "p"	0,007	0,046	0,008	0,046
MONOTERAPIA	Día 0-día 60	Día 60-día 81	Día 0-día 60	Día 60-día 81
Estadísticos de HM observado	9,000	6,000	7,000	6,000
Valor "p"	0,414	0,564	0,705	0,083

Estos resultados combinados con los de la prueba Chi-Cuadrado permiten afirmar que la terapia secuencial presenta resultados significativamente mejores que la monoterapia con CsA.

4.5. INFILTRADO INFLAMATORIO CORNEAL

Las Tablas XXII y XXIII ofrecen los resultados obtenidos al comparar el efecto de ambos tratamientos sobre la variable "presencia de infiltrado inflamatorio".

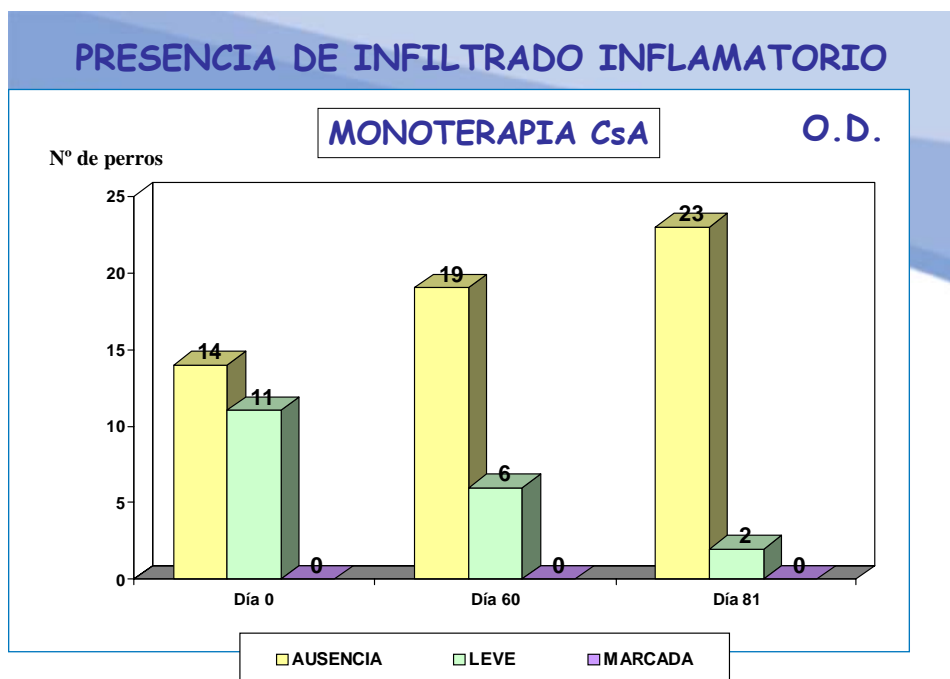
Tabla XXII. Número de perros con signos de infiltrado inflamatorio "ausencia" o "leve" en el ojo derecho. Frecuencias observadas (N) y residuos tipificados corregidos (Res. Corr).

Día	Puntuación O.D.	CsA		Cort. + CsA	
		N	Res. Corr.	N	Res. Corr.
0	Ausencia	14	-1,9	15	1,9
	Leve	11	1,9	3	-1,9
60	Ausencia	19	-2,2	18	2,2
	Leve	6	2,2	0	-2,2
81	Ausencia	23	-1,2	18	1,2
	Leve	2	1,2	0	-1,2

Día 0. Chi-cuadrado (1) = 3,561 ($p = 0,059$)

Día 60. Chi-cuadrado (1) = 5,021 ($p = 0,025$)

Día 81. Chi-cuadrado (1) = 1,510 ($p = 0,219$)



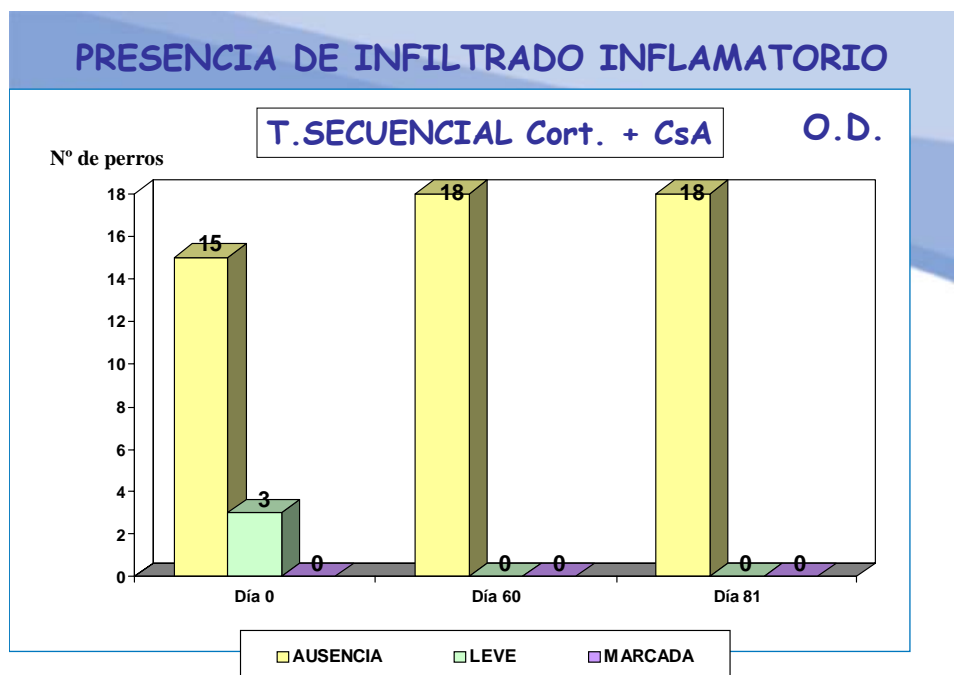


Tabla XXIII. Número de perros con signos de infiltrado inflamatorio "ausencia", "leve" o "marcado" en el ojo izquierdo.

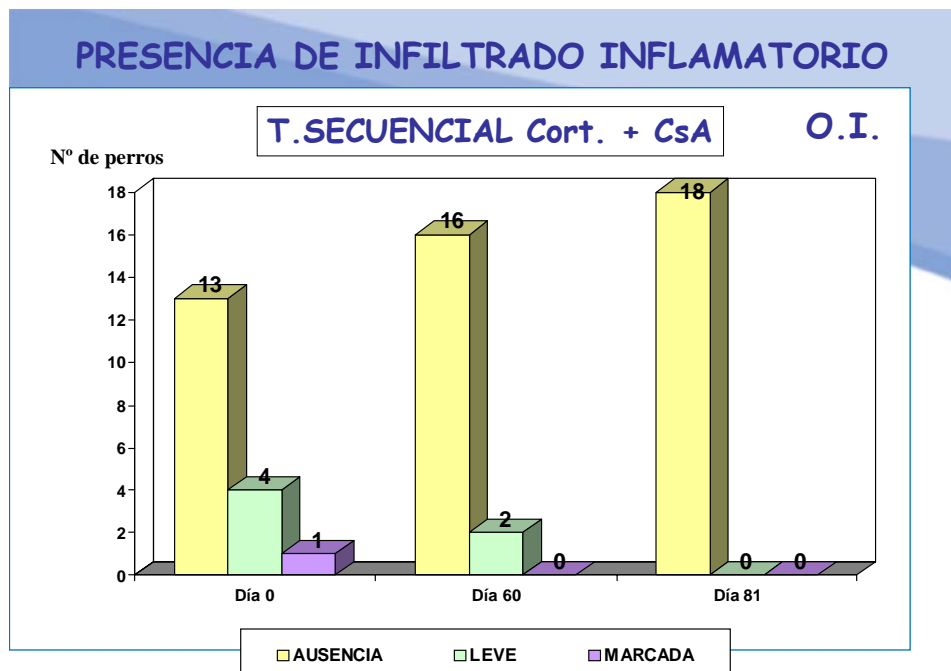
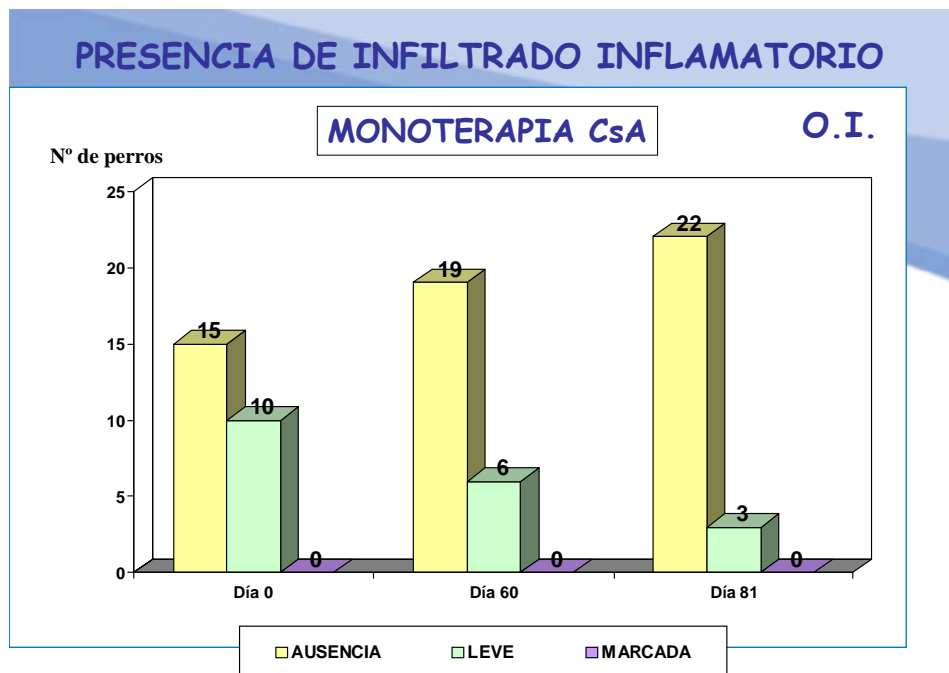
Frecuencias observadas (N) y residuos tipificados corregidos (Res. Corr).

Día	Puntuación O.I.	CsA		Cort. + CsA	
		N	Res. Corr.	N	Res. Corr.
0	Ausencia	15	-0,8	13	0,8
	Leve	10	1,2	4	-1,2
	Marcada	0	-1,2	1	1,2
60	Ausencia	19	-1,1	16	1,1
	Leve	6	1,1	2	-1,1
	Marcada	0	0	0	0
81	Ausencia	22	-1,5	18	1,5
	Leve	3	1,5	0	-1,5
	Marcada	0	0	0	0

Día 0. Chi-cuadrado (2) = 2,645 (p = 0,266)

Día 60. Chi-cuadrado (1) = 1,148 (p = 0,284)

Día 81. Chi-cuadrado (1) = 2,322 (p = 0,128)



LÍNEA BASE

En el día 0, los perros asignados al tratamiento CsA no difieren de los asignados al tratamiento Cort + CsA. Esto es así tanto en el ojo derecho ($p = 0,059$) como en el izquierdo ($p = 0,266$). Este resultado permite asumir (tal y como cabría esperar, puesto que la asignación de los perros a los tratamientos se hizo de forma aleatoria) que la asignación de los perros a los dos posibles tratamientos, al comienzo del estudio, era equivalente en cuanto a la presencia de infiltrado inflamatorio.

EFEECTO DE LOS TRATAMIENTOS

En el día 60 empiezan a aparecer diferencias significativas entre los tratamientos. En el ojo derecho, los residuos corregidos muestran un claro desplazamiento de casos hacia la categoría "Ausencia" en el grupo sometido a terapia secuencial Cort + CsA (Res. Corr. = $2,2 > 1,96$). Este desplazamiento de casos no se da en el grupo sometido a monoterapia. Siendo la diferencia entre las dos terapias estadísticamente significativa ($p = 0,025$). Por el contrario, en el ojo izquierdo no se aprecia diferencia entre ambas terapias estadísticamente hablando, aunque se produce ese mismo desplazamiento de casos hacia la categoría "Ausencia" (Res. Corr. = $1,1$). Comparando la monoterapia con CsA con la terapia secuencial de Cort + CsA, ésta última consigue un número de recuperaciones significativamente más alto en cuanto a la presencia de infiltrado inflamatorio.

RECIDIVAS

En el día 81 ninguna de las dos terapias manifiesta diferencias estadísticamente significativas, siendo los valores de " p " de los ojos derecho e izquierdo $0,219$ y $0,128$ respectivamente. No se aprecia diferencia entre ambos grupos.

4.6. EVALUACIÓN DE OTROS SIGNOS CLÍNICOS ASOCIADOS A LA Q.C.S.I.

4.6.1. EPÍFORA

Las Tablas XIV y XV ofrecen los resultados obtenidos al comparar el efecto de ambos tratamientos sobre la presencia o no de epífora.

Tabla XIV. Número de perros con epífora “ausencia” o “presencia” en el ojo derecho.

Frecuencias observadas (N) y residuos tipificados corregidos (Res. Corr).

Día	Puntuación O.D.	CsA		Cort. + CsA	
		N	Res. Corr.	N	Res. Corr.
0	Ausencia	22	4,7	3	-4,7
	Presencia	3	-4,7	15	4,7
60	Ausencia	15	-3,1	18	3,1
	Presencia	10	3,1	0	-3,1
81	Ausencia	21	-1,8	18	1,8
	Presencia	4	1,8	0	-1,8

Día 0. Chi-cuadrado (1) = 21,880 ($p < 0,001$)

Día 60. Chi-cuadrado (1) = 9,382 ($p = 0,002$)

Día 81. Chi-cuadrado (1) = 3,175 ($p = 0,075$)

Tabla XV. Número de perros con epífora “ausencia” o “presencia” en el ojo izquierdo.

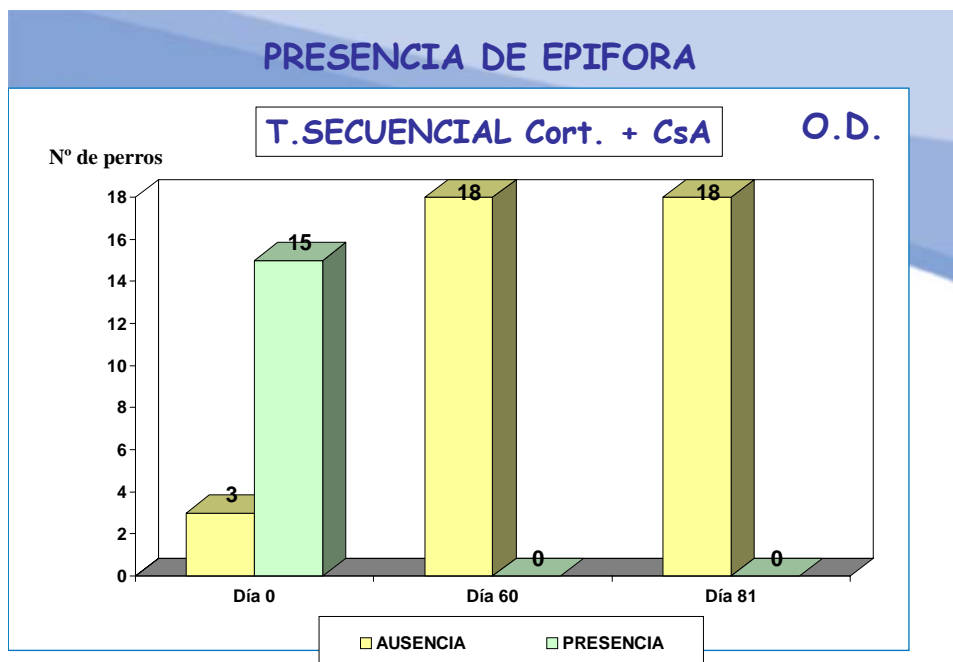
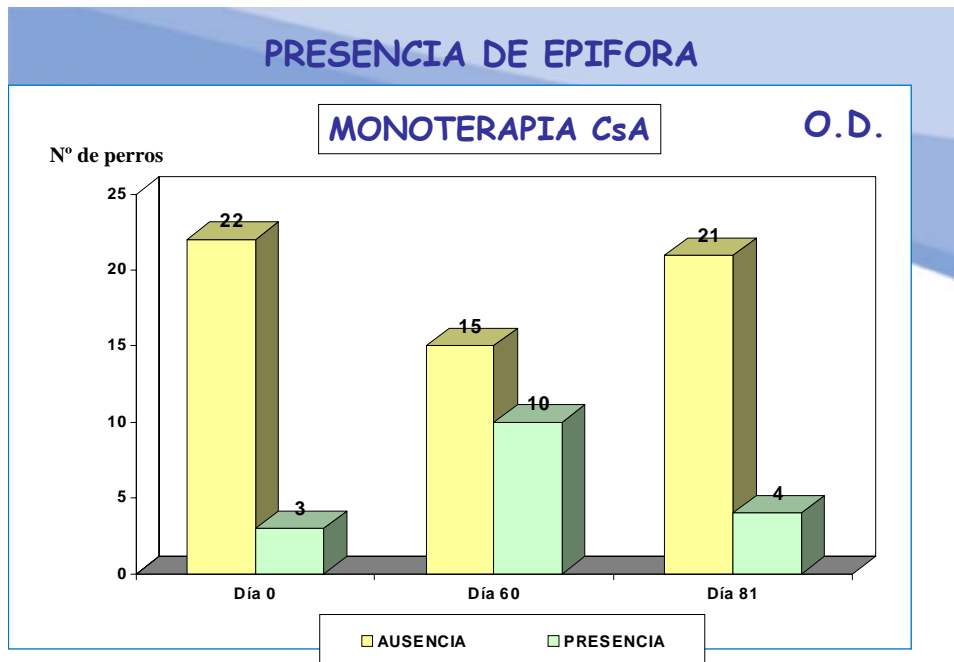
Frecuencias observadas (N) y residuos tipificados corregidos (Res. Corr).

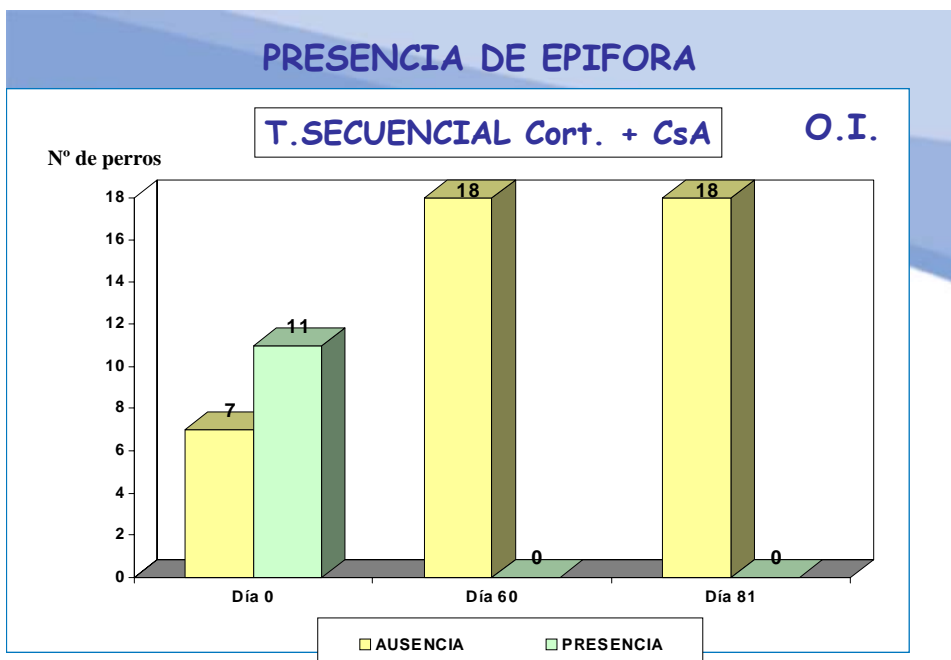
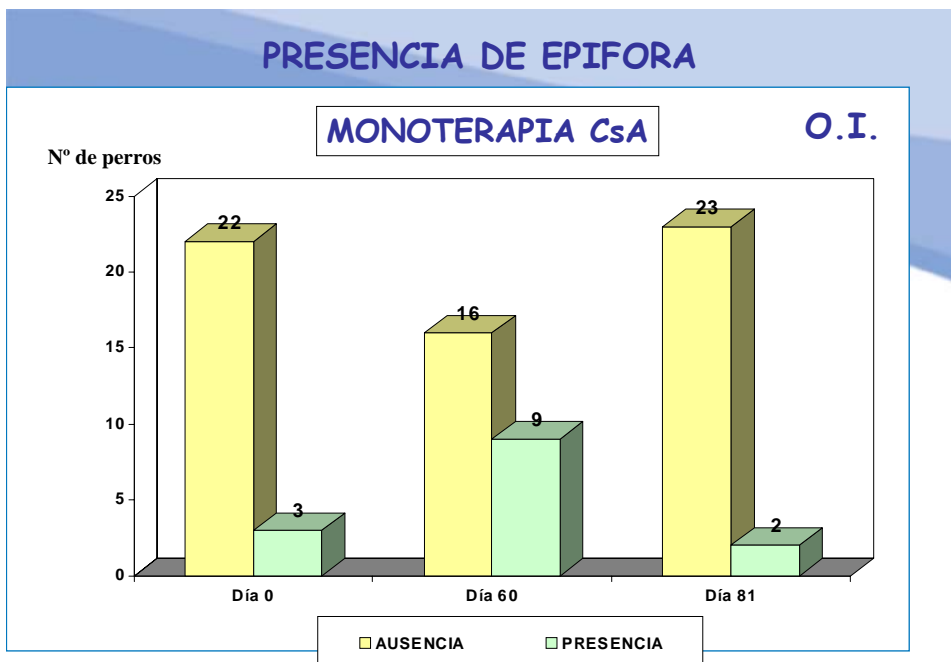
Día	Puntuación O.I.	CsA		Cort. + CsA	
		N	Res. Corr.	N	Res. Corr.
0	Ausencia	22	3,4	7	-3,4
	Presencia	3	-3,4	11	3,4
60	Ausencia	16	-2,9	18	2,9
	Presencia	9	2,9	0	-2,9
81	Ausencia	23	-1,2	18	1,2
	Presencia	2	1,2	0	-1,2

Día 0. Chi-cuadrado (1) = 11,495 ($p = 0,001$)

Día 60. Chi-cuadrado (1) = 8,195 ($p = 0,004$)

Día 81. Chi-cuadrado (1) = 1,510 ($p = 0,219$)





LÍNEA BASE

En el día 0, los perros asignados al tratamiento CsA difieren de los asignados al tratamiento Cort + CsA. Esto es así tanto en el ojo derecho ($p < 0,001$) como en el izquierdo ($p = 0,001$). Este resultado nos indica que los grupos asignados a los distintos tratamientos al comienzo del estudio no eran equivalentes en cuanto a la presencia de la variable "presencia de epífora".

EFEECTO DE LOS TRATAMIENTOS

En el día 60 hay diferencias significativas entre los dos tratamientos. En el ojo derecho, los residuos corregidos muestran un claro desplazamiento de casos hacia la categoría "Ausencia" en el grupo sometido a terapia secuencial Cort + CsA (Res. Corr. = 3,1 > 1,96). Este desplazamiento de casos no se da en el grupo sometido a monoterapia con CsA. La diferencia entre las dos terapias alcanza la significación estadística ($p = 0,002$). En el ojo izquierdo se produce ese mismo desplazamiento de casos hacia la categoría "Ausencia" (Res. Corr. = 2,9 > 1,96) y la diferencia entre ambas terapias es también significativa ($p = 0,004$). Comparada con la monoterapia con la terapia secuencial, ésta última consigue un número de recuperaciones significativamente más alto

No obstante dado que la línea base (día 0) no es la misma en ambos grupos hemos comparado la evolución de los mismos a lo largo de tres mediciones (día 0, día 60 y día 81). Para ello hemos utilizado la prueba de McNemar¹⁴.

Las tablas de la XVI a la XVII muestran los resultados obtenidos y sus estadísticos se encuentran a pie de cada una de ellas.

El primer lugar, el grupo tratado con terapia secuencial, el cambio entre el día 0 y el día 60 es inmejorable en ambos ojos ($p = 1$). Todos los perros con epífora se recuperaron.

En segundo lugar, en el grupo tratado con monoterapia se aprecian cambios con significación estadística entre el día 0 y el 60 en el ojo derecho ($p = 0,039$). No así en el ojo izquierdo ($p = 0,070$), apareciendo inclusive un empeoramiento de este signo.

Tabla XVI. Tabla de contingencia de perros con epífora “ausencia” o “presencia” en el ojo derecho, del día 0 al día 60

TERAPIA SECUENCIAL	Ausencia	Presencia	Total
Ausencia	3		3
Presencia	15		15
Total	18		18
MONOTERAPIA	Ausencia	Presencia	Total
Ausencia	14	8	22
Presencia	1	2	13
Total	15	10	25

Prueba McNemar: - Grupo tratado con terapia secuencial OD ($p = 1$)
 - Grupo tratado con monoterapia OD ($p = 0,039$)

Tabla XVII. Tabla de contingencia de perros con epífora “ausencia” o “presencia” en el ojo izquierdo, del día 0 al día 60

TERAPIA SECUENCIAL	Ausencia	Presencia	Total
Ausencia	7		7
Presencia	11		11
Total	18		18
MONOTERAPIA	Ausencia	Presencia	Total
Ausencia	15	7	22
Presencia	1	2	3
Total	16	9	25

Prueba McNemar: - Grupo tratado con terapia secuencial OI ($p = 1$)
 - Grupo tratado con monoterapia OI ($p = 0,070$)

RECIDIVAS

En el día 81 se repite el mismo protocolo de exploración que el día 60, el cambio del día 60 al día 81 es de nuevo inmejorable ($p = 1$) en la terapia secuencial, no produciéndose ninguna variación. Resultado que indica un efecto prolongado del tratamiento. Mientras que en monoterapia con CsA se aprecian cambios significativos en esos mismo días ($p = 0,031$ para el ojo derecho y $p = 0,016$ para el ojo izquierdo), retrocediéndose al estadio inicial de afección, día 0.

Las tablas de la XVIII a la XIX muestran los resultados obtenidos y sus estadísticos se encuentran a pié de cada una de ellas.

Tabla XVIII. Tabla de contingencia de perros con epífora “ausencia” o “presencia” en el ojo derecho, del día 60 al día 81

TERAPIA SECUENCIAL	Ausencia	Presencia	Total
Ausencia	18		18
Presencia	0		0
Total	18		18
MONOTERAPIA	Ausencia	Presencia	Total
Ausencia	15	0	15
Presencia	6	4	10
Total	21	4	25

Prueba McNemar:

- Grupo tratado con terapia secuencial OD ($p = 1$)
- Grupo tratado con monoterapia OD ($p = 0,031$)

Tabla XIX. Tabla de contingencia de perros con epífora “ausencia” o “presencia” en el ojo izquierdo, del día 60 al día 81

TERAPIA SECUENCIAL	Ausencia	Presencia	Total
Ausencia	18		18
Presencia	0		0
Total	18		18
MONOTERAPIA	Ausencia	Presencia	Total
Ausencia	16	0	16
Presencia	7	2	9
Total	23	2	25

Prueba McNemar:

- Grupo tratado con terapia secuencial OI ($p = 1$)
- Grupo tratado con monoterapia OI ($p = 0,016$)

4.6.2. NATURALEZA DE LA DESCARGA CONJUNTIVAL

Las Tablas XX y XXI ofrecen los resultados obtenidos al comparar el efecto de ambos tratamientos sobre los signos de descarga conjuntival.

Tabla XX. Número de perros con signos de descarga conjuntival “ausencia” o “mucoide” en el ojo derecho. Frecuencias observadas (N) y residuos tipificados corregidos (Res. Corr).

Día	Puntuación O.D.	CsA		Cort. + CsA	
		N	Res. Corr.	N	Res. Corr.
0	Ausencia	20	2,1	9	-2,1
	Mucoide	5	-2,1	9	2,1
60	Ausencia	24	0,2	17	-0,2
	Mucoide	1	-0,2	1	0,2
81	Ausencia	24	0,2	17	-0,2
	Mucoide	1	-0,2	1	0,2

Día 0. Chi-cuadrado (1) = 4,289 ($p = 0,038$)

Día 60. Chi-cuadrado (1) = 0,057 ($p = 0,811$)

Día 81. Chi-cuadrado (1) = 0,057 ($p = 0,811$)

Tabla XXI. Número de perros con signos de descarga conjuntival “ausencia” o “mucoide” en el ojo izquierdo.

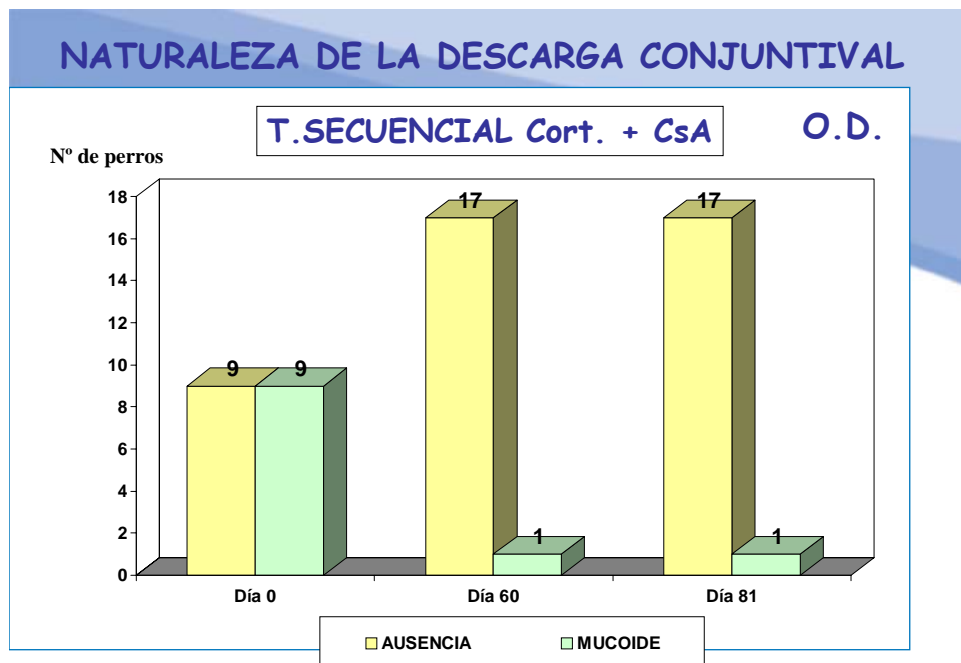
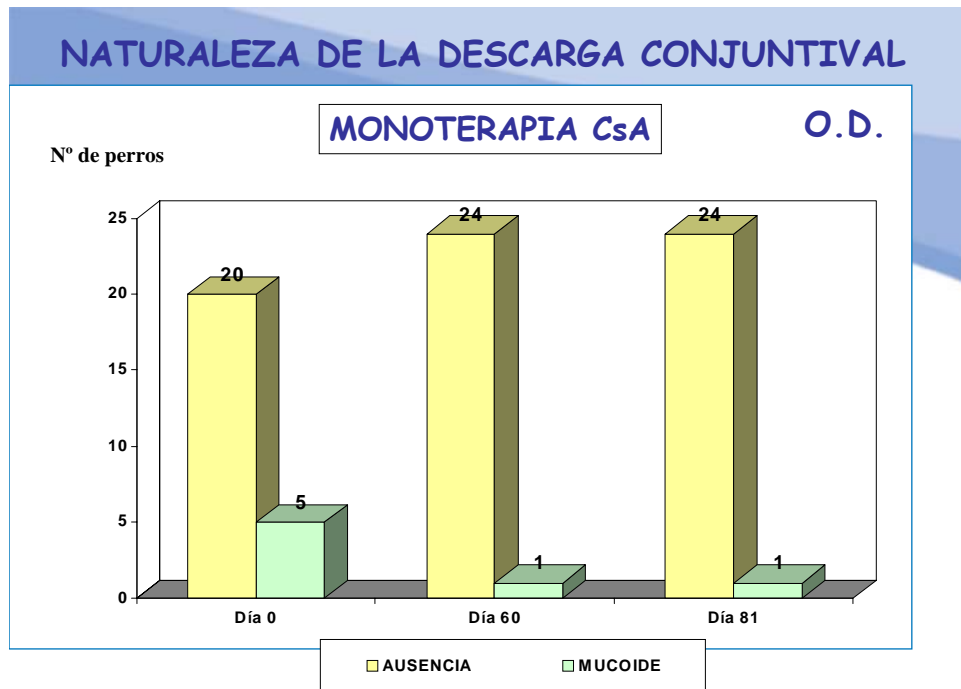
Frecuencias observadas (N) y residuos tipificados corregidos (Res. Corr).

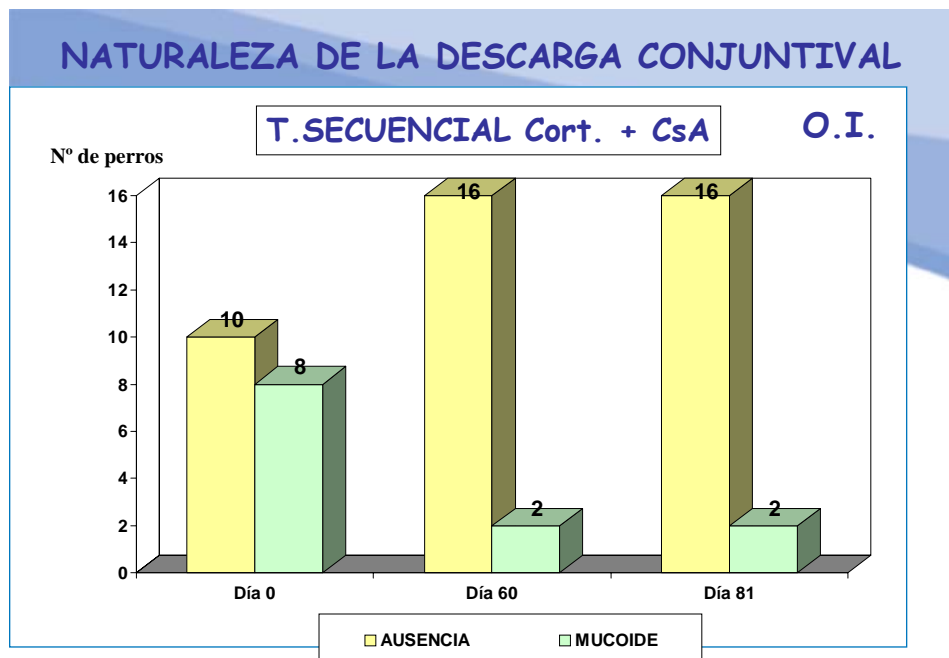
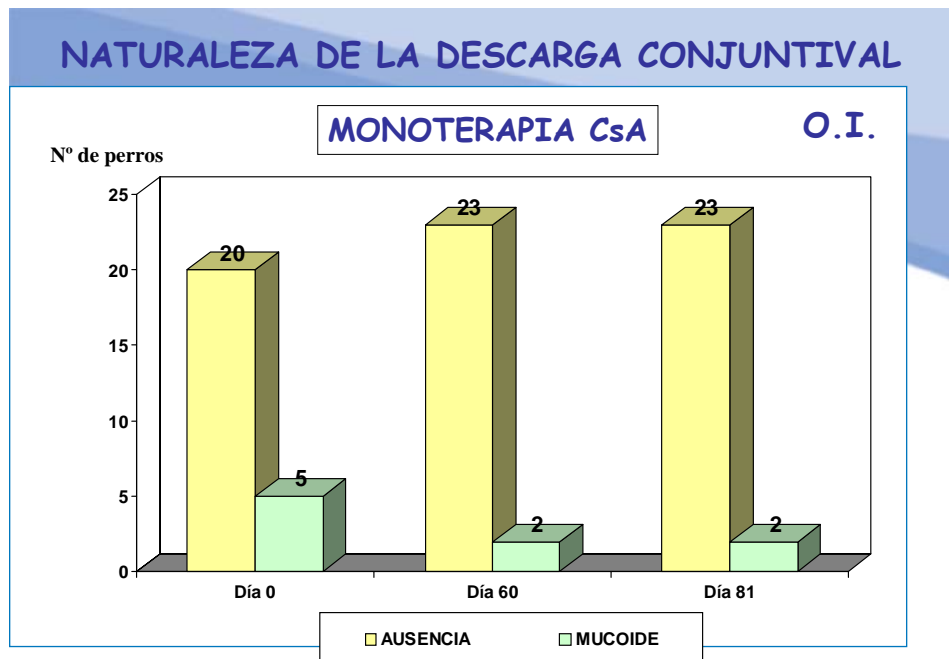
Día	Puntuación O.I.	CsA		Cort. + CsA	
		N	Res. Corr.	N	Res. Corr.
0	Ausencia	20	1,7	10	-1,7
	Mucoide	5	-1,7	8	1,7
60	Ausencia	23	0,3	16	-0,3
	Mucoide	2	-0,3	2	0,3
81	Ausencia	23	0,3	16	-0,3
	Mucoide	2	-0,3	2	0,3

Día 0. Chi-cuadrado (1) = 2,965 ($p = 0,085$)

Día 60. Chi-cuadrado (1) = 0,120 ($p = 0,729$)

Día 81. Chi-cuadrado (1) = 0,120 ($p = 0,729$)





LÍNEA BASE

En el día 0, los perros asignados al tratamiento CsA no difieren de los asignados al tratamiento Cort + CsA en el ojo izquierdo ($p = 0,085$). Por lo tanto, los grupos de ojos izquierdo asignados a los distintos tratamientos no eran equivalentes en la variable "descarga conjuntival". No así en el ojo derecho al poseer un valor con significación estadística ($p = 0,038$). Indicándonos que los ojos derecho asignados a los distintos tratamientos, al comienzo del estudio, eran equivalentes en cuanto a la presencia de la variable "descarga conjuntival".

EFFECTO DE LOS TRATAMIENTOS

En el día 60 no aparecen diferencias significativas entre los tratamientos independientemente del ojo estudiado, ojos derecho ($p = 0,811$) y ojos izquierdo ($p = 0,729$). Por lo tanto no podemos afirmar que de las dos terapias propuestas en el estudio una de ellas muestre un mayor número de recuperaciones frente a la otra.

RECIDIVAS

En el día 81 se repite el mismo protocolo de exploración que el día 60. Ninguna de las dos terapias manifiesta diferencias estadísticamente significativas. No apreciándose una mayor incidencia de recaídas en ninguno de los dos grupos tratados.

No se presentó ningún caso con descarga conjuntival purulenta en ninguno de los dos grupos objeto del estudio.

4.6.3. VOLUMEN DE LA DESCARGA CONJUNTIVAL

Las Tablas XXII y XXIII ofrecen los resultados obtenidos al comparar el efecto de ambos tratamientos sobre el volumen de la descarga conjuntival.

Tabla XXII. Evaluación del número de perros con un volumen de descarga conjuntival “ausencia”, “leve” o “marcada” en el ojo derecho.

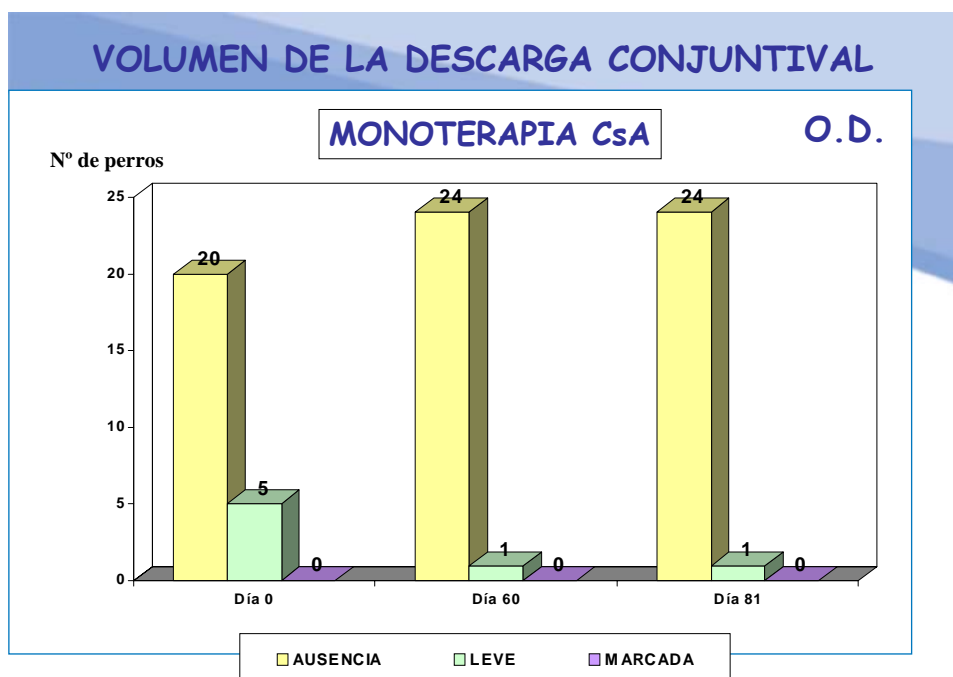
Frecuencias observadas (N) y residuos tipificados corregidos (Res. Corr.).

Día	Puntuación O.D.	CsA		Cort. + CsA	
		N	Res. Corr.	N	Res. Corr.
0	Ausencia	20	1,7	10	-1,7
	Leve	5	-1,4	7	1,4
	Marcada	0	-1,2	1	1,2
60	Ausencia	24	0,2	17	-0,2
	Leve	1	-0,2	1	0,2
	Marcada	0	0	0	0
81	Ausencia	24	0,2	17	-0,2
	Leve	1	-0,2	1	0,2
	Marcada	0	0	0	0

Día 0. Chi-cuadrado (2) = 3,623 (p = 0,163)

Día 60. Chi-cuadrado (1) = 0,057 (p = 0,811)

Día 81. Chi-cuadrado (1) = 0,057 (p = 0,811)



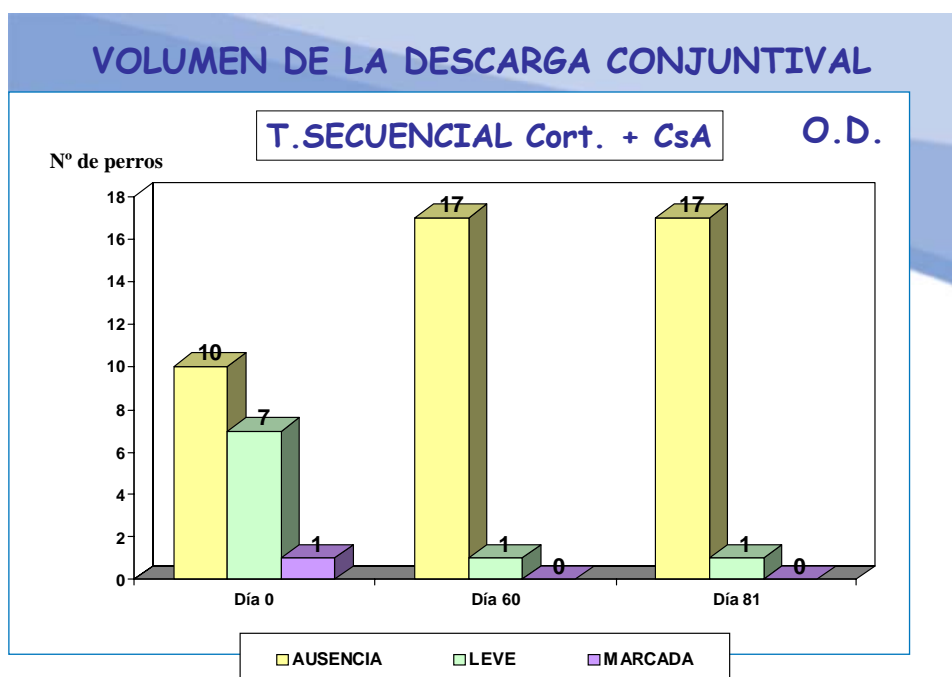


Tabla XXIII. Evaluación del número de perros con un volumen de descarga conjuntival “ausencia”, “leve” o “marcada” en el ojo izquierdo.

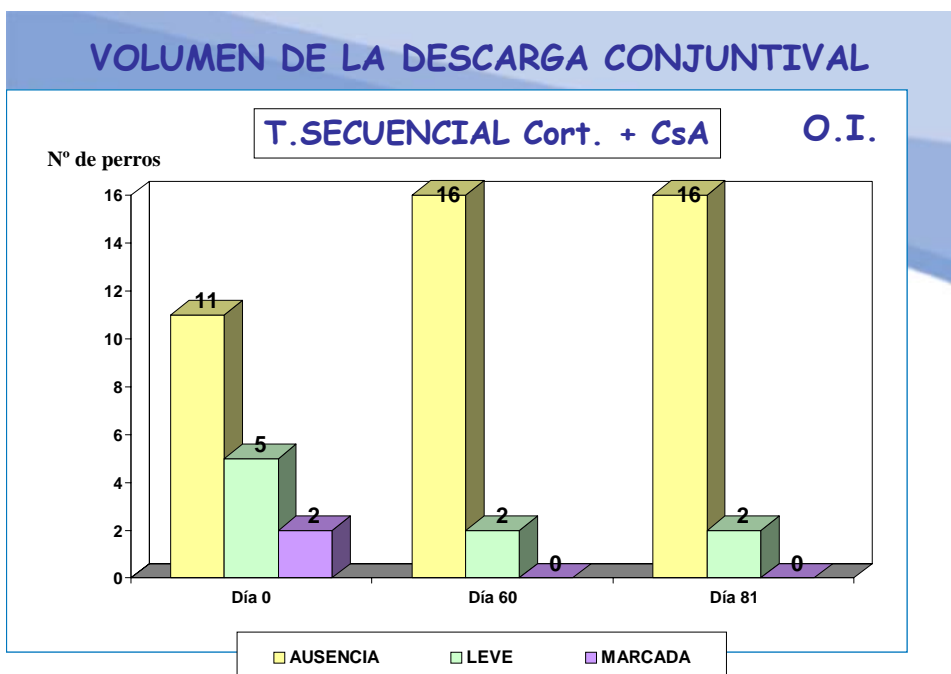
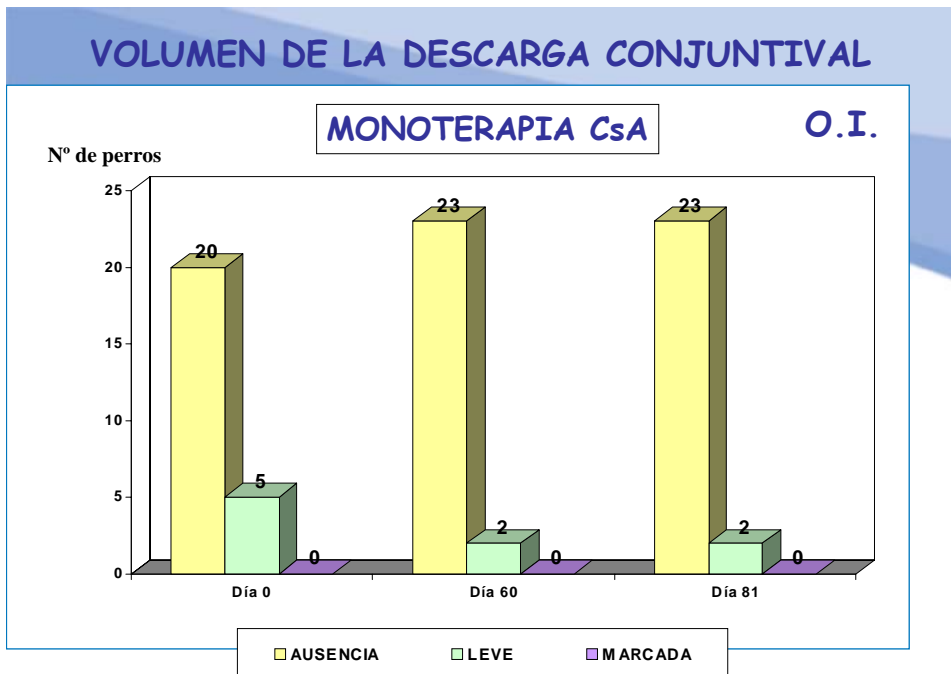
Frecuencias observadas (N) y residuos tipificados corregidos (Res. Corr).

Día	Puntuación O.I.	CsA		Cort. + CsA	
		N	Res. Corr.	N	Res. Corr.
0	Ausencia	20	1,4	11	-1,4
	Leve	5	-0,6	5	0,6
	Marcada	0	-1,7	2	1,7
60	Ausencia	23	0,3	16	-0,3
	Leve	2	-0,3	2	0,3
	Marcada	0	0	0	0
81	Ausencia	23	0,3	16	-0,3
	Leve	2	-0,3	2	0,3
	Marcada	0	0	0	0

Día 0. Chi-cuadrado (2) = 3,568 (p = 0,168)

Día 60. Chi-cuadrado (1) = 0,120 (p = 0,729)

Día 81. Chi-cuadrado (1) = 0,120 (p = 0,729)



LÍNEA BASE

En el día 0, los perros asignados al tratamiento CsA no difieren de los asignados al tratamiento Cort + CsA. Esto es así tanto en el ojo derecho ($p = 0,163$) como en el izquierdo ($p = 0,168$). Este resultado permite asumir (tal y como cabría esperar, puesto que la asignación de los perros a los tratamientos se hizo de forma aleatoria) que la asignación de los perros a los dos posibles tratamientos, al comienzo del estudio, era equivalente en cuanto a la presencia de la variable "volumen de la descarga conjuntival".

EFFECTO DE LOS TRATAMIENTOS

En el día 60 no aparecen diferencias significativas entre los tratamientos ni en el ojo derecho ($p = 0,811$) ni en el ojo izquierdo ($p = 0,729$). Por lo tanto no podemos afirmar que ninguna de las dos terapias consiga una disminución del volumen de la descarga más eficaz con respecto a la otra.

RECIDIVAS

En el día 81 se repite el mismo protocolo de exploración efectuado el día 60. Ninguna de las dos terapias manifiesta diferencias estadísticamente significativas. No apreciándose una mayor incidencia de recaídas en ninguno de los dos grupos tratados.

4.6.4. HIPEREMIA CONJUNTIVAL

Las Tablas XXIV y XXV ofrecen los resultados obtenidos al comparar el efecto de ambos tratamientos sobre la hiperemia conjuntival.

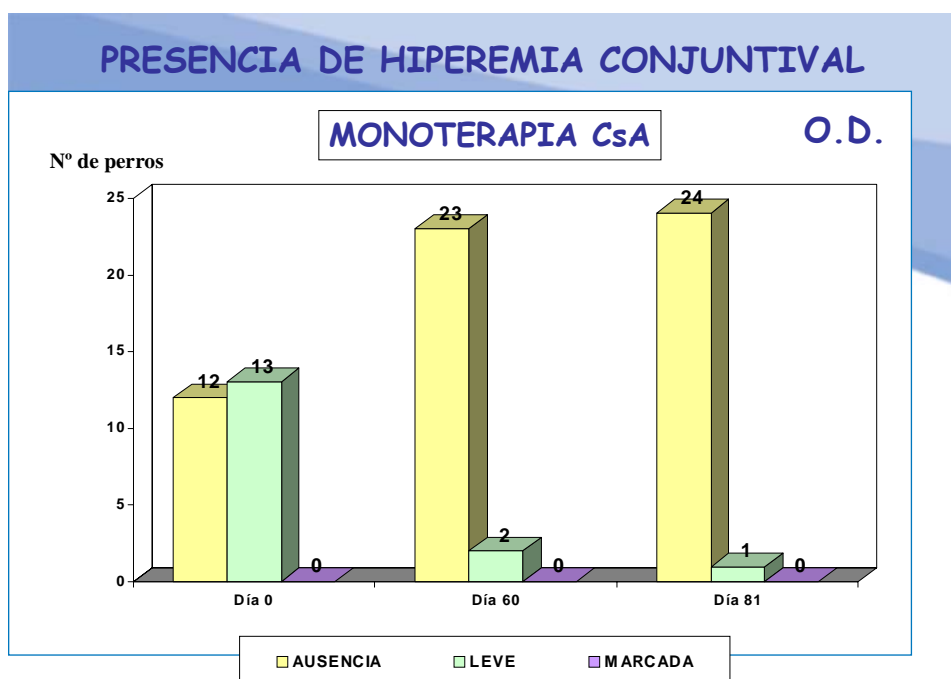
Tabla XXIV. Número de perros con signos de hiperemia conjuntival “ausencia” o “leve” en el ojo derecho. Frecuencias observadas (N) y residuos tipificados corregidos (Res. Corr).

Día	Puntuación O.D.	CsA		Cort. + CsA	
		N	Res. Corr.	N	Res. Corr.
0	Ausencia	12	0,6	7	-0,6
	Leve	13	-0,6	11	0,6
60	Ausencia	23	1,3	14	-1,3
	Leve	2	-1,3	4	1,3
81	Ausencia	24	1,4	15	-1,4
	Leve	1	-1,4	3	1,4

Día 0. Chi-cuadrado (1) = 0,352 ($p = 0,553$)

Día 60. Chi-cuadrado (1) = 1,763 ($p = 0,184$)

Día 81. Chi-cuadrado (1) = 1,990 ($p = 0,158$)



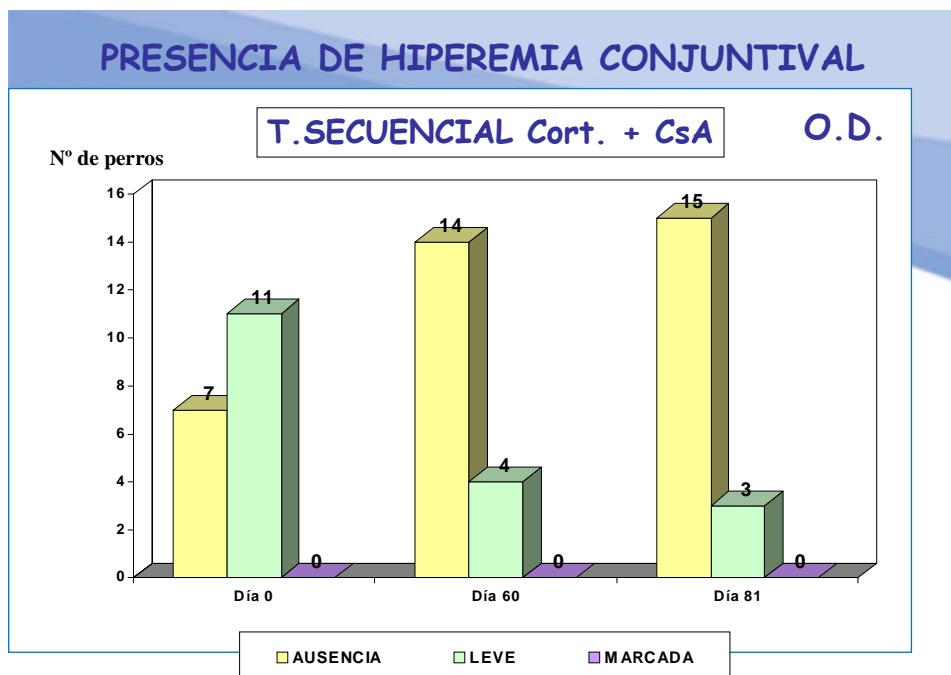


Tabla XXV. Número de perros con signos de hiperemia conjuntival “ausencia”, “leve” o “marcada” en el ojo izquierdo.

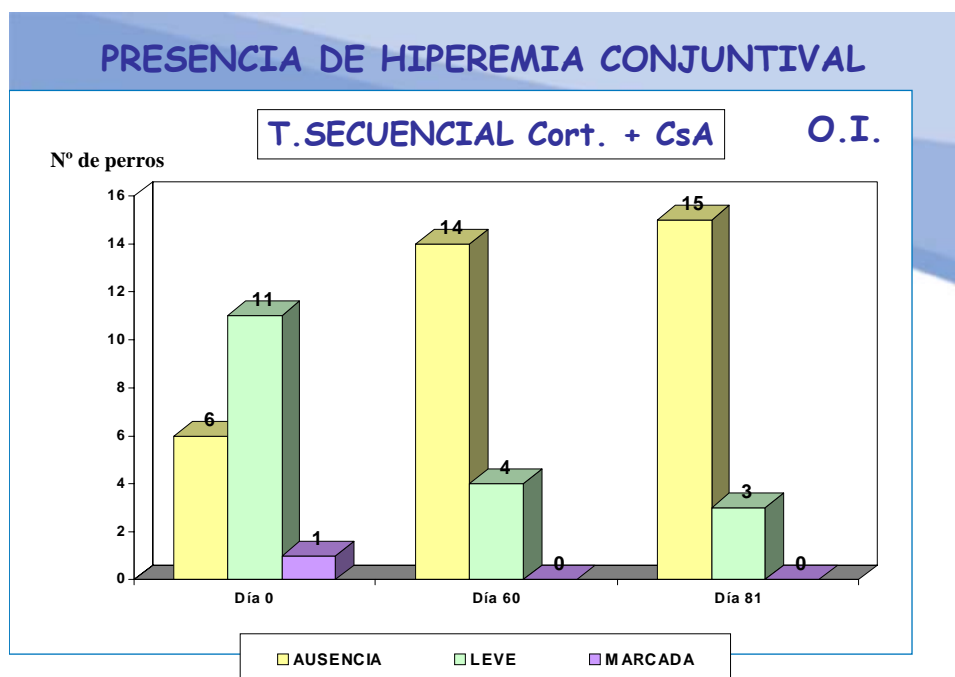
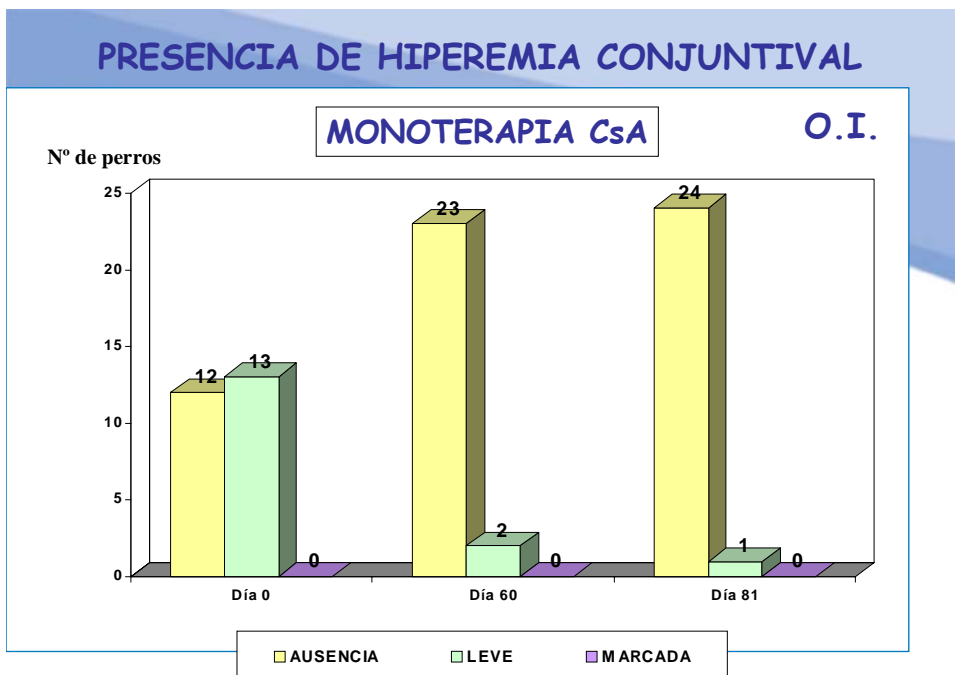
Frecuencias observadas (N) y residuos tipificados corregidos (Res. Corr).

Día	Puntuación O.I.	CsA		Cort. + CsA	
		N	Res. Corr.	N	Res. Corr.
0	Ausencia	12	1,0	6	-1,0
	Leve	13	-0,6	11	0,6
	Marcada	0	-1,2	1	1,2
60	Ausencia	23	1,3	14	-1,3
	Leve	2	-1,3	4	1,3
	Marcada	0	0	0	0
81	Ausencia	24	1,4	15	-1,4
	Leve	1	-1,4	3	1,4
	Marcada	0	0	0	0

Día 0. Chi-cuadrado (2) = 2,082 (p = 0,353)

Día 60. Chi-cuadrado (1) = 1,763 (p = 0,184)

Día 81. Chi-cuadrado (1) = 1,763 (p = 0,184)



LÍNEA BASE

En el día 0, los perros asignados al tratamiento CsA no difieren de los asignados al tratamiento Cort + CsA. Esto es así tanto en el ojo derecho ($p = 0,553$) como en el izquierdo ($p = 0,184$). Este resultado permite asumir (tal y como cabría esperar, puesto que la asignación de los perros a los tratamientos se hizo de forma aleatoria) que, al comienzo del estudio, los grupos asignados a los distintos tratamientos eran equivalentes en cuanto a la hiperemia conjuntival.

EFFECTO DE LOS TRATAMIENTOS

En el día 60 no aparecen diferencias significativas entre los tratamientos ni en el ojo derecho ($p = 0,184$) ni en el ojo izquierdo ($p = 0,184$). Por lo tanto no podemos afirmar que ninguna de las dos terapias consiga un mayor número de recuperaciones con respecto a la otra.

RECIDIVAS

En el día 81 se repite el mismo protocolo de exploración efectuado el día 60. Ninguna de las dos terapias manifiesta diferencias estadísticamente significativas. No apreciándose una mayor incidencia de recaídas en ninguno de los dos grupos tratados.

4.6.5. EXAMEN DEL TERCER PÁRPADO

Las Tablas XXVI y XXVII ofrecen los resultados obtenidos al comparar el efecto de ambos tratamientos sobre las alteraciones que acontecen en el tercer párpado.

Tabla XXVI. Número de perros con alteraciones en el tercer párpado "normal", "hiperémico" o "con presencia de folículos linfoides" en el ojo derecho.

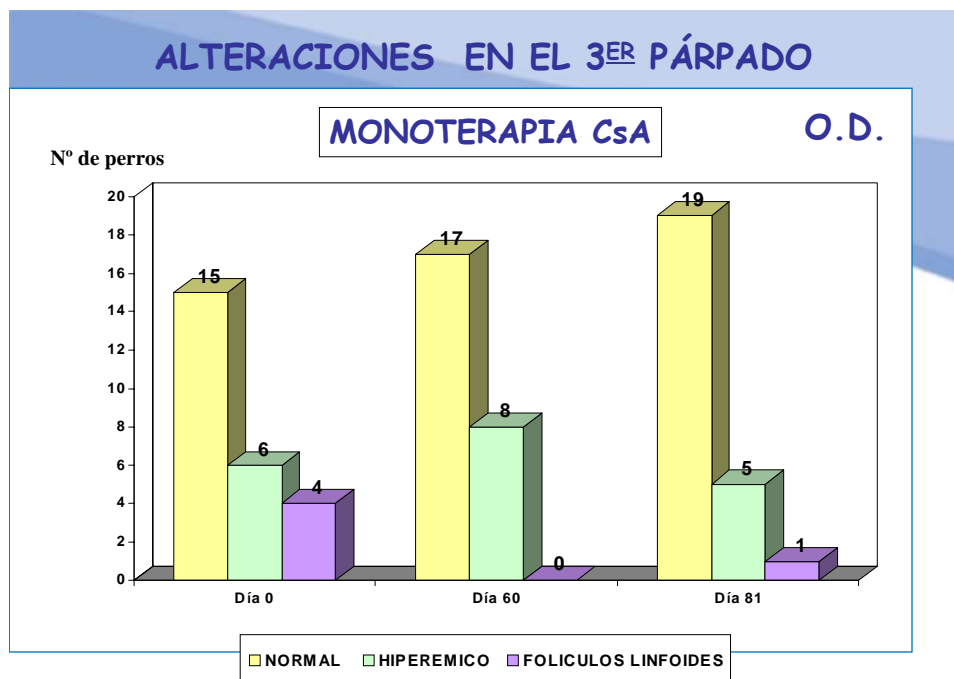
Frecuencias observadas (N) y residuos tipificados corregidos (Res. Corr).

Día	Puntuación O.D.	CsA		Cort. + CsA	
		N	Res. Corr.	N	Res. Corr.
0	Normal	15	0,7	9	-0,7
	Hiperémico	6	-1,4	8	1,4
	Folículos linfoides	4	1,1	1	-1,1
60	Normal	17	-0,7	14	0,7
	Hiperémico	8	0,7	4	-0,7
	Folículos linfoides	0	0	0	0
81	Normal	19	-0,6	15	0,6
	Hiperémico	5	0,3	3	-0,3
	Folículos linfoides	1	0,9	0	-0,9

Día 0. Chi-cuadrado (2) = 2,513 (p = 0,285)

Día 60. Chi-cuadrado (1) = 0,497 (p = 0,481)

Día 81. Chi-cuadrado (2) = 0,854 (p = 0,653)



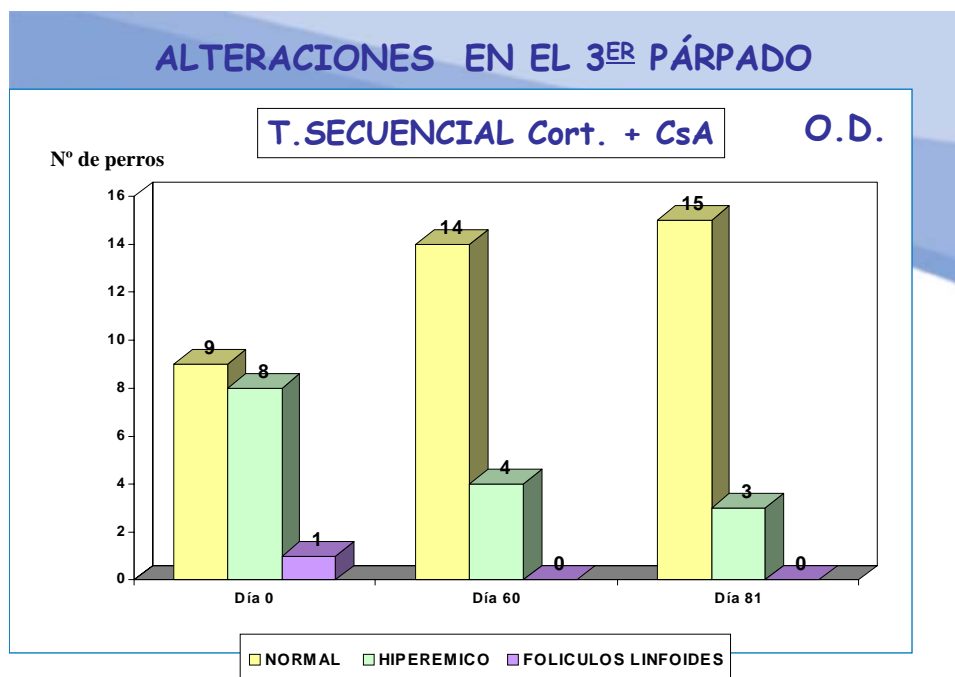


Tabla XXVII. Número de perros con alteraciones en el tercer párpado “normal”, “hiperémico” o “con presencia de folículos linfoides ” en el ojo izquierdo.

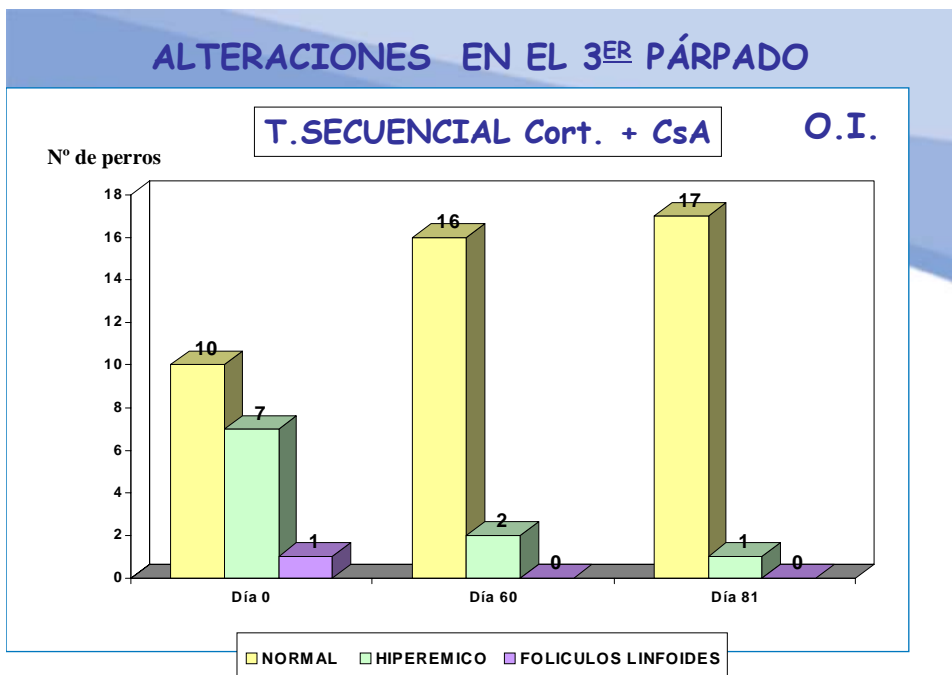
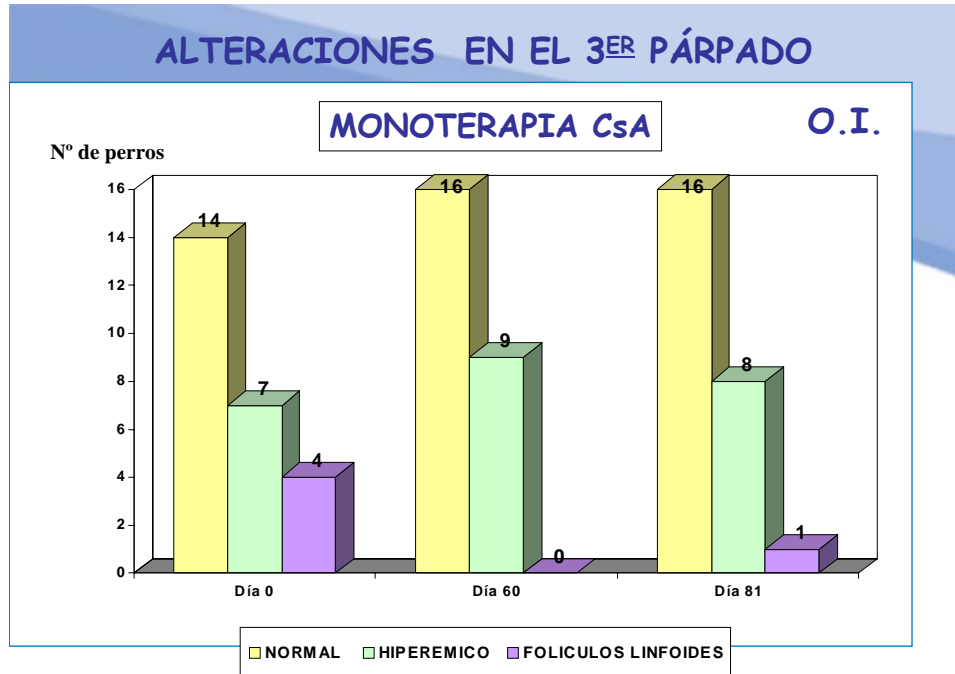
Frecuencias observadas (N) y residuos tipificados corregidos (Res. Corr).

Día	Puntuación O.I.	CsA		Cort. + CsA	
		N	Res. Corr.	N	Res. Corr.
0	Normal	14	0	10	0
	Hiperémico	7	-0,8	7	0,8
	Folículos linfoides	4	1,1	1	-1,1
60	Normal	16	-1,8	16	1,8
	Hiperémico	9	1,8	2	-1,8
	Folículos linfoides	0	0	0	0
81	Normal	16	-2,3	17	2,3
	Hiperémico	8	2,1	1	-2,1
	Folículos linfoides	1	0,9	0	-0,9

Día 0. Chi-cuadrado (2) = 1,363 (p = 0,506)

Día 60. Chi-cuadrado (1) = 3,405 (p = 0,065)

Día 81. Chi-cuadrado (2) = 5,480 ($p = 0,065$)



LÍNEA BASE

En el día 0, los perros asignados al tratamiento CsA no difieren de los asignados al tratamiento Cort + CsA. Esto es así tanto en el ojo derecho ($p = 0,285$) como en el izquierdo ($p = 0,506$). Este resultado permite asumir (tal y como cabría esperar, puesto que la asignación de los perros a los tratamientos se hizo de forma aleatoria) que, al comienzo del estudio, los grupos asignados a los distintos tratamientos eran equivalentes en cuanto a la presencia de alteraciones en el tercer párpado.

EFFECTO DE LOS TRATAMIENTOS

En el día 60 no aparecen diferencias significativas entre los tratamientos ni en el ojo derecho ($p = 0,481$) ni en el ojo izquierdo ($p = 0,065$). Por lo tanto no podemos afirmar que ninguna de las dos terapias consiga un mayor número de recuperaciones con respecto a la otra.

RECIDIVAS

En el día 81 se repite el mismo protocolo de exploración efectuado el día 60. Ninguna de las dos terapias manifiesta diferencias estadísticamente significativas. No apreciándose una mayor incidencia de recaídas en ninguno de los dos grupos tratados.

4.6.6. DEGENERACIÓN CORNEAL

Las Tablas XXVIII y XXIX ofrecen los resultados obtenidos al comparar el efecto de ambos tratamientos sobre la degeneración corneal.

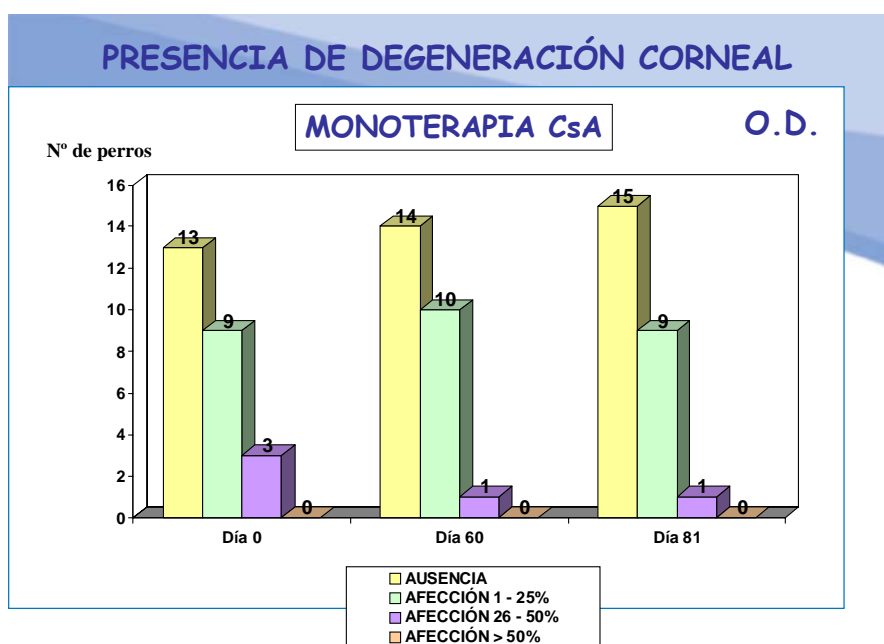
Tabla XXVIII. Número de perros con degeneración corneal “ausente”, “afección entre el 1 al 25% de la córnea”, “afección entre el 26 al 50% de la córnea” o “afección mayor del 50% de la córnea” del ojo derecho. Frecuencias observadas (N) y residuos tipificados corregidos (Res. Corr).

Día	Puntuación O.D.	CsA		Cort. + CsA	
		N	Res. Corr.	N	Res. Corr.
0	Ausencia	13	-2,5	16	2,5
	Afección 1-25%	9	1,8	2	-1,8
	Afección 26-50%	3	1,5	0	-1,5
	Afección >50%	0	0	0	0
60	Ausencia	14	-2,8	17	2,8
	Afección 1-25%	10	2,6	1	-2,6
	Afección 26-50%	1	0,9	0	-0,9
	Afección >50%	0	0	0	0
81	Ausencia	15	-3,1	18	3,1
	Afección 1-25%	9	2,9	0	-2,9
	Afección 26-50%	1	0,9	0	-0,9
	Afección >50%	0	0	0	0

Día 0. Chi-cuadrado (2) = 6,806 ($p = 0,033$)

Día 60. Chi-cuadrado (2) = 7,719 ($p = 0,021$)

Día 81. Chi-cuadrado (2) = 9,382 ($p = 0,009$)



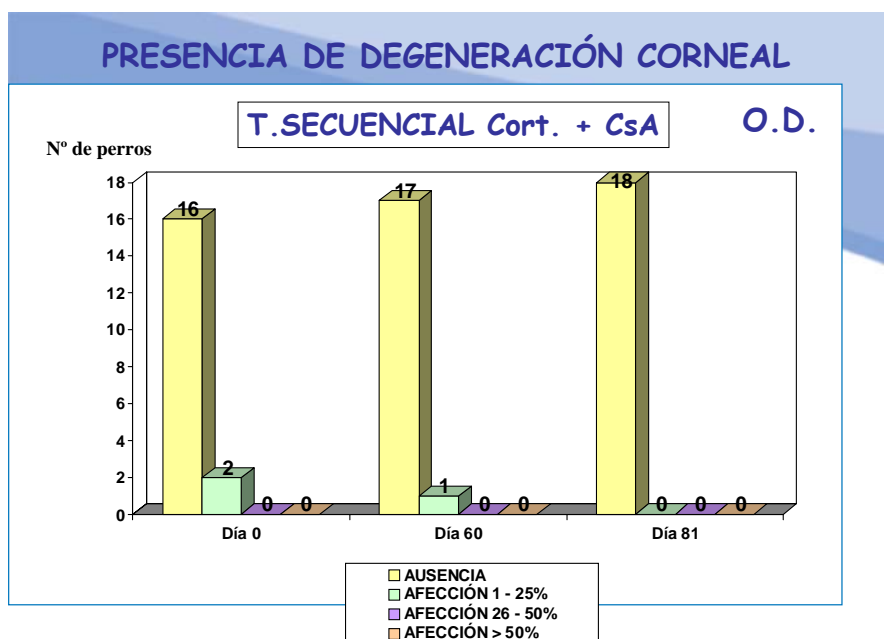


Tabla XXIX. Número de perros con degeneración corneal “ausente”, “afección entre el 1 al 25% de la córnea”, “afección entre el 26 al 50% de la córnea” o “afección mayor del 50% de la córnea” del ojo izquierdo.

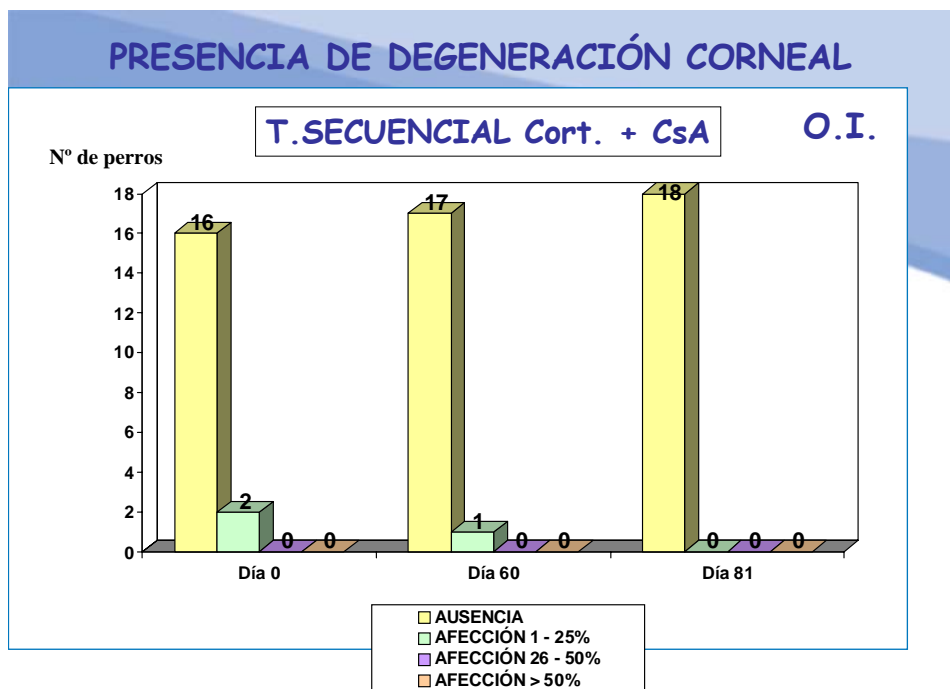
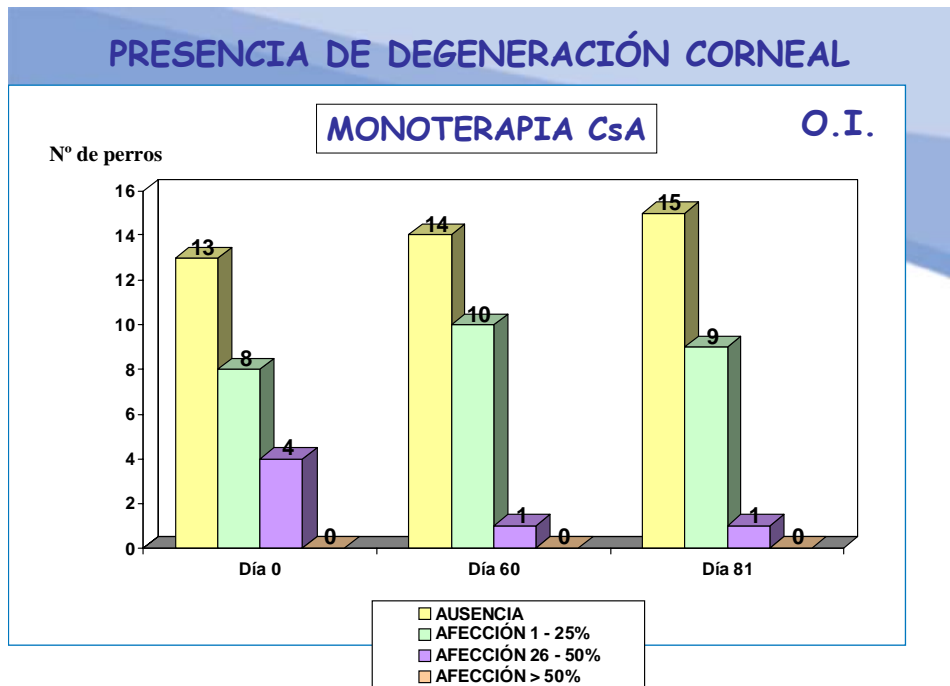
Frecuencias observadas (N) y residuos tipificados corregidos (Res. Corr).

Día	Puntuación O.I.	CsA		Cort. + CsA	
		N	Res. Corr.	N	Res. Corr.
0	Ausencia	13	-2,5	16	2,5
	Afección 1-25%	8	1,6	2	-1,6
	Afección 26-50%	4	1,8	0	-1,8
	Afección >50%	0	0	0	0
60	Ausencia	14	-2,8	17	2,8
	Afección 1-25%	10	2,6	1	-2,6
	Afección 26-50%	1	0,9	0	-0,9
	Afección >50%	0	0	0	0
81	Ausencia	15	-3,1	18	3,1
	Afección 1-25%	9	2,9	0	-2,9
	Afección 26-50%	1	0,9	0	-0,9
	Afección >50%	0	0	0	0

Día 0. Chi-cuadrado (2) = 6,955 ($p = 0,031$)

Día 60. Chi-cuadrado (2) = 7,719 ($p = 0,021$)

Día 81. Chi-cuadrado (2) = 9,382 ($p = 0,009$)



LÍNEA BASE

En el día 0, los perros asignados al tratamiento CsA si difieren de los asignados al tratamiento Cort + CsA. Esto es así tanto en el ojo derecho ($p = 0,033$) como en el izquierdo ($p = 0,031$). Este resultado nos permite afirmar que los grupos asignados a los distintos tratamientos no eran equivalentes en cuanto a la variable "degeneración corneal".

EFEECTO DE LOS TRATAMIENTOS

En el día 60 empiezan a aparecer diferencias significativas entre los tratamientos. En el ojo derecho, los residuos corregidos muestran un claro desplazamiento de casos hacia la categoría "Ausencia" en el grupo sometido a terapia secuencial Cort + CsA (Res. Corr. = $2,8 > 1,96$). Este desplazamiento de casos no se da en el grupo sometido a monoterapia con CsA. La diferencia entre las dos terapias alcanza la significación estadística ($p = 0,021$). Además, en el ojo izquierdo no sólo se produce ese mismo desplazamiento de casos hacia la categoría "Ausencia" (Res. Corr. = $2,8 > 1,96$) sino que la diferencia entre ambas terapias es también significativa ($p = 0,021$). Comparada con la monoterapia de CsA, la terapia secuencial consigue un número de recuperaciones significativamente más alto en la variable "degeneración corneal".

No obstante dado que la línea base (día 0) no es la misma en ambos grupos hemos comparado la evolución de los mismos a lo largo de tres mediciones (día 0, día 60 y día 81). Para ello hemos utilizado la prueba de homogeneidad marginal³⁶.

Las tablas de la XXX a la XXXI muestran los resultados obtenidos y la tabla XXXIV los estadísticos y su significación.

El prime lugar, en el grupo tratado con terapia secuencial, el cambio entre el día 0 y el día 60 no es estadísticamente significativo ($p = 0,317$ para ambos ojos).

En segundo lugar, en el grupo tratado con monoterapia de CsA no se aprecian cambios significativos entre el día 0 y el 60. ($p = 0,083$ para el ojo derecho y $p = 0,064$ para el ojo izquierdo).

Tabla XXX. Tabla de contingencia de perros con degeneración corneal “ausente”, “con afección entre el 1 al 25% de la córnea”, “afección entre el 26 al 50% de la córnea” o “afección mayor del 50% de la córnea” en el ojo derecho, del día 0 (eje de abscisas) al día 60 (eje de ordenadas)

T. SECUENCIAL	Ausencia	Afección 1-25%	Afección 26-50%	Total
Ausencia	16	0		16
Afección 1-25%	1	1		2
Afección 26-50%	0	0		0
Total	17	1		18
MONOTERAPIA	Ausencia	Afección 1-25%	Afección 26-50%	Total
Ausencia	13	0	0	13
Afección 1-25%	1	8	0	9
Afección 26-50%	0	2	1	3
Total	14	10	1	25

Tabla XXXI. Tabla de contingencia de perros con degeneración corneal “ausente”, “con afección entre el 1 al 25% de la córnea”, “afección entre el 26 al 50% de la córnea” o “afección mayor del 50% de la córnea” en el ojo izquierdo, del día 0 (eje de abscisas) al día 60 (eje de ordenadas)

T. SECUENCIAL	Ausencia	Afección 1-25%	Afección 26-50%	Total
Ausencia	16	0		16
Afección 1-25%	1	1		2
Afección 26-50%	0	0		0
Total	17	1		18
MONOTERAPIA	Ausencia	Afección 1-25%	Afección 26-50%	Total
Ausencia	13	0	0	13
Afección 1-25%	1	7	0	8
Afección 26-50%	0	3	1	4
Total	14	10	1	25

RECIDIVAS

Las tablas de la XXXII a la XXXIII muestran los resultados obtenidos y la tabla XXXIV los estadísticos y su significación.

En el día 81 se repite el mismo protocolo de exploración efectuado el día 60. Los datos aportados por la terapia secuencial del día 81 frente al día 60 no son significativos ($p = 1$). Del mismo modo, en la monoterapia no se aprecian cambios significativos en ninguno de los dos ojos ($p = 0,317$ para ambos ojos) en ese mismo periodo de tiempo.

Tabla XXXII. Tabla de contingencia de perros con degeneración corneal “ausente”, “con afección entre el 1 al 25% de la córnea”, “afección entre el 26 al 50% de la córnea” o “afección mayor del 50% de la córnea” en el ojo derecho, del día 60 (eje de abscisas) al día 81 (eje de ordenadas)

T. SECUENCIAL	Ausencia	Afección 1-25%	Afección 26-50%	Total
Ausencia	17			17
Afección 1-25%	1			1
Afección 26-50%	0			0
Total	18			18
MONOTERAPIA	Ausencia	Afección 1-25%	Afección 26-50%	Total
Ausencia	14	0	0	14
Afección 1-25%	1	9	0	10
Afección 26-50%	0	0	1	1
Total	15	9	1	25

Tabla XXXIII. Tabla de contingencia de perros con degeneración corneal “ausente”, “con afección entre el 1 al 25% de la córnea”, “afección entre el 26 al 50% de la córnea” o “afección mayor del 50% de la córnea” en el ojo izquierdo, del día 60 (eje de abscisas) al día 81 (eje de ordenadas)

T. SECUENCIAL	Ausencia	Afección 1-25%	Afección 26-50%	Total
Ausencia	17			17
Afección 1-25%	1			1
Afección 26-50%	0			0
Total	18			18
MONOTERAPIA	Ausencia	Afección 1-25%	Afección 26-50%	Total
Ausencia	14	0	0	14
Afección 1-25%	1	9	0	10
Afección 26-50%	0	0	1	1
Total	15	9	1	25

Tabla XXXIV. Tabla de homogeneidad marginal para el signo de degeneración corneal

	OJO DERECHO		OJO IZQUIERDO	
TERAPIA SECUENCIAL	Día 0-día 60	Día 60-día 81	Día 0-día 60	Día 60-día 81
Estadísticos de HM observado	-1,000	0,000	-1,000	0,000
Valor "p"	0,317	1	0,317	1
MONOTERAPIA	Día 0-día 60	Día 60-día 81	Día 0-día 60	Día 60-día 81
Estadísticos de HM observado	5,000	1,000	7,000	1,000
Valor "p"	0,083	0,317	0,064	0,317

Estos resultados combinados con los de la prueba Chi-Cuadrado permiten afirmar: ni en el grupo tratado con monoterapia ni el grupo tratado con terapia secuencial, existen cambios significativos el día 0 y el día 60, ni entre el 60 y el 81. (ver tablas). Sin embargo la ausencia de efecto en el grupo sometido a terapia secuencial no es valorable porque la inmensa mayoría de los perros, 16 de 18 perros, están en la categoría ausencia. Sin embargo en el grupo tratado con monoterapia de CsA, a pesar de existir suficientes perros en categoría ausencia para valorar el efecto del tratamiento, no es posible la valoración significativa para el signo de degeneración corneal.

4.6.7. PRUEBA DE SCHIRMER

Para evaluar el efecto de las dos terapias sobre la evolución de las puntuaciones en la Prueba de Schirmer, se ha utilizado un ANOVA de dos factores: un factor intersujetos (el tipo de terapia, con dos niveles: terapia secuencial y monoterapia) y un factor intrasujetos (el momento de la medición: con tres niveles: día 0, día 60 y día 81). Se trata por tanto, de un modelo factorial mixto $2 \times 3^{14, 36}$.

Las tablas XXXV y XXXVI muestran las medias y desviaciones típicas obtenidas en cada combinación de niveles con el ojo derecho e izquierdo, respectivamente.

Tabla XXXV. Prueba de Schirmer, ojo derecho: medias, desviaciones típicas y tamaños muestrales de cada combinación de niveles

	Tratamiento	Media	Desv. típ.	N
Schirmer derecho día 0	Secuencial	20,28	4,933	18
	Monoterapia	18,80	3,830	25
	Total	19,42	4,333	43
Schirmer derecho día 60	Secuencial	22,33	5,434	18
	Monoterapia	24,44	5,538	25
	Total	23,56	5,530	43
Schirmer derecho día 81	Secuencial	22,89	4,957	18
	Monoterapia	20,92	4,349	25
	Total	21,74	4,660	43

Tabla XXXVI. Prueba de Schirmer, ojo izquierdo: medias, desviaciones típicas y tamaños muestrales de cada combinación de niveles

	Tratamiento	Media	Desv. típ.	N
Schirmer izquierdo día 0	Secuencial	18,94	4,007	18
	Monoterapia	18,60	3,342	25
	Total	18,74	3,593	43
Schirmer izquierdo día 60	Secuencial	22,33	6,553	18
	Monoterapia	24,52	6,378	25
	Total	23,60	6,467	43
Schirmer izquierdo día 81	Secuencial	22,83	5,205	18
	Monoterapia	20,44	3,938	25
	Total	21,44	4,610	43

La tabla XXXVII muestra los resultados del ANOVA con el **ojo derecho**. Puesto que en el modelo de ANOVA utilizado existen efectos ínter sujetos e intra sujetos ha sido necesario contrastar los supuestos de homogeneidad de varianzas y de esfericidad. Por un lado, se puede asumir que el supuesto de homogeneidad de varianzas se cumple ($F = 0,907$, $p =$

0,488). Por otro, no se puede asumir que se cumpla el supuesto de esfericidad (W de Mauchly = 0,847, $p = 0,036$). Por tanto, para evaluar la significación de los efectos intra sujetos se ha aplicado la corrección de Greenhouse-Geisser^{14, 36}.

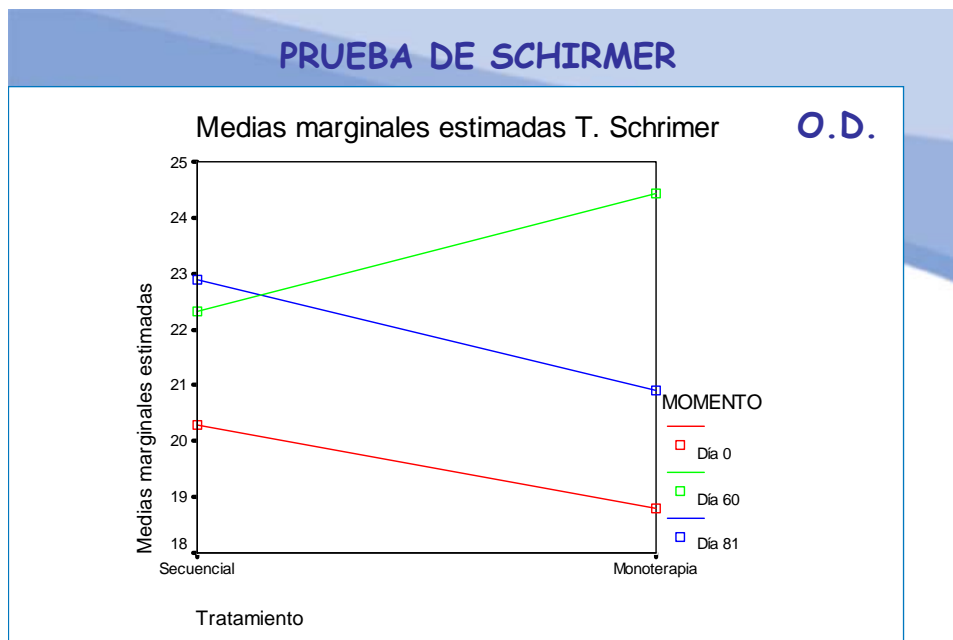
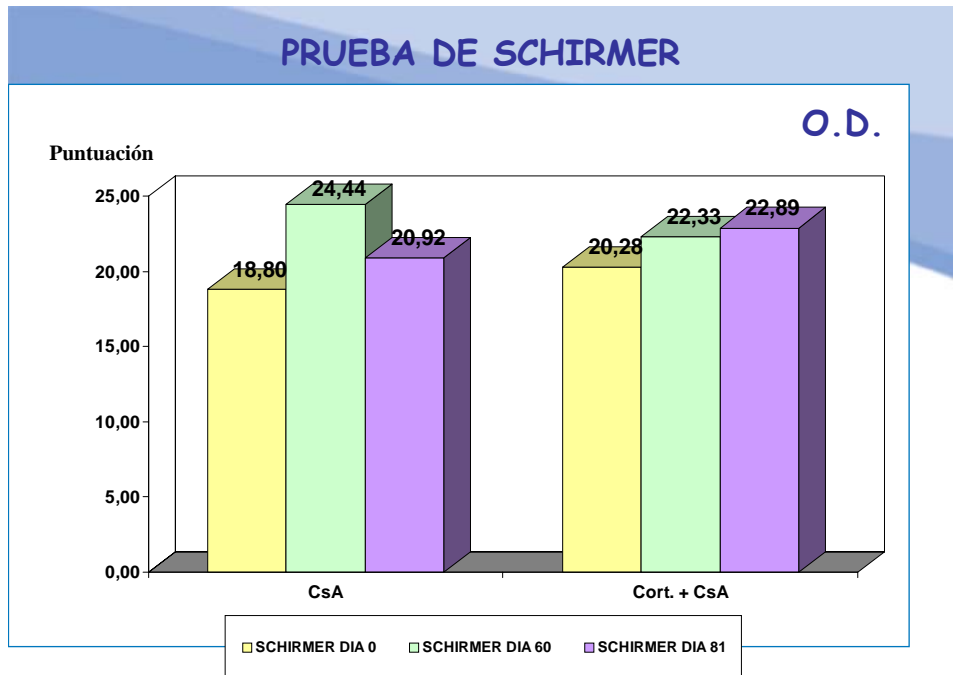
Tabla XXXVII. Prueba de Schirmer, ojo derecho: tabla resumen del ANOVA. Los grados de libertad de los efectos MOMENTO Y MOMENTO*TRATAMIENTO están ajustados mediante la corrección de Greenhouse-Geisser

Fuente	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Significación
MOMENTO	315,324	1,735	181,718	12,234	0,000
MOMENTO * TRATAM	103,603	1,735	59,706	4,020	0,027
Error (MOMENTO)	1056,769	71,145	14,854		
TRATAMIENTO	6,264	1,000	6,264	0,141	0,709
Error (TRATAMIENTO)	1818,620	41	44,357		

Los resultados de la tabla indican, en primer lugar, que existe efecto de la variable MOMENTO ($p < 0,001$). Esto significa que los promedios obtenidos en la Prueba de Schirmer en los días 0, 60 y 81 no son iguales. Al efectuar comparaciones por pares entre estos promedios se ha encontrado que los promedios de los días 60 y 81 son significativamente mayores que el promedio del día 0 ($p < 0,001$ y $p = 0,020$, respectivamente), y que el promedio del día 60 es mayor que el del día 81, si bien esta diferencia no alcanza la significación estadística ($p = 0,063$).

En segundo lugar, el efecto de los tratamientos no es significativo ($p = 0,709$), por lo que la puntuación media obtenida por el grupo sometido a terapia secuencial no parece que sea distinta de la puntuación media obtenida por el grupo sometido a monoterapia.

Por último, el efecto de la interacción entre el tipo de terapia y el momento de la medición también es significativo ($p = 0,027$) (ver tabla XXXVII). En el grupo sometido a monoterapia, el promedio del día 60 es significativamente mayor que el de los días 0 y 81 ($p < 0,001$ en ambos casos); pero los promedios de los días 0 y 81 no difieren significativamente ($p = 0,164$). En el grupo sometido a terapia secuencial, los promedios de los días 60 y 81 son ligeramente más altos que el del día 0, pero las diferencias no son significativas en ningún caso ($p > 0,13$ en todos los casos).



La tabla XXXVIII muestra los resultados del ANOVA con el **ojo izquierdo**. De nuevo, puesto que en el modelo de ANOVA utilizado existen efectos ínter sujetos e intra sujetos, ha sido necesario contrastar los supuestos de homogeneidad de varianzas y de esfericidad. Por un lado, se puede asumir que el supuesto de homogeneidad de varianzas se cumple ($F = 0,584$, $p = 0,743$). Por otro, no se puede asumir que se cumpla el supuesto de esfericidad (W de Mauchly = $0,759$, $p = 0,004$). Por tanto, para evaluar la significación de los efectos intra sujetos se ha aplicado la corrección de Greenhouse-Geisser^{14,16}.

Tabla XXXVIII. Prueba de Schirmer, ojo izquierdo: tabla resumen del ANOVA. Los grados de libertad de los efectos MOMENTO Y MOMENTO*TRATAMIENTO están ajustados mediante la corrección de Greenhouse-Geisser

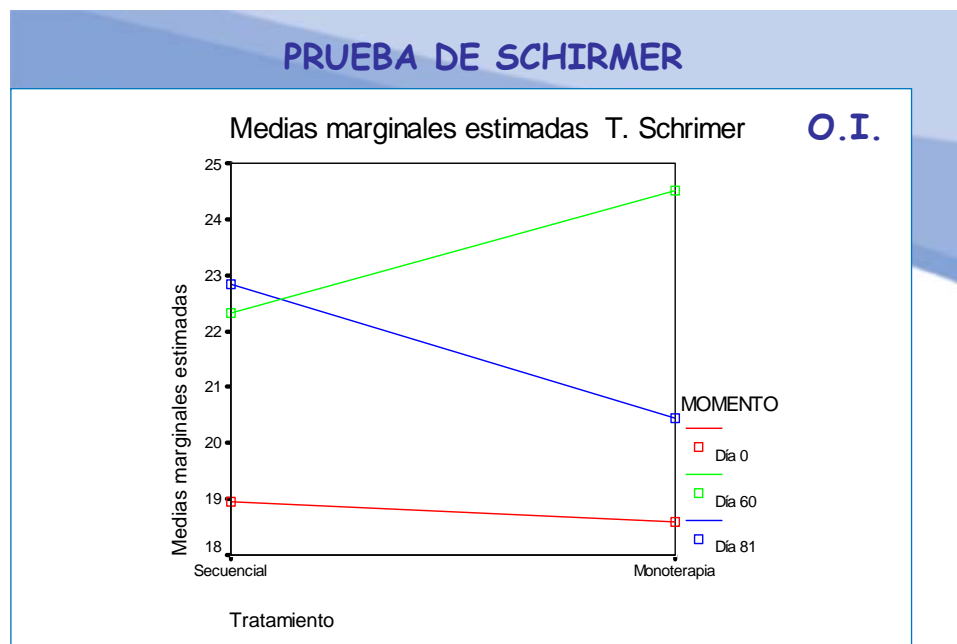
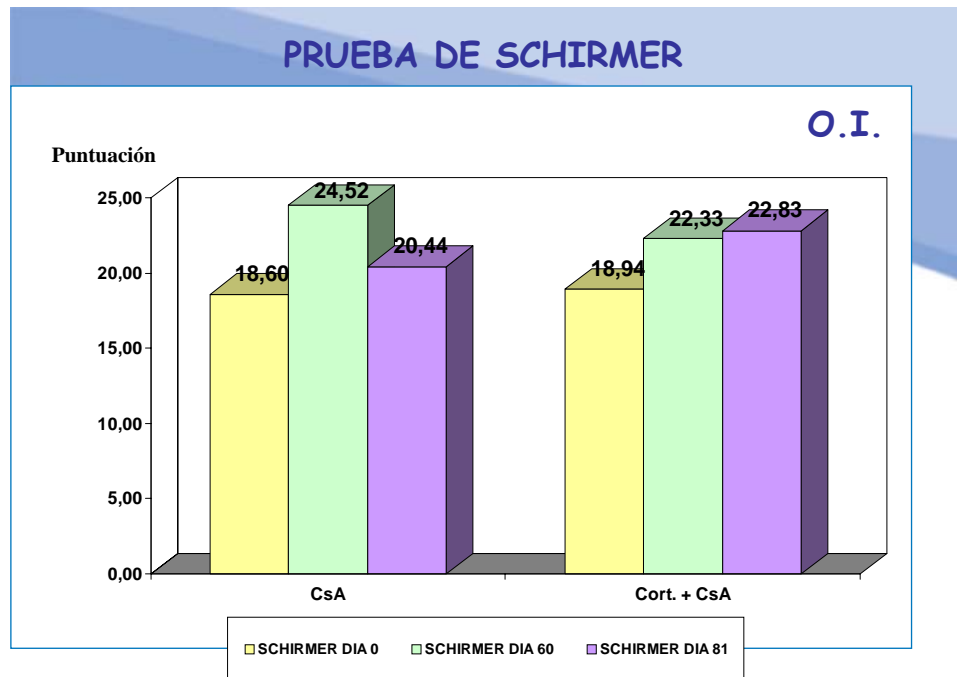
Fuente	Suma de cuadrados	Gl	Media cuadrática	F	Significación
MOMENTO	461,484	1,612	286,308	18,589	0,000
MOMENTO * TRATAM	110,166	1,612	68,348	4,438	0,022
Error(MOMENTO)	1017,865	66,086	15,402		
TRATAM	1,060	1,000	1,060	0,021	0,885
Error	2061,979	41	50,292		

Los resultados de la tabla indican, en primer lugar, que el efecto de la variable MOMENTO es significativo ($p < 0,001$). Por tanto, los promedios obtenidos en la Prueba de Schirmer en los días 0, 60 y 81 no son iguales. Al efectuar comparaciones por pares entre estos promedios se ha encontrado que el promedio del día 60 es significativamente mayor que el de los días 0 y 81 ($p < 0,001$ en ambos casos), y que el promedio del día 81 es mayor que el del día 0 ($p = 0,023$).

En segundo lugar, el efecto de los tratamientos no es significativo ($p = 0,885$), por lo que la puntuación media obtenida por el grupo sometido a terapia secuencial no parece que sea distinta de la puntuación media obtenida por el grupo sometido a monoterapia.

Por último, el efecto de la interacción entre el tipo de terapia y el momento de la medición también es significativo ($p = 0,022$) (ver tabla XXXVIII). En el grupo sometido a monoterapia, el promedio del día 60 es significativamente mayor que el de los días 0 y 81 ($p < 0,001$ en ambos casos); pero los promedios de los días 0 y 81 no difieren significativamente ($p = 0,148$). En el grupo sometido a terapia secuencial, se produce un

incremento entre el día 0 y el 60 (aunque no alcanza la significación estadística: $p = 0,068$), y un nuevo incremento en el día 81 que si es significativamente más alto que el valor del día 0 ($p = 0,002$), pero no más que el del día 60 ($p = 1,000$).



Valorados en conjunto, los resultados de la Prueba de Schirmer permiten concluir, que mientras el grupo sometido a monoterapia con CsA tiende a mostrar mejores resultados en la medición efectuada el día 60 que en las efectuadas los días 0 y 81 (esta pauta es evidente en ambos ojos), el grupo sometido a terapia secuencial tiende a mostrar mejores resultados en las mediciones efectuadas los días 60 y 81 que en la efectuada el día 0 (esta pauta es más evidente en el ojo izquierdo que en el derecho). En ambos tratamientos la CsA ocasiona un incremento de la secreción lagrimal, aunque los resultados obtenidos se han de valorar con cautela debido a la sensibilidad de la Prueba de Schirmer en función del tratamiento farmacológico efectuado y la diferencia en el tiempo entre dicho tratamiento y la hora de medición.

4.6.8. FUNCIÓN VISUAL

Las Tablas XXXIX y XL ofrecen los resultados obtenidos al comparar el efecto de ambos tratamientos sobre la presencia o ausencia de la función visual.

Tabla XXXIX. Número de perros con alteración de la función visual “ausencia” o “presencia” en el ojo derecho.

Frecuencias observadas (N) y residuos tipificados corregidos (Res. Corr.).

Día	Puntuación O.D.	CsA		Cort. + CsA	
		N	Res. Corr.	N	Res. Corr.
0	Ausencia	1	2,9	0	-2,9
	Presencia	24	-2,9	18	2,9
60	Ausencia	0	0	0	0
	Presencia	25	0	18	0
81	Ausencia	0	0	0	0
	Presencia	25	0	18	0

Día 0. Chi-cuadrado (1) = 0,737 ($p = 0,391$)

Día 60. Chi-cuadrado (1) = 0 ($p = 1$)

Día 81. Chi-cuadrado (1) = 0 ($p = 1$)

Tabla XL. Número de perros con alteración de la función visual “ausencia” o “presencia” en el ojo izquierdo. Frecuencias observadas (N) y residuos tipificados corregidos (Res. Corr).

Día	Puntuación O.I.	CsA		Cort. + CsA	
		N	Res. Corr.	N	Res. Corr.
0	Ausencia	1	0,9	0	-0,9
	Presencia	24	-0,9	18	0,9
60	Ausencia	0	0	0	0
	Presencia	25	0	18	0
81	Ausencia	0	0	0	0
	Presencia	25	0	18	0

Día 0. Chi-cuadrado (1) = 0,737 ($p = 0,391$)

Día 60. Chi-cuadrado (1) = 0 ($p = 1$)

Día 81. Chi-cuadrado (1) = 0 ($p = 1$)

No hay diferencias significativas entre ambos grupos, ni disponemos de datos para poder compararlos.

El día 0, el paciente nº 42 presentaba defecto de función visual en ambos ojos. Tras la valoración pertinente el día 60 se pudo observar que tras el tratamiento en monoterapia con CsA recuperó dicha función en ambos ojos y permaneció estable durante todo el estudio. El resto de los ojos de ambos grupos mantuvieron su función visual intacta.

4.7. EVALUACIÓN DE LOS EFECTOS SECUNDARIOS

No se comunicó la existencia de efectos secundarios por parte de los investigadores en ninguno de los dos grupos que era objeto el estudio, tal y como se refleja en el reporte negativo en el formulario para tal efecto para cada uno de los 43 pacientes tratados (ANEXOS IV y V).

DISCUSIÓN

5. DISCUSIÓN

5.1. METODOLOGÍA DEL ESTUDIO

La queratitis superficial crónica inmunomediada (Q.S.C.I.) es un proceso inflamatorio crónico, progresivo y bilateral, caracterizado por la infiltración de células plasmáticas y linfocitos, formación de neovasos, y tejido de granulación y depósito de pigmento a nivel del epitelio y estroma corneal que puede provocar ceguera, si no se controla adecuadamente^{42, 85, 113}. La incidencia de esta patología es elevada en razas como Pastor Alemán, Pastor Belga, Collie, y sus cruces^{110, 128}. Su etiología es aún desconocida^{107, 114}. La hipótesis más aceptada describe dicho proceso como una reacción inmunomediada de base celular, donde la radiación ultravioleta podría presentarse como uno de los factores desencadenantes del proceso^{79, 114}. El curso de esta enfermedad es variable. En algunos perros progresa lentamente con largos períodos sin avance alguno, sobre todo cuando se reduce la exposición al sol, mientras que otros perros las lesiones corneales aparecen en un plazo corto, incluso semanas^{42, 85, 113}.

El tratamiento más habitual de la Q.S.C.I. se basa en la administración tópica y/o subconjuntival de corticoesteroides obteniéndose resultados muy variados en función de las particularidades de cada paciente y del corticoesteroide administrado^{33, 42, 71, 112}. También es necesario tener en cuenta, que en ocasiones, en el tratamiento de enfermedades inflamatorias crónicas los corticoesteroides dejan de ser efectivos al obtenerse una respuesta antiinflamatoria inferior a la esperada o porque no son capaces de frenar lesiones de origen inmunológico^{12, 13}. Los corticoesteroides son los fármacos más eficaces para controlar la inflamación, pero cuando son empleados en periodos prolongados de tiempo ocasionan, en la totalidad de los pacientes, unos efectos secundarios indeseables⁵⁶. La CsA tópica se ha mostrado eficaz y no ha mostrado efectos secundarios en el tratamiento de la Q.C.S.I.⁶², por lo que se ha propuesto su utilización como alternativa terapéutica al uso de corticoesteroides tópicos en el control de dicha enfermedad. Aunque se ha sugerido que la terapia con CsA es igualmente eficaz en el tratamiento de la Q.S.C.I.¹³² que la terapia con dexametasona, se ha observado que se obtiene un mejor control de los signos clínicos de

esta patología en los perros tratados con ésta última.⁸⁷ Por otro lado, se observó un mayor índice de recaídas en el grupo con dexametasona.⁸⁷

En la década de los 90 se sugirió ya el beneficio de la administración conjunta de dexametasona y CsA, fundamentalmente, en el control de las fases iniciales de la Q.S.C.I.^{71, 87, 105}. Así, Jackson en 1991 propone el uso de CsA y corticoesteroides como una alternativa terapéutica que puede incrementar la eficacia en el tratamiento de la Q.S.C.I.⁶² Lightowler en 1995, realizó un estudio comparativo entre dos grupos de perros tratados con monoterapia (corticoesteroides o CsA) y un tercero donde utilizó conjuntamente corticoesteroides subconjuntivales y CsA al 2.0% durante 14 días observando que los ojos tratados conjuntamente con corticoides y CsA mejoraron más rápidamente⁷⁶. La terapia secuencial parece ofrecer ciertas ventajas sobre la monoterapia con corticoesteroides o CsA, fundamentalmente, derivadas de su diferente mecanismo de acción. La terapia con corticoesteroides inhibe la manifestación de los signos inflamatorios, actuando sobre los macrófagos y los monocitos³³, así como en la fase final de la respuesta inmunológica. En la Q.S.C.I. la exposición al antígeno ya se ha producido con lo que las células Th se han activado dando lugar a los clones efectoras⁹⁵. El beneficio de la utilización de la CsA sería entonces el impedir la activación de nuevas células efectoras⁹⁵, impidiendo que la respuesta inmunológica se desencadene, y, por lo tanto, que se manifieste la sintomatología inflamatoria.¹⁵

Por las razones anteriormente expuestas nos planteamos realizar un estudio clínico comparativo con el propósito de verificar si la terapia secuencial es más eficaz en la remisión de los síntomas de la Q.S.C.I., que la monoterapia con CsA.

Para realizar una correcta evaluación de la Q.S.C.I. a lo largo del ensayo clínico, hemos estudiado la evolución de cada uno de los síntomas clínicos característicos en esta patología tras 8 semanas de terapia para poder comparar si existen o no diferencias significativas en la evolución de ambos grupos de tratamiento. Finalmente, hemos evaluado el tiempo de recidiva de la Q.S.C.I. una vez suspendido el tratamiento en ambos grupos.

Al igual que otros autores, hemos decidido emplear la corticoterapia y la CsA por vía tópica, con el propósito de minimizar al máximo los efectos sistémicos colaterales descritos. La aplicación de corticoides por vía sistémica pueden producir supresión iatrogénica del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal y un acúmulo de glucógeno en el hígado como consecuencia de una alteración del metabolismo hepático de los carbohidrato^{30, 105}. Asimismo, la aplicación de CsA por vía sistémica puede producir nefrotoxicidad^{82, 91} y hepatotoxicidad fundamentalmente¹²⁵.

Los protocolos de corticoesteroides sugeridos para el tratamiento tópico de la Q.S.C.I. son muy variables, por lo que se han optado por aquellos que ofrecen mayores ventajas tanto desde el punto de vista terapéutico como clínico.

Hemos decidido emplear fosfato sódico de dexametasona, ya que es uno de los fármacos más recomendados para el control de los procesos inflamatorios de los anejos oculares por su potente acción antiinflamatoria y su capacidad de penetración a nivel corneal debido a su carácter lipofílico¹¹². La dosificación recomendada es de 4 a 6 aplicaciones al día^{42, 112}. Hemos utilizado una frecuencia de administración de una gota en el ojo afectado cada 6 horas, ya que se ha mostrado eficaz en procesos inflamatorios que afectan a la córnea en numerosos ensayos clínicos^{25, 27, 28, 45, 102}.

Se eligió la triamcinolona para su utilización subconjuntival por su periodo de acción (7 y 10 días), y por no ocasionar placas blanquecina residuales que pueden estimular un proceso inflamatorio local en el lugar de aplicación^{47, 112}. Así, la frecuencia de administración del corticoesteroide subconjuntival en el grupo tratado con terapia secuencial se ajustó en función de la vida media de la triamcinolona en el tejido ocular²⁹. Hemos utilizado una dosis de administración de 0,25 ml, equivalente a 10 mg triamcinolona en el ojo afectado, ya que se ha mostrado eficaz en procesos inflamatorios que afectan al ojo en numerosos ensayos clínicos^{28, 29, 60, 74, 80, 110}.

Tanto en el grupo de con monoterapia de CsA como en el grupo de la terapia secuencial, se utilizó la posología de la CsA indicada en la ficha técnica del producto Optimune®; es decir una aplicación de un centímetro de CsA pomada oftálmica al 0.2% CsA según se ha utilizado en otros ensayos clínicos^{106, 119, 137}.

En ambos grupos experimentales se ha utilizado la posología y periodo de administración recomendados por diversos autores en protocolos de inmunosupresión con CsA, así como

en protocolos antiinflamatorios con corticoesteroides; por sus eficacias ampliamente demostradas en numerosos estudios^{29, 106, 119, 137}. Asimismo hemos seguido las indicaciones de Lightowler que aconseja la exploración oftalmológica después del día 30 y 60 de tratamiento⁷⁶.

5.2. SISTOMATOLOGÍA DE LA Q.S.C.I.

Para la realización del estudio se ha efectuado la exploración a 63 perros de diversas razas, de los cuales 44 cumplieron los criterios de inclusión y exclusión en este trabajo. De los 44 seleccionados, finalmente completaron el estudio 43, ya que un paciente causó baja debido a un acontecimiento ajeno al estudio.

Las edades de los perros afectados oscilaron entre los 3 y los 14 años, datos que coinciden con la bibliografía consultada^{4, 19, 32, 42}. La edad media en los pacientes tratados fue de 8.5 años, cifra ligeramente superior a los datos obtenidos de los estudios de Bigelbach, Neumann, Lightowler, Williams y Read^{12, 76, 87, 100, 132}. Este hecho puede deberse a la elección de pacientes en un estadio más avanzado de la enfermedad. Las razas utilizadas en el estudio fueron Pastores Alemanes y otras razas, como son: Pastor Belga, Gran Danés, Pastor de Brie, Collie, etc., razas comúnmente afectadas, según se especifica en la bibliografía^{110, 128}. La proporción de machos frente a las hembras fue de 21 a 22 pacientes, no observándose ninguna predisposición de sexo en esta patología tal y como describe la literatura publicada⁴².

La Q.S.C.I. se caracteriza por ser un proceso crónico bilateral^{42, 110, 112}, hecho que hemos podido confirmar ya que todos los perros presentaban distinto grado de afectación ocular en ambos ojos. Del mismo modo no se han observado diferencias estadísticamente significativas entre los ojos derechos e izquierdos.

Los signos clínicos observados en los perros reclutados para el estudio coinciden, en general, con los observados por otros autores^{42, 85, 113}: presencia de infiltrado inflamatorio corneal en un 33.7% (29 ojos afectados de un total de 86 observados); presencia de neovascularización en un 90.7% (78 ojos afectados de un total de 86 observados); presencia de tejido de granulación en un 69.8% (60 ojos afectados de un total de 86

observados) y presencia de pigmentación en un 74.4% (64 ojos afectados de un total de 86 observados). Nuestros resultados coinciden con la población global que presenta Q.S.C.I. La elevada prevalencia de la pigmentación puede ser debida a la selección de la población que ha sido objeto del estudio, ya que la mayoría de los pacientes presentaban dicha patología en sus estadios avanzados y en su forma crónica, donde la presencia de melanina es más habitual^{2, 42, 73, 85, 105, 112, 115}.

Coincidimos con numerosos autores^{42, 54, 71, 82, 112}, que el diagnóstico basado en las evidencias clínicas y el historial son la base fundamental para un diagnóstico acertado. Asimismo la presencia de neovascularización conjuntamente con la presencia del tejido de granulación es determinante para el mismo, independientemente de la existencia de otros signos como son el infiltrado inflamatorio corneal y la pigmentación^{42, 71}.

5.3. RESPUESTA DE LA Q.S.C.I. A LOS TRATAMIENTOS

Tras ocho semanas de tratamiento hemos apreciado una mejoría manifiesta de los síntomas de la Q.S.C.I. en todos los ojos de los pacientes tratados independientemente de la terapia aplicada. Obteniéndose una remisión de los signos de la Q.S.C.I. con la monoterapia de CsA de un 19,4%. Mientras que con la terapia secuencial con corticoesteroides (triamcinolona 4.0% y dexametasona 0.1%) y CsA 0.2% se ha obtenido un porcentaje de remisión de un 63,2%.

En ninguno de los dos tratamientos propuestos se observaron la aparición relevante de recidivas de los signos evaluados. Cabe destacar la aparición de tejido de granulación en uno de los pacientes incluido en el grupo con monoterapia CsA tras el periodo de lavado.

5.3.1. EFICACIA TERAPÉUTICA DE LA MONOTERAPIA CON CsA EN LA Q.S.C.I.

La monoterapia con CsA 0.2% ha demostrado ser eficaz en un 33.7% de remisión global en tres de los signos más relevantes de la Q.S.C.I.: infiltrado inflamatorio corneal, vascularización y tejido de granulación.

Realizando una evaluación más pormenorizada de cada uno de estos signos:

- De los 21 ojos afectados por el infiltrado inflamatorio corneal, en 9 de ellos remitió dicho signo (42.9% de remisión).
- De los 48 ojos afectados por la vascularización, en 12 de ellos remitió dicho signo (25.0% de remisión).
- De los 30 ojos afectados por la presencia de tejido de granulación, en 10 de ellos remitió dicho signo (33.3% de remisión).

Un hallazgo significativo fue la no-mejoría del signo "presencia de pigmentación", que estaba presente en 43 de ojos el día 0. Tras el periodo de tratamiento con monoterapia CsA se contabilizó 44 ojos con presencia de pigmentación en el día 60. Es decir, en este estudio hemos podido observar que el tratamiento con CsA no resulta eficaz en la remisión del tejido de pigmentación que está presente en numerosos ojos afectados por la Q.S.C.I. Hallazgo que coincide en numerosas ocasiones con las observaciones realizadas en la práctica clínica diaria y que se contrapone con la opinión vertida en varias publicaciones^{76, 87, 100, 132}.

También hemos podido observar como no sólo no remite este signo, sino que inclusive no se produce una mejoría del nivel de afección de la córnea por la pigmentación en ninguno de los dos ojos, permaneciendo prácticamente constante tras un periodo de tratamiento de 60 días con CsA.

Número de ojos con pigmentación "ausente", "con afección entre el 1 al 25% de la córnea", "afección entre el 26 al 50% de la córnea" o "afección mayor del 50% de la córnea", tratados con monoterapia CsA .

Frecuencias observadas (N) y residuos tipificados corregidos (Res. Corr).

Día	Puntuación	O.D.		O.I.	
		N	Res Corr.	N	Res. Corr.
0	Ausencia	3	-1,3	4	-2,7
	Afección 1-25%	7	-1,8	7	0,4
	Afección 26-50%	10	1,6	9	1,0
	Afección >50%	5	2,0	5	2,0
60	Ausencia	3	-3,4	3	-4,0
	Afección 1-25%	8	-0,5	9	0,6
	Afección 26-50%	10	3,1	9	2,9
	Afección >50%	4	1,8	4	1,8

Asimismo también ha sido eficaz en otros signos oculares evaluados como son la naturaleza y el volumen de la descarga conjuntival, la hiperemia conjuntival, y la presencia de degeneración corneal:

- De los 10 ojos afectados por descarga conjuntival, en 7 de ellos remitió dicho signo (70.0% de remisión).
- De los 26 ojos afectados por hiperemia conjuntival, en 22 de ellos remitió dicho signo (84.6% de remisión).
- De los 31 ojos afectados por degeneración corneal, en 7 de ellos remitió dicho signo (22.6% de remisión).

Un hallazgo a destacar en los ojos sometidos a monoterapia con CsA fue el incremento de la presencia del signo clínico epífora. Así de 6 ojos afectados por este signo el día 0, pasaron a ser 19 el día 60 de la evaluación post-tratamiento.

El valor medio de la Prueba de Schirmer en día 0 fue de 20 milímetros/minuto puntos en ambos grupos, aumentando hasta 24 milímetros/minuto en el grupo de ojos tratados con monoterapia CsA. Lo que supone un incremento de la secreción lagrimal del 23.6% sobre su estado basal, datos que se explican por el efecto lacrimoestimulante de la CsA^{68, 69, 82}. Cabe esperar que dicho aumento sea tanto en cantidad como en la calidad de la lágrima y a su vez en la velocidad del flujo lagrimal^{68, 69, 71, 82}, lo que puede llegar a explicar el incremento de la presencia de epífora de algún modo.

Al evaluar la aparición nuevamente de los signos clínicos de la Q.S.C.I. (recidivas) en los ojos tratados con monoterapia CsA 0.2% tras un periodo de retirada de 3 semanas se detectó:

- De los 12 ojos afectados por el infiltrado inflamatorio corneal el día 60, ninguno de ellos empeoró su grado de afección al evaluarlos el día 81. Y de los ojos que no presentaban este signo el día 60, ninguno de ellos volvió a manifestarlo tras el periodo de lavado farmacológico.

- De los 36 ojos afectados por la vascularización el día 60, ninguno de ellos empeoró su grado de afección al evaluarlos el día 81. Y de los ojos que no presentaban este signo el día 60, ninguno de ellos volvió a manifestarlo tras el periodo de lavado farmacológico.
- De los 20 ojos afectados por la presencia del tejido de granulación el día 60, ninguno de ellos empeoró su grado de afección al evaluarlos el día 81. Y de los ojos que no presentaban este signo el día 60, ninguno de ellos volvió a manifestarlo tras el periodo de lavado farmacológico.
- De los 44 ojos afectados por la presencia de pigmentación el día 60, ninguno de ellos empeoró su grado de afección al evaluarlos el día 81. Y de los ojos que no presentaban este signo el día 60, ninguno de ellos volvió a manifestarlo tras el periodo de lavado farmacológico.

La monoterapia con CsA 0.2% ha demostrado ser eficaz al no presentarse nuevos signos clínicos, ni un empeoramiento del nivel de afección de los que ya estaban presentes tras el tratamiento de Q.S.C.I. en un periodo de retirada del tratamiento de 21 días.

Asimismo cabe destacar la no presencia de recidivas en otros signos oculares evaluados como son: la descarga conjuntival, la hiperemia conjuntival, la hipertrofia conjuntival, las alteraciones del tercer párpado y la presencia de degeneración lipídica. Definiéndose como recidiva al retroceso en la puntuación de la escala de clasificación de los signos evaluados, es decir al paso a un estadio que representa una situación menos ventajosa en cuanto al pronóstico del mismo.

5.3.2. EFICACIA TERAPÉUTICA DE LA TERAPIA SECUENCIAL CON CORTICOESTEROIDES Y CsA EN LA Q.S.C.I.

La terapia secuencial con corticoesteroides (triamcinolona 4.0% y dexametasona 0.1%) y CsA 0.2% ha demostrado ser eficaz en un 73.9% de remisión global en tres de los signos más relevantes de la Q.S.C.I.: infiltrado inflamatorio corneal, vascularización y tejido de granulación. Siendo también eficaz en la remisión del signo pigmentación.

- De los 8 ojos afectados por el infiltrado inflamatorio corneal, en 6 de ellos remitió dicho signo (75.0% de remisión).

- De los 30 ojos afectados por la vascularización, en 23 de ellos remitió dicho signo (76.7% de remisión).
- De los 30 ojos afectados por la presencia de tejido de granulación, en 21 de ellos remitió dicho signo (70.0% de remisión).
- De los 21 ojos afectados por la presencia de pigmentación, en 9 de ellos remitió dicho signo (42.9% de remisión).

Del mismo modo también ha sido eficaz en otros signos oculares evaluados como son la epífora, volumen y naturaleza de la descarga conjuntival, la hiperemia conjuntival y las alteraciones del tercer párpado.

- De los 26 ojos afectados por epífora, en los 26 remitió dicho signo (100.0% de remisión).
- De los 17 ojos afectados por descarga conjuntival, en 14 de ellos remitió dicho signo (82.4% de remisión).
- De los 24 ojos afectados por hiperemia conjuntival, en 16 de ellos remitió dicho signo (66.7% de remisión).
- De los 19 ojos afectados por alteraciones el tercer párpado, en 13 de ellos remitió dicho signo (68.4% de remisión).
- De los 4 ojos afectados por degeneración corneal, en 2 de ellos remitió dicho signo (50.0% de remisión). Lamentablemente el tamaño muestral es insuficiente para considerar este dato como un hallazgo significativo.

El valor medio de la Prueba de Schirmer en día 0 fue de 20 milímetros/minuto en ambos grupos, aumentando hasta 22 milímetros/minuto en el grupo de ojos tratados con la terapia secuencial. Lo que supone un incremento de la secreción lagrimal del 12.2% sobre su estado basal, posiblemente debido a la CsA^{68, 69, 82}. Cabe esperar que dicho aumento sea tanto en cantidad como en la calidad de la lágrima y a su vez en la velocidad del flujo lagrimal^{68, 69, 71, 82}.

Al evaluar la aparición nuevamente de los signos clínicos de la Q.S.C.I. (recidivas) en los ojos tratados con terapia secuencial con corticoesteroides (triamcinolona 4.0% y dexametasona 0.1%) y CsA 0.2% tras un periodo de retirada de 3 semanas se detectó:

- De los 2 ojos afectados por el infiltrado inflamatorio corneal el día 60, ninguno de ellos empeoró su grado de afección al evaluarlos el día 81. Y de los ojos que no presentaban este signo el día 60, ninguno de ellos volvió a manifestarlo tras el periodo de lavado farmacológico.
- De los 7 ojos afectados por la vascularización el día 60, ninguno de ellos empeoró su grado de afección al evaluarlos el día 81. Y de los ojos que no presentaban este signo el día 60, ninguno de ellos volvió a manifestarlo tras el periodo de lavado farmacológico.
- De los 9 ojos afectados por la presencia de tejido de granulación el día 60, ninguno de ellos empeoró su grado de afección al evaluarlos el día 81. Y de los ojos que no presentaban este signo el día 60, ninguno de ellos volvió a manifestarlo tras el periodo de lavado farmacológico.
- De los 12 ojos afectados por la presencia de pigmentación el día 60, ninguno de ellos empeoró su grado de afección al evaluarlos el día 81. Y de los ojos que no presentaban este signo el día 60, ninguno de ellos volvió a manifestarlo tras el periodo de lavado farmacológico.

La monoterapia con corticoesteroides (triamcinolona 4.0% y dexametasona 0.1%) y CsA 0.2% ha demostrado ser eficaz al no presentarse nuevos signos clínicos, ni un empeoramiento del nivel de afección de los que ya estaban presentes tras el tratamiento de Q.S.C.I. en un periodo de retirada del tratamiento de 21 días.

Asimismo cabe destacar la no presencia de recidivas en otros signos oculares evaluados como son: la descarga conjuntival, la hiperemia conjuntival, la presencia de alteraciones en el tercer párpado y la presencia de degeneración corneal.

5.3.3. EFICACIA TERAPÉUTICA DE LA TERAPIA SECUENCIAL FRENTE A LA MONOTERAPIA CON CsA EN FUNCIÓN DE LA REMISIÓN DE LOS SIGNOS

Con el propósito de poder comparar la eficacia de la terapia secuencial frente a la monoterapia con CsA en el tratamiento de la Q.S.C.I., hemos comparado la evolución

clínica de los ojos tratados en cada una de las terapias durante 8 semanas que duró el estudio.

Basándonos en los resultados clínicos y estadísticos obtenidos durante las 8 semanas de tratamiento en ambos ramales terapéuticos, podemos partir de la base que la terapia secuencial y la monoterapia con CsA son eficaces en la remisión de la sintomatología clínica.

La terapia secuencial de corticoesteroides (triamcinolona 4.0% y dexametasona 0.1%) y CsA 0.2% se ha mostrado un 80,5% eficaz en la remisión de los síntomas más relevantes de la Q.S.C.I., frente a una remisión del 44.0% en la monoterapia con CsA. Porcentualmente la terapia secuencial se ha mostrado un 83.0% más eficaz que la monoterapia CsA en cuanto al número de recuperaciones de los ojos afectados por la Q.S.C.I. Siendo este hecho estadísticamente significativo en cada uno de los signos principales evaluados: infiltrado inflamatorio corneal, vascularización y tejido de granulación. Asimismo la terapia secuencial de corticoesteroides (triamcinolona 4.0% y dexametasona 0.1%) y CsA 0.2%, se ha mostrado más eficaz, en cuanto a la remisión de los síntomas en el tiempo, en los ojos afectados por la Q.S.C.I., que la monoterapia con CsA, tal y como avanzaron con anterioridad Neumann y Lightowler^{76, 87}.

Lamentablemente ninguna de las dos terapias consiguió la remisión total de los signos más relevantes de la Q.S.C.I. Este hecho puede explicarse por el carácter individual de la propia enfermedad e incluso por la época del año en que se realizó el estudio^{19, 25, 32, 42, 75, 79, 107}. No todos los perros necesitan la misma cantidad y frecuencia de medicación para conseguir la remisión de los síntomas de la Q.S.C.I. Así, la monoterapia con CsA obtuvo una remisión del infiltrado inflamatorio corneal en un 42.9%, de la vascularización de un 25.0% y una remisión de la presencia del tejido de granulación en un 33.3%. Mientras que la terapia secuencial obtuvo una remisión del infiltrado inflamatorio corneal en un 75.0%, de la vascularización en un 76.7%, de la presencia del tejido de granulación en un 70.0% y de la presencia de pigmentación en un 42.9%. Sin embargo es necesario analizar la evolución de los signos clínicos individualmente para poder establecer una prioridad en cuanto a la eficacia entre los tratamientos propuestos.

Tomando como base la remisión de las tres variables clínicas principales asociadas a la Q.S.C.I. propuestas en el protocolo:

La variable "presencia de vascularización" presenta un número de recuperaciones más alto en el grupo de ojos tratados con la terapia secuencial frente al grupo de ojos tratados con monoterapia CsA, y es estadísticamente significativo.

Tabla 1. Número de perros con vascularización "ausente", "vasos superficiales / vasos colapsados" o "vasos superficiales dirigidos hacia el centro" en ambos ojos.

Frecuencias observadas (N) y residuos tipificados corregidos (Res. Corr).

Día	Puntuación O.D.	CsA		Cort. + CsA	
		N	Res Corr.	N	Res. Corr.
0	Ausencia	1	-1,4	3	1,4
	V. Sup./V. Colap.	14	0,0	10	0,0
	V. Sup. Centro	10	0,8	5	-0,8
60	Ausencia	7	-2,9	13	2,9
	V. Sup./V. Colap.	14	1,8	5	-1,8
	V. Sup. Centro	4	1,8	0	-1,8

Día	Puntuación O.I.	CsA		Cort. + CsA	
		N	Res. Corr.	N	Res. Corr.
0	Ausencia	1	-1,4	3	1,4
	V. Sup./V. Colap.	14	0,4	9	-0,4
	V. Sup. Centro	10	0,4	6	-0,4
60	Ausencia	7	-2,9	16	3,9
	V. Sup./V. Colap.	16	3,5	2	-3,5
	V. Sup. Centro	2	1,2	0	-1,2

En el grupo sometido a la terapia secuencial, el día 0 se detectaron 30 ojos que manifestaban signos de vascularización, el día 60 tras el tratamiento, sólo había 7 de ellos que presentaban este signo en su forma más leve "vasos superficiales / colapsados". Asimismo de esos 30 ojos del día 0 con signos de vascularización, 19 presentaban vasos superficiales/colapsados y 11 presentaban vasos superficiales que se dirigían al centro de la córnea, que representa el estado más avanzado (Tabla 1). La terapia secuencial supuso una

mejoría de dicho signo en la regresión de la vascularización en 23 ojos y además una mejoría en la evolución en 7 de ellos (Tabla 1).

Por otro lado en el grupo sometido a monoterapia CsA, el día 0 se detectaron 48 ojos que manifestaban signos de vascularización, el día 60 tras el tratamiento, se diagnosticaron 36 ojos con vascularización. 30 de los ojos con vasos superficiales/colapsados y 6 que presentaban vasos superficiales que se dirigían al centro de la córnea (Tabla 1).

Se constata por lo tanto que la terapia secuencial presenta un número de recuperaciones más alto, además de presentar unos resultados más positivos en la evolución del proceso, todo ello avalado estadísticamente ($p < 0.001$).

El mecanismo de acción de la CsA inicia y amplía la respuesta inmunitaria actuando fundamentalmente sobre los linfocitos T, mientras que los corticoesteroides juegan un papel primordial en los últimos mecanismos efectores de la inflamación, teniendo un efecto mayor sobre los monocitos y los macrófagos^{33, 118}.

La variable "presencia de tejido de granulación" presenta un número de recuperaciones más alto en el grupo de ojos tratados con la terapia secuencial frente al grupo de ojos tratados con monoterapia CsA, pero en esta ocasión no es estadísticamente significativo.

Tabla 2. Número de perros con tejido de granulación "ausente", "con afección entre el 1 al 25% de la córnea", "afección entre el 26 al 50% de la córnea" o "afección mayor del 50% de la córnea" en ambos ojos. Frecuencias observadas (N) y residuos tipificados corregidos (Res. Corr).

Día	Puntuación O.D.	CsA		Cort. + CsA	
		N	Res Corr.	N	Res. Corr.
0	Ausencia	10	1,6	3	-1,6
	Afección 1-25%	6	-0,3	5	0,3
	Afección 26-50%	6	-1,4	8	1,4
	Afección >50%	3	-0,1	2	-0,1
60	Ausencia	15	-1,2	14	1,2
	Afección 1-25%	6	0,6	3	-0,6
	Afección 26-50%	4	1,1	1	-1,1
	Afección >50%	0	0	0	0

Día	Puntuación O.I.	CsA		Cort. + CsA	
		N	Res Corr.	N	Res. Corr.
0	Ausencia	10	1,6	3	-1,6
	Afección 1-25%	8	-1,2	9	1,2
	Afección 26-50%	3	0,1	2	-0,1
	Afección >50%	4	-0,5	4	0,5
60	Ausencia	15	-0,8	13	0,8
	Afección 1-25%	8	0,3	5	-0,3
	Afección 26-50%	2	1,2	0	-1,2
	Afección >50%	0	0	0	0

En el grupo sometido a la terapia secuencial, el día 0 se detectaron 30 ojos que presentaban tejido de granulación, el día 60 tras el tratamiento, sólo había 9 de ellos y presentaban este signo en sus formas más leves "afección en menos de un 50% de la superficie de la córnea". Asimismo de esos 30 ojos del día 0 con presencia del tejido de granulación, 14 presentaban una afección entre el 1-25% de la córnea, 10 ojos presentaban una afección entre el 26-50% y 6 ojos presentaban una afección mayor al 50%, que representa el estado más avanzado (Tabla 2). La terapia secuencial supuso una mejoría de dicho signo no sólo en la desaparición del tejido de granulación en 21 ojos sino que además de una mejoría en la evolución de ellos (Tabla 2).

Por otro lado en el grupo sometido a monoterapia CsA, el día 0 se detectaron 30 ojos que presentaban tejido de granulación (todos ellos con una afección menor del 50% de la córnea), el día 60 tras el tratamiento, se diagnosticaron 20 ojos con tejido de granulación, 14 presentaban una afección entre el 1-25% de la córnea, 6 ojos presentaban una afección entre el 26-50%. (Tabla 2).

Se verifica por lo tanto que la terapia secuencial presenta un número de recuperaciones más alto, aunque en esta ocasión los resultados no son estadísticamente significativos ($p = 0.419$).

La variable "presencia de pigmento" presenta un número de recuperaciones más alto en el grupo de ojos tratados con la terapia secuencial frente al grupo de ojos tratados con monoterapia CsA y es estadísticamente significativo; aunque no partimos de grupos equivalentes en ambos tratamientos.

Tabla 3. Número de perros con pigmentación "ausente", "con afección entre el 1 al 25% de la córnea", "afección entre el 26 al 50% de la córnea" o "afección mayor del 50% de la córnea" en ambos ojos.

Frecuencias observadas (N) y residuos tipificados corregidos (Res. Corr).

Día	Puntuación O.D.	CsA		Cort. + CsA	
		N	Res Corr.	N	Res. Corr.
0	Ausencia	3	-1,3	5	1,3
	Afección 1-25%	7	-1,8	10	1,8
	Afección 26-50%	10	1,6	3	-1,6
	Afección >50%	5	2,0	0	-2,0
60	Ausencia	3	-3,4	11	3,4
	Afección 1-25%	8	-0,5	7	0,5
	Afección 26-50%	10	3,1	0	-3,1
	Afección >50%	4	1,8	0	-1,8

Día	Puntuación O.I.	CsA		Cort. + CsA	
		N	Res Corr.	N	Res. Corr.
0	Ausencia	4	-2,7	10	2,7
	Afección 1-25%	7	0,4	4	-0,4
	Afección 26-50%	9	1,0	4	-1,0
	Afección >50%	5	2,0	0	-2,0
60	Ausencia	3	-4,0	13	4,0
	Afección 1-25%	9	0,6	5	-0,6
	Afección 26-50%	9	2,9	0	-2,9
	Afección >50%	4	1,8	0	-1,8

En el grupo sometido a la terapia secuencial, el día 0 se detectaron 21 ojos que presentaban pigmentación, el día 60 tras el tratamiento, sólo había 12 de ellos que presentaban este signo y en su forma más leve "afección entre 1-25% de la superficie de la córnea". Asimismo de esos 21 ojos del día 0 con presencia de pigmentación, 14 presentaban una afección entre el 1-25% de la córnea y 7 ojos presentaban una afección entre el 26-50% (Tabla 3). La terapia secuencial supuso una mejoría de dicho signo no sólo en la regresión

de la pigmentación en 7 ojos sino que además de una mejoría en la evolución en 2 de ellos (Tabla 3).

Por otro lado en el grupo sometido a monoterapia CsA, el día 0 se detectaron 43 ojos que presentaban una afección muy variable, el día 60 tras el tratamiento, se diagnosticaron 44 ojos con pigmentación, sin apenas variar la distribución de los mismos en función del área de afección. (Tabla 3).

Se confirma por lo tanto que la terapia secuencial presenta un número de recuperaciones que no están presentes en la monoterapia con CsA, siendo los resultados estadísticamente significativos ($p < 0.001$).

Los mecanismos de acción de los corticoesteroides y de la CsA difieren en gran medida, tal y como hemos especificado con anterioridad, aunque sus efectos finales pueden solaparse^{33, 65, 118}. Debido a que los monocitos y las células T son interdependientes, ya que cada uno favorece o amplifica los efectos del otro, los efectos finales de la CsA y de los corticoesteroides son semejantes. Un claro ejemplo donde la terapia secuencial ha demostrado efectos sinérgicos en estudios de interacción farmacológica es en modelos de implantes autológicos utilizando dosis bajas de CsA y prednisolona, acetónido de fluocinolona, azatioprina, salicilato sódico y mizoribina⁹². Sería un buen punto de partida para una análisis farmacológico más exhaustivo en futuros estudios que ayudarían a ampliar el conocimiento sobre la CsA.

Podemos afirmar que la terapia secuencial muestra un número de recuperaciones más alto, en general, en los tres signos más evidenciados de esta patología. Siendo el tratamiento de elección para los pacientes con Q.S.C.I.

Otras variables analizadas en el estudio que pueden estar presentes en esta patología, pero que no son determinantes del diagnóstico de Q.S.C.I.

- La variable "presencia de epífora" presenta un número de recuperaciones más alto en el grupo de ojos tratados con la terapia secuencial frente al grupo de ojos tratados con monoterapia CsA, y es estadísticamente significativo.

Tabla 4. Número de perros con epífora "ausencia" o "presencia" en ambos ojos.

Frecuencias observadas (N) y residuos tipificados corregidos (Res. Corr).

Día	Puntuación O.D.	CsA		Cort. + CsA	
		N	Res. Corr.	N	Res. Corr.
0	Ausencia	22	4,7	3	-4,7
	Presencia	3	-4,7	15	4,7
60	Ausencia	15	-3,1	18	3,1
	Presencia	10	3,1	0	-3,1

Día	Puntuación O.I.	CsA		Cort. + CsA	
		N	Res. Corr.	N	Res. Corr.
0	Ausencia	22	3,4	7	-3,4
	Presencia	3	-3,4	11	3,4
60	Ausencia	16	-2,9	18	2,9
	Presencia	9	2,9	0	-2,9

En el grupo sometido a la terapia secuencial, el día 0 se detectaron 26 ojos que manifestaban epífora, el día 60 tras el tratamiento, ninguno de ellos presentaba este signo. Por otro lado en el grupo sometido a monoterapia CsA, el día 0 se detectaron 6 ojos que manifestaban epífora, el día 60 tras el tratamiento, se diagnosticaron 19 ojos con este signo clínico (Tabla 4).

Se constata por lo tanto que la terapia secuencial muestra diferencias estadísticamente significativas en la presencia de epífora (Tabla 4). frente a la monoterapia con CsA ($p = 0.004$).

- La variable "presencia de infiltrado inflamatorio corneal" presenta un número de recuperaciones más alto en el grupo de ojos tratados con la terapia secuencial frente al grupo de ojos tratados con monoterapia CsA, y es estadísticamente significativo.

En el grupo sometido a la terapia secuencial, el día 0 se detectaron 8 ojos que manifestaban edema corneal, el día 60 tras el tratamiento, 2 de los ojos presentaba este signo. Por otro lado en el grupo sometido a monoterapia CsA, el día 0 se detectaron 21 ojos que manifestaban infiltrado inflamatorio corneal, el día 60 tras el tratamiento, se diagnosticaron 12 ojos con este signo (Tabla 5).

Tabla 5. Número de perros con signos de infiltrado inflamatorio “ausencia” o “leve” en ambos ojos. Frecuencias observadas (N) y residuos tipificados corregidos (Res. Corr).

Día	Puntuación O.D.	CsA		Cort. + CsA	
		N	Res. Corr.	N	Res. Corr.
0	Ausencia	14	-1,9	15	1,9
	Leve	11	1,9	3	-1,9
60	Ausencia	19	-2,2	18	2,2
	Leve	6	2,2	0	-2,2

Día	Puntuación O.I.	CsA		Cort. + CsA	
		N	Res. Corr.	N	Res. Corr.
0	Ausencia	15	-0,8	13	0,8
	Leve	10	1,2	4	-1,2
	Marcada	0	-1,2	1	1,2
60	Ausencia	19	-1,1	16	1,1
	Leve	6	1,1	2	-1,1
	Marcada	0	0	0	0

Se verifica por lo tanto que la terapia secuencial muestra diferencias estadísticamente significativas en la presencia de infiltrado inflamatorio corneal. frente a la monoterapia con CsA ($p = 0.025$).

- La variable "presencia de degeneración corneal" presenta un número de recuperaciones más alto en el grupo de ojos tratados con la terapia secuencial frente al grupo de ojos tratados con monoterapia CsA, y es estadísticamente significativo.

Tabla 6. Número de perros con degeneración corneal “ausente”, “afección entre el 1 al 25% de la córnea”, “afección entre el 26 al 50% de la córnea” o “afección mayor del 50% de la córnea” en ambos ojos.

Frecuencias observadas (N) y residuos tipificados corregidos (Res. Corr).

Día	Puntuación O.D.	CsA		Cort. + CsA	
		N	Res. Corr.	N	Res. Corr.
0	Ausencia	13	-2,5	16	2,5
	Afección 1-25%	9	1,8	2	-1,8
	Afección 26-50%	3	1,5	0	-1,5
	Afección >50%	0	0	0	0
60	Ausencia	14	-2,8	17	2,8
	Afección 1-25%	10	2,6	1	-2,6
	Afección 26-50%	1	0,9	0	-0,9
	Afección >50%	0	0	0	0

Día	Puntuación O.I.	CsA		Cort. + CsA	
		N	Res. Corr.	N	Res. Corr.
0	Ausencia	13	-2,5	16	2,5
	Afección 1-25%	8	1,6	2	-1,6
	Afección 26-50%	4	1,8	0	-1,8
	Afección >50%	0	0	0	0
60	Ausencia	14	-2,8	17	2,8
	Afección 1-25%	10	2,6	1	-2,6
	Afección 26-50%	1	0,9	0	-0,9
	Afección >50%	0	0	0	0

En el grupo sometido a la terapia secuencial, el día 0 se detectaron 4 ojos que presentaban degeneración corneal, el día 60 tras el tratamiento, 2 de los ojos presentaba este signo. Por otro lado en el grupo sometido a monoterapia CsA, el día 0 se detectaron 24 ojos que presentaban degeneración corneal, el día 60 tras el tratamiento, se diagnosticaron 22 ojos con este signo (Tabla 6).

Se confirma por lo tanto que la terapia secuencial muestra diferencias estadísticamente significativas en la presencia de degeneración corneal (Tabla 6). frente a la monoterapia con CsA ($p = 0.021$).

En las siguientes variables la terapia secuencial y la monoterapia con CsA no presentaron diferencias significativas: presencia de descarga conjuntival, presencia de hiperemia conjuntival y presencia de alteraciones el tercer párpado.

5.3.4. EFICACIA TERAPÉUTICA DE LA TERAPIA SECUENCIAL FRENTE A LA MONOTERAPIA CON CsA EN FUNCIÓN DE LA NO PRESENCIA DE RECIDIVAS

Con el propósito de poder comparar la eficacia de la terapia secuencial frente a la monoterapia con CsA en el tratamiento de la Q.S.C.I., hemos comparado la evolución clínica de los ojos tratados en cada una de las terapias durante 3 semanas que duró el período de lavado farmacológico de ambos tratamientos en el estudio.

Basándonos en los resultados clínicos y estadísticos obtenidos durante las 3 semanas de retirada de los tratamientos en ambas ramas terapéuticas, podemos establecer que la terapia secuencial y la monoterapia con CsA son eficaces en cuanto a la no-aparición de recidivas de los signos clínicos de la Q.S.C.I. Sin embargo, es necesario analizar la evolución de los signos clínicos individualmente para poder establecer cuál de los dos tratamientos fue más eficaz.

Basándonos en la frecuencia de las recidivas de los tres signos clínicos evaluados: la vascularización, granulación y pigmentación.

La variable "presencia de vascularización" presenta un número de incidencia de recidivas menor en el grupo de ojos tratados con la terapia secuencial frente al grupo de ojos tratados con monoterapia CsA, y es estadísticamente significativo (día 60 vs. día 81).

Tabla 7. Número de perros con vascularización "ausente", "vasos superficiales / colapsados" o "vasos extendiéndose hasta el centro de la córnea" en ambos ojos.

Frecuencias observadas (N) y residuos tipificados corregidos (Res. Corr).

Día	Puntuación O.D.	CsA		Cort. + CsA	
		N	Res Corr.	N	Res. Corr.
60	Ausencia	7	-2,9	13	2,9
	V. Sup./V. Colap.	14	1,8	5	-1,8
	V. Sup. Centro	4	1,8	0	-1,8
81	Ausencia	20	-2,0	18	2,0
	V. Sup./V. Colap.	3	1,5	0	-1,5
	V. Sup. Centro	2	1,2	0	-1,2

Día	Puntuación O.I.	CsA		Cort. + CsA	
		N	Res. Corr.	N	Res. Corr.
60	Ausencia	7	-2,9	16	3,9
	V. Sup./V. Colap.	16	3,5	2	-3,5
	V. Sup. Centro	2	1,2	0	-1,2
81	Ausencia	18	-2,5	18	2,5
	V. Sup./V. Colap.	6	2,2	0	-2,2
	V. Sup. Centro	1	0,9	0	-0,9

En el grupo sometido a la terapia secuencial, el día 60 se detectaron 7 ojos que manifestaban aún signos de vascularización, el día 81 tras el periodo de lavado farmacológico, ninguno de ellos presentaba este signo. (Tabla 7).

Por otro lado en el grupo sometido a monoterapia CsA, el día 60 se detectaron 36 ojos que manifestaban signos de vascularización, el día 81 tras el periodo de lavado farmacológico, se diagnosticaron 12 ojos con vascularización. 9 de los ojos con vasos superficiales/colapsados y 3 que presentaban vasos superficiales que se dirigían al centro de la córnea (Tabla 7).

Se constata por lo tanto que la terapia secuencial presenta un número de recuperaciones más alto tras el periodo de lavado farmacológico que la monoterapia con CsA. Lo que nos lleva a pensar que la posibilidad de aparición de recidivas con la aparición de neovascularización es aún menor en la terapia secuencial frente a la monoterapia con CsA. Y es al menos estadísticamente significativo en los ojos izquierdos ($p = 0.049$).

La variable "presencia de tejido de granulación" presenta un número de recuperaciones más alto en el grupo de ojos tratados con la terapia secuencial frente al grupo de ojos tratados con monoterapia, y es al menos significativo en uno de los dos ojos (día 60 vs. día 81). Este hecho redundante en un menor número de recidivas. En ambos grupos acontecen recuperaciones a pesar de las retiradas de ambas terapias.

Tabla 8. Número de perros con tejido de granulación "ausente", "con afección entre el 1 al 25% de la córnea", "afección entre el 26 al 50% de la córnea" o "afección mayor del 50% de la córnea" en ambos ojos. Frecuencias observadas (N) y residuos tipificados corregidos (Res. Corr).

Día	Puntuación O.D.	CsA		Cort. + CsA	
		N	Res Corr.	N	Res. Corr.
60	Ausencia	15	-1,2	14	1,2
	Afección 1-25%	6	0,6	3	-0,6
	Afección 26-50%	4	1,1	1	-1,1
	Afección >50%	0	0	0	0
81	Ausencia	20	-2,0	18	2,0
	Afección 1-25%	5	2,0	0	-2,0
	Afección 26-50%	0	0	0	0
	Afección >50%	0	0	0	0

Día	Puntuación O.I.	CsA		Cort. + CsA	
		N	Res Corr.	N	Res. Corr.
60	Ausencia	15	-0,8	13	0,8
	Afección 1-25%	8	0,3	5	-0,3
	Afección 26-50%	2	1,2	0	-1,2
	Afección >50%	0	0	0	0
81	Ausencia	21	-1,1	17	1,1
	Afección 1-25%	3	0,7	1	-0,7
	Afección 26-50%	1	0,9	0	-0,9
	Afección >50%	0	0	0	0

En el grupo sometido a la terapia secuencial, el día 60 se detectaron 9 ojos que presentaban tejido de granulación, el día 81 tras el periodo de lavado, sólo había 1 de ellos que presentaba este signo en sus formas más leves "afección 1-25% de la superficie de la córnea". Asimismo de esos 9 ojos del día 60 con presencia del tejido de granulación, 8 presentaban una afección entre el 1-25% de la córnea y 1 ojo presentaba una afección entre

el 26-50% (Tabla 8). La terapia secuencial supuso una mejoría de dicho signo en la erradicación del tejido de granulación en 8 ojos y una mejoría en la evolución de ellos (Tabla 8).

Por otro lado en el grupo sometido a monoterapia CsA, el día 60 se detectaron 20 ojos que presentaban tejido de granulación, el día 81 tras el periodo de lavado farmacológico, se diagnosticaron 8 ojos con tejido de granulación, 6 presentaban una afección entre el 1-25% de la córnea, 2 ojos presentaban una afección entre el 26-50%. (Tabla 8).

Se confirma por lo tanto que la terapia secuencial presenta un número de recuperaciones más alto tras el periodo de lavado farmacológico que la monoterapia con CsA. Lo que nos lleva a suponer que la posibilidad de aparición de recidivas del signo clínico "tejido de granulación" es aún menor en la terapia secuencial frente a la monoterapia con CsA. Y es al menos estadísticamente significativo en los ojos derechos ($p = 0.044$).

La variable "presencia de pigmento" presenta un número de recuperaciones más alto en el grupo de ojos tratados con la terapia secuencia frente al grupo de ojos tratados con monoterapia y es estadísticamente significativo (día 60 vs. día 81); aunque no partimos de grupos equivalentes asignados a ambos tratamientos. Este hecho redundante en el menor número de recidivas. En ambos grupos acontecen recuperaciones a pesar de la retirada de ambas terapias.

Tabla 9. Número de ojos con pigmentación "ausente", "con afección entre el 1 al 25% de la córnea", "afección entre el 26 al 50% de la córnea" o "afección mayor del 50% de la córnea" en ambos ojos.

Frecuencias observadas (N) y residuos tipificados corregidos (Res. Corr).

Día	Puntuación O.D.	CsA		Cort. + CsA	
		N	Res Corr.	N	Res. Corr.
60	Ausencia	3	-3,4	11	3,4
	Afección 1-25%	8	-0,5	7	0,5
	Afección 26-50%	10	3,1	0	-3,1
	Afección >50%	4	1,8	0	-1,8
81	Ausencia	3	-4,7	15	4,7
	Afección 1-25%	10	1,6	3	-1,6
	Afección 26-50%	7	2,5	0	-2,5
	Afección >50%	5	2,0	0	-2,0

Día	Puntuación O.I.	CsA		Cort. + CsA	
		N	Res Corr.	N	Res. Corr.
60	Ausencia	3	-4,0	13	4,0
	Afección 1-25%	9	0,6	5	-0,6
	Afección 26-50%	9	2,9	0	-2,9
	Afección >50%	4	1,8	0	-1,8
81	Ausencia	3	-5,3	17	5,3
	Afección 1-25%	12	3,0	1	-3,0
	Afección 26-50%	6	2,2	0	-2,2
	Afección >50%	4	1,8	0	-1,8

En el grupo sometido a la terapia secuencial, el día 60 se detectaron 12 ojos que presentaban pigmentación, el día 81 tras el periodo de lavado farmacológico, sólo había 4 de ellos que presentaban este signo en sus formas más leves "afección entre 1-25% de la superficie de la córnea". Asimismo de esos 12 ojos del día 60 con presencia de pigmentación, todos presentaban una afección entre el 1-25% de la córnea (Tabla 9). La terapia secuencial supuso una mejoría de dicho signo con la desaparición de la pigmentación en 8 ojos. (Tabla 9).

Por otro lado en el grupo sometido a monoterapia CsA, el día 60 se detectaron 44 ojos que presentaban una afección muy variable. El día 81 tras el periodo de lavado farmacológico, se diagnosticaron 44 ojos con pigmentación de nuevo, con un desplazamiento hacia las afecciones de menor compromiso corneal. Así de 19 ojos con afección entre el 26-50% de la superficie corneal pasaron a ser 13 ojos el día 81, y de 17 ojos que presentaban una afección entre el 1-25% de la superficie corneal pasaron a ser 22 ojos el día 81 de la evaluación. (Tabla 9).

Se comprueba por lo tanto que la terapia secuencial presenta un número de recuperaciones más alto tras el periodo de lavado farmacológico que la monoterapia con CsA. Lo que nos lleva a pensar que la posibilidad de aparición de recidivas del signo clínico "pigmentación" es netamente menor en la terapia secuencial frente a la monoterapia con CsA. Y es estadísticamente significativo ($p = 0.046$).

Cabe esperar un menor número de recidivas en la terapia secuencial corticoesteroides (triamcinolona 4.0% y dexametasona 0.1%) y CsA frente a la monoterapia con CsA. Esto es así, ya que durante el periodo donde no están presentes los tratamientos activamente, el número de recuperaciones es significativamente favorable a la terapia secuencial. Siendo por lo tanto el tratamiento de elección para los pacientes que presenten Q.S.C.I.

Otras variables analizadas en el estudio que pueden estar presentes en esta patología, pero que no son determinantes del diagnóstico de Q.S.C.I.

- La variable "presencia de epífora" presenta una eficacia inmejorable, no apareciendo ninguna recidiva en el grupo de ojos tratados con la terapia secuencial frente al grupo de ojos tratados con monoterapia CsA, y es estadísticamente significativo.

Tabla 10. Número de perros con epífora "ausencia" o "presencia" en ambos ojos.

Frecuencias observadas (N) y residuos tipificados corregidos (Res. Corr).

Día	Puntuación O.D.	CsA		Cort. + CsA	
		N	Res. Corr.	N	Res. Corr.
60	Ausencia	15	-3,1	18	3,1
	Presencia	10	3,1	0	-3,1
81	Ausencia	21	-1,8	18	1,8
	Presencia	4	1,8	0	-1,8

Día	Puntuación O.I.	CsA		Cort. + CsA	
		N	Res. Corr.	N	Res. Corr.
60	Ausencia	16	-2,9	18	2,9
	Presencia	9	2,9	0	-2,9
81	Ausencia	23	-1,2	18	1,2
	Presencia	2	1,2	0	-1,2

En el grupo sometido a la terapia secuencial, el día 60 no se detectaron ojos que manifestaban epífora, en el día 81 tras el tratamiento ninguno de ellos presentaba este signo. Por otro lado en el grupo sometido a monoterapia CsA, el día 60 se detectaron 19

ojos que manifestaban epífora, el día 81 tras el tratamiento, se diagnosticaron 6 ojos con epífora (Tabla 10).

Se confirma por lo tanto que la terapia secuencial muestra diferencias estadísticamente significativas en la no-aparición de recidivas del signo epífora (Tabla 10), frente a la monoterapia con CsA.

En las siguientes variables la terapia secuencial y la monoterapia con CsA no presentaron diferencias significativas en cuanto a la incidencia de aparición de recidivas: presencia de infiltrado inflamatorio corneal, presencia de descarga conjuntival, presencia de hiperemia conjuntival, presencia de alteraciones en el tercer párpado y degeneración corneal.

5.3.5. PAUTA DE TRATAMIENTO EFICAZ DE LA Q.S.C.I. MEDIANTE LA TERAPIA SECUENCIAL CON CORTICOESTEROIDES Y CsA EN TÉRMINOS DE EFICACIA TERAPÉUTICA Y PRESENCIA DE RECIDIVAS

La pauta de administración de cualquier terapia se relaciona directamente con la eficacia del tratamiento y la terapia secuencial no es una excepción. La Q.S.C.I. requiere un tratamiento de por vida y por lo tanto debemos de ofrecer un protocolo cómodo y a la vez eficaz en el control de signos que pueden llegar a ocasionar la ceguera y la incapacidad del paciente.

Nuestra propuesta de pauta de administración de la terapia secuencial es la siguiente:

Un ciclo de tratamiento:

1º FASE I CORTICOIDE. Aplicar una inyección subconjuntival de 0.25 ml de triamcinolona los días 0 y 15 del tratamiento. Concomitantemente se instaurará un tratamiento tópico con dexametasona al 0.1 % de 4 gotas diarias.

2º FASE II CICLOSPORINA A. El día 30 se instaurará el tratamiento con ciclosporina A 0.2% aplicándose 1 cm de pomada en el ojo afectado cada 12 horas. Duración de 30 días.

Nuevo ciclo:

Se repiten las fases I y II .

Un periodo de tratamiento de 8 semanas, ya sea con la terapia secuencial o con la monoterapia CsA, puede resultar insuficiente para el control de la enfermedad. Por lo que proponemos la Fase I en aquellos casos que cursen en su forma aguda y la Fase II en aquellos pacientes donde la enfermedad requiera una terapia de mantenimiento para los signos más relevantes (vascularización, tejido de granulación y pigmentación).

5.3.6. CONSIDERACIONES GLOBALES SOBRE LA EXPERIENCIA

Una vez analizados todos los resultados, podemos establecer que ambos tratamientos, tanto la monoterapia con CsA como la terapia secuencial de corticoesteroides (triamcinolona 4.0% y dexametasona 0.1%) y CsA 0.2% son eficaces en el tratamiento de la Q.S.C.I. Tras 8 semanas de tratamiento la terapia secuencial se mostró más eficaz en los signos clínicos más relevantes de la Q.S.C.I. (vascularización, tejido de granulación y pigmentación), presentando un número de recuperaciones más alto frente al grupo de ojos tratados con monoterapia CsA, siendo dichos datos estadísticamente significativos.

Del mismo modo se puede afirmar que ambos tratamientos, tanto la terapia secuencial como la monoterapia con CsA son tratamientos seguros que no comprometen la integridad corneal ni la función visual de los pacientes. Hecho importante a destacar ya que todo tratamiento encaminado a mejorar la función vital como es la visión, tiene entidad y relevancia por si mismo. Es un hecho conocido que la Q.S.C.I., independientemente de la velocidad de avance de la misma, acaba progresando irremisiblemente hacia una ceguera si no se ponen los medios terapéuticos adecuados^{42, 85, 113}. La terapia secuencial no sólo detiene esta progresión de la enfermedad, sino que reduce o suprime los signos clínicos característicos de esta patología, por lo que, debe considerarse como una de las principales terapias en el control de la Q.C.S.I.

Los mecanismos de acción de los fármacos empleados han permitido reforzar la teoría del origen inmunomediado de la Q.S.C.I. El tratamiento con la terapia secuencial influye en el tiempo remisión de la enfermedad, al menos en tres de los signos más

importantes: vascularización, tejido de granulación y pigmentación. También podemos afirmar que la elección de la terapia secuencial influye en la recidiva de dichos signos, considerando el factor tiempo y la gravedad de la sintomatología. Estos resultados ya los expusieron en su trabajos Neumann y Lightowler, donde proponían la administración conjunta de corticoesteroides y CsA como una alternativa más eficaz en el tiempo suponiendo que se presentarían un número menor de recidivas,^{76, 87} tal y como hemos constatado con nuestro trabajo.

Según se desprende de los datos obtenidos el uso de corticoesteroides en la terapia secuencial se traduce en una respuesta más rápida en el control de los signos clínicos de la Q.C.S.I. si se compara con la administración de CsA como fármaco único. Esta misma tendencia fue observada por Lightowler en el estudio comparativo que realizó entre las monoterapias CsA 0.2% / dexametasona 0.1% y la terapia de asociación de ambos fármacos en la Q.S.C.I., donde lesiones corneales como la vascularización superficial, infiltrado inflamatorio corneal y el tejido de granulación mejoraron antes con el tratamiento de asociación⁸⁷.

En ocasiones se ha descrito la presencia de irritación ocular tras la administración de CsA, apareciendo signos de molestia como blefaroespasmos, enrojecimiento y escozor^{65, 82, 109}. En el estudio ningún perro presentó estos signos derivados del uso de CsA. El empleo de CsA por vía oftálmica se considera un factor predisponente a la aparición de queratomycosis⁷⁷. Sin embargo, tampoco han aparecido signos que delaten la aparición de la queratitis micótica.

Tampoco se ha apreciado ninguna reacción adversa derivada del uso de los corticoesteroides o de la CsA. Se puede concluir que ambos tratamientos son seguros y bien tolerados, al igual que otros estudios realizados con anterioridad^{7, 23, 24, 44, 65, 67, 82, 83, 87}.

CONCLUSIONES

6. CONCLUSIONES

1. Tras ocho semanas de tratamiento, ni la monoterapia con CsA ni la terapia secuencial de corticoesteroides (triamcinolona 4.0% y dexametasona 0.1%) y CsA 0.2% consiguieron la remisión total de los signos de la Q.S.C.I.
2. Tras ocho semanas de tratamiento, la remisión global de los signos más relevantes de la Q.C.S.I. (infiltrado inflamatorio, vascularización, tejido de granulación) fue significativamente superior en los ojos tratados con terapia secuencial de corticoesteroides (triamcinolona 4.0% y dexametasona 0.1%) y CsA 0.2% (73.9%) que en los tratados con monoterapia con CsA (33.7%).
3. La terapia secuencial de corticoesteroides (triamcinolona 4.0% y dexametasona 0.1%) y CsA 0.2% ha demostrado una mayor eficacia que la monoterapia con CsA, en el número de recuperaciones de los ojos afectados por la Q.S.C.I., siendo estas diferencias estadísticamente significativas en cada uno de los signos evaluados:
 - Remisión del signo infiltrado inflamatorio,
42.9% (Monoterapia CsA) vs. 75.0% (Terapia Secuencial)
 - Remisión del signo vascularización,
25.0% (Monoterapia CsA) vs. 76.7% (Terapia Secuencial)
 - Remisión del signo tejido de granulación,
33.3% (Monoterapia CsA) vs. 70.0% (Terapia Secuencial)
4. Tras ocho semanas de tratamiento, no se produjo la remisión del signo presencia de pigmento en ningún paciente tratado con monoterapia con CsA., mientras que la terapia secuencial de corticoesteroides (triamcinolona 4.0% y dexametasona 0.1%) y CsA 0.2% lo consiguió en un 42.9% de los casos.

5. La terapia secuencial de corticoesteroides (triamcinolona 4.0% y dexametasona 0.1%) y CsA 0.2% produjo la remisión de los signos clínicos en los ojos afectados por la Q.S.C.I. más rápidamente que la monoterapia con CsA.

6. No aparecieron recidivas en los signos más relevantes de la enfermedad (infiltrado inflamatorio, vascularización, tejido de granulación) con ninguna de las terapias aplicadas.

RESUMEN/SUMMARY

7.1. RESUMEN

La Q.S.C.I. es un proceso inflamatorio, crónico, posiblemente inmunomediado, que afecta a la capa externa de la córnea y que se presenta en razas muy concretas: Pastor Alemán, Collie, mestizos, etc.

Tradicionalmente, su tratamiento se ha basado en el control de la inflamación mediante la administración tópica de corticoesteroides durante toda la vida del animal. Hace pocos años, con la aparición de un inmunosupresor selectivo como es la CsA, se abrieron nuevas perspectivas para el tratamiento de dicha patología.

Recientemente se han propuesto alternativas terapéuticas basadas en la asociación de dos o más fármacos con el propósito de buscar efectos sinérgicos en el tratamiento de los procesos oculares inmunomediados.

En este trabajo hemos comparado la eficacia de la monoterapia con CsA oftálmica 0.2% y de la terapia secuencial de corticoesteroides (triamcinolona 4.0% y dexametasona 0.1%) y CsA 0.2%, en el tratamiento de la Q.S.C.I.

Hemos determinado que tanto la monoterapia con CsA como la terapia secuencial son eficaces en el tratamiento de la Q.S.C.I., tanto en la remisión de los síntomas clínicos, su disminución en el tiempo y la aparición de recidivas de dichos signos. Pero la terapia secuencial se ha mostrado estadísticamente más eficaz, observándose una tendencia a la mejoría más rápida y manifiesta en los ojos tratados con la misma en un 74% frente a la monoterapia con CsA con un 34%. Asimismo, el computo de recidivas fueron similares en ambos grupos tratados.

Proponemos, en base a nuestros resultados, el empleo de la terapia secuencial como una alternativa más eficaz y como el tratamiento de elección para el control de los signos clínicos de la Q.S.C.I.

Palabras clave: queratitis superficial crónica inmunomediada, pannus, córnea, ciclosporina A, corticoesteroides, asociación de fármacos, perro.

7.2. SUMMARY

Chronic superficial keratitis is an inflammatory disease, probably immunemediated, of the canine cornea that affects to German shepherds, Collies, etc.

Traditional treatment has been based on the administration of topical corticosteroids to control the inflammation for all life of the patient. New perspectives was opened for this disease a few years ago, due to the discovery of a selective immunosuppressant agent called CsA.

Recently, new therapeutic alternatives have appeared, based on the addition of two or more drugs to look for synergic effects for the treatment of immunemediated eye disease.

In the present study we compare the efficiency of ophthalmic 0.2 % CsA monotherapy and secuential therapy (triamcinolone 4.0% + dexametasone 0.1% + ophthalmic 0.2 % CsA) for the treatment of chronic superficial keratitis.

We have concluded that as CsA monotherapy as secuential therapy are efficient for the treatment of chronic superficial keratitis in the remission of clinical signs, time to the remission, and severity of recurrents of this disease. But the secuential therapy has shown more efficient statistically with a better and faster control of the most important clinical signs, a 74%, than the CsA monotherapy with a 34%. The treated eyes have shown similar score in therms of recurrents for both therapies.

We propose, basing in our results, the use of secuential therapy as the most efficient alternative and guide treatment for the control of clinical signs of chronic superficial keratitis. In the period of time where the most relevant clinical signs (vascularization, granulation tissue and pigmentation).

ICONOGRAFÍA

8. ICONOGRAFÍA

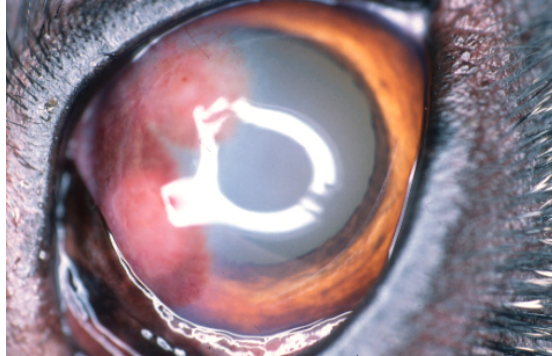


Figura 1: Neovascularización corneal superficial, infiltración celular y tejido de granulación.

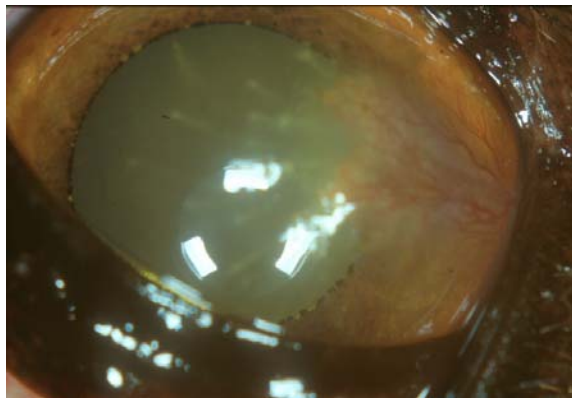


Figura 2: Neovascularización corneal superficial, infiltración celular

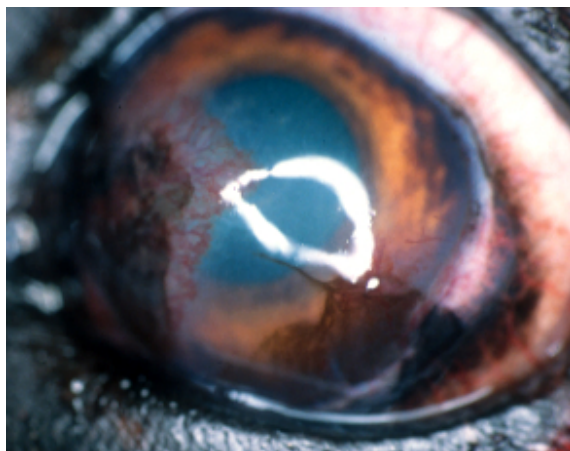


Figura 3: Neovascularización corneal superficial, infiltración celular, pigmentación corneal.



Figura 4: Neovascularización corneal superficial, infiltración celular, pigmentación corneal.



Figura 5: Ceguera por pigmentación corneal.

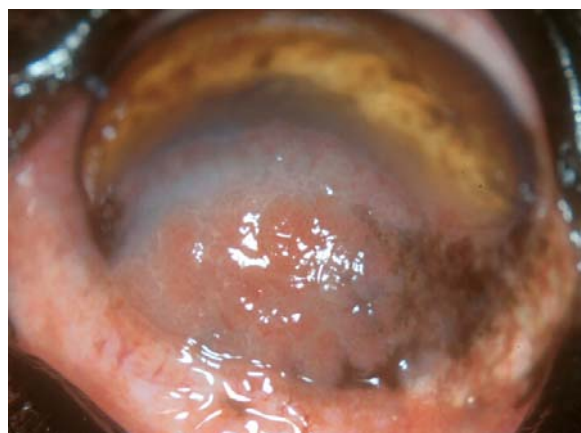


Figura 6: QCSI y conjuntivitis plasmocítica: Tejido de granulación, neovascularización corneal, infiltración celular y pigmentación corneal.

ANEXOS

9. ANEXOS

HISTORIAL CLÍNICO DEL PACIENTE (ANEXO I)

CASO N°:

NOMBRE DEL PERRO/A:

PROPIETARIO:

HISTORIAL CLÍNICO GENERAL

- El paciente le ha sido diagnosticado:

Enfermedad autoinmune: SI NO ; si la respuesta es "SI":

Lupus eritematoso sistémico Anemia hemolítica autoinmune

Hepatitis activa crónica Otro: _____

Endocrinopatía: SI NO ; si la respuesta es "SI":

Diabetes mellitus Hipo/hiperadrenocorticismo

Hipotiroidismo Otro: _____

- Descripción de algún hallazgo significativo que determine el estado actual de salud del perro/a y pueda afectar a la posibilidad de finalizar el estudio:

- Terapia actual (diagnóstico, fármaco/s, dosificación):

CASO Nº:

NOMBRE DEL PERRO/A:

- EN LOS ÚLTIMOS 5 DÍAS NO HA SIDO ADMINISTRADA ATROPINA POR VÍA TÓPICA/SISTÉMICA AL PERRO/A.

SI NO

- EN LOS ÚLTIMOS 5 DÍAS NO HA SIDO ADMINISTRADA PILOCARPINA POR VÍA TÓPICA/SISTÉMICA AL PERRO/A.

SI NO

- CURSA COMO PATOLOGÍA BILATERAL CRÓNICA (> DE 5 DÍAS).

SI NO

ES NECESARIO QUE LA RESPUESTA A LAS 6 CUESTIONES ANTERIORES SEA: "SI".

- PRUEBA DE SCHIRMER > ó = 10 MM / MIN.

O.D. SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>		O.I. SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
---	--	---

- PRESENCIA EN LA CórNEA DE VASCULARIZACIÓN Y/O TEJIDO DE GRANULACIÓN.

O.D. SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>		O.I. SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
---	--	---

ES NECESARIO QUE LA RESPUESTA SEA "SI" EN AMBAS CUESTIONES Y AMBOS OJOS.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN (ANEXO III)

- Todos aquellos animales que presenten patología parpebral inductora de queratitis pigmentaria.
- Todos aquellos animales que presenten patologías sistémicas u oculares y que puedan crear confusión en cuanto al origen de la queratitis que les afecta.
- Perras gestantes.
- Todos aquellos animales que han presentado patologías sistémicas y que puedan crear confusión en cuanto al origen de la queratitis que les afecta.
- Todos aquellos pacientes que se sospeche hipersensibilidad a cualquiera de los fármacos utilizados y la terapéutica descrita.
- Todos aquellos pacientes que no presenten una producción de lágrima suficiente, es decir, menor a 10 milímetros/minuto en la Prueba de Schirmer.

FICHA DE RECOGIDA DE REACCIONES ADVERSAS Y REACCIONES ADVERSAS GRAVES (ANEXO IV)

1.- INFORMACIÓN SOBRE LA REACCIÓN ADVERSA / REACCIÓN ADVERSA GRAVE

NOMBRE DEL PACIENTE:

FECHA DE NACIMIENTO: ----/----/----

RAZA:

SEXO:

FECHA DE INICIO DE LA REACCIÓN: ----/----/----

DESCRIPCIÓN DE LA REACCIÓN (ES) ADVERSA (S):

MODELO DE NOTIFICACIÓN DE SOSPECHA DE REACCIÓN ADVERSA DE UN MEDICAMENTO (ANEXO V)

2.- INFORMACIÓN SOBRE EL MEDICAMENTO SOSPECHOSO

NOMBRE:

DOSIS DIÁRIA:

FECHA DE INICIO: ----/----/----

FECHA DE FINALIZACIÓN: ----/----/----

REMITIÓ AL SUSPENDER LA MEDICACIÓN: SI NO

MEDICAMENTO (S) CONCOMITANTE (S):

NOMBRE:

DOSIS DIÁRIA:

FECHA DE INICIO: ----/----/----

FECHA DE FINALIZACIÓN: ----/----/----

CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS (ANEXO VI)

FICHA DE RECOGIDA DE DATOS						
CASO N°:						
NOMBRE DEL PERRO/A:						
PROPIETARIO:						
EXPLORACIÓN CORNEAL	DÍA 0		DÍA 60		DÍA 81	
	--/--		--/--		--/--	
	O.D.	O.I.	O.D.	O.I.	O.D.	O.I.
VASCULARIZACIÓN	Ausente	()	()	()	()	()
	Vasos superficiales que no se dirigen al centro de la córnea, o vasos colapsados	()	()	()	()	()
	Vasos superficiales que se extienden hasta el centro de la córnea	()	()	()	()	()
TEJIDO DE GRANULACIÓN	Ausente	()	()	()	()	()
	1% - 25% afectada	()	()	()	()	()
	26% - 50% afectada	()	()	()	()	()
	> 50% afectada	()	()	()	()	()

CASO N°:						
EXPLORACIÓN CORNEAL	DÍA 0		DÍA 60		DÍA 81	
	--/--		--/--		--/--	
	O.D.	O.I.	O.D.	O.I.	O.D.	O.I.
OPACIDAD POR PIGMENTO	Ausente	()	()	()	()	()
	1% - 25% afectada	()	()	()	()	()
	26% - 50% afectada	()	()	()	()	()
	> 50% afectada	()	()	()	()	()
INFILTRADO INFL. CORNEAL	Ausente	()	()	()	()	()
	Leve	()	()	()	()	()
	Marcado	()	()	()	()	()
DEGENERACIÓN CORNEAL	Ausente	()	()	()	()	()
	1% - 25% afectada	()	()	()	()	()
	26% - 50% afectada	()	()	()	()	()
	> 50% afectada	()	()	()	()	()

CASO N°: _____

EXPLORACIÓN DE LA CONJUNTIVA CORNEAL		DÍA 0		DÍA 60		DÍA 81	
		--/--		--/--		--/--	
		O.D.	O.I.	O.D.	O.I.	O.D.	O.I.
NATURALEZA DE LA DESCARGA CONJUNTIVAL	Ausente	()	()	()	()	()	()
	Mucoide	()	()	()	()	()	()
	Purulenta	()	()	()	()	()	()
VOLUMEN DE LA DESCARGA	Ausente	()	()	()	()	()	()
	Leve o moderada	()	()	()	()	()	()
	Marcada	()	()	()	()	()	()
HIPEREMIA CONJUNTIVAL	Ausente	()	()	()	()	()	()
	Leve o moderada	()	()	()	()	()	()
	Marcada	()	()	()	()	()	()

CASO N°: _____

EXAMEN DEL DE LA MEMBRANA NICTITANTE		DÍA 0		DÍA 60		DÍA 81	
		--/--		--/--		--/--	
		O.D.	O.I.	O.D.	O.I.	O.D.	O.I.
	Normal	()	()	()	()	()	()
	Despigmentado / engrosado / hiperémico	()	()	()	()	()	()
	Presencia marcada de folículos linfoides	()	()	()	()	()	()

CASO N°: _____

OTRAS VALORACIONES OFTALMOLÓGICAS		DÍA 0		DÍA 60		DÍA 81	
		--/--		--/--		--/--	
		O.D.	O.I.	O.D.	O.I.	O.D.	O.I.
EPIFORA	Ausencia	()	()	()	()	()	()
	Presencia	()	()	()	()	()	()
FUNCIÓN VISUAL	Ausencia	()	()	()	()	()	()
	Presencia	()	()	()	()	()	()

CASO N°: _____

PRUEBA DE SCHIRMER		DÍA 0		DÍA 60		DÍA 81	
		--/--		--/--		--/--	
		O.D.	O.I.	O.D.	O.I.	O.D.	O.I.
VALORES (mm/min)	DÍA 0	___/___		___/___		___/___	
	DÍA 60	___/___		___/___		___/___	
	DÍA 81	___/___		___/___		___/___	

BIBLIOGRAFÍA

10. BIBLIOGRAFÍA

- 1) **Allen M, Wright P and Reid L.**
The human lacrimal gland; a histochemical and organ culture study of the secretory cells.
Arch. Ophthalmol. 88: 493-497. 1972
- 2) **Arellano Chavez S.**
Estudio clínico sobre el uso de la Ciclosporina en el tratamiento del pannus canino.
Tesis de licenciatura. FMVZ UNAM 1995
- 3) **Becker E.**
The formylpeptide receptor of the neutrophil. A search and conserve operation.
Am. J. Pathol. 129: 16. 1987.
- 4) **Bedford PGC, Longstaffe JA.**
Corneal pannus (chronic superficial keratitis) in the german shepherd dog.
J. Small Anim Pract 20:41-56. 1979
- 5) **Behrens-Bauman W, Theuring S and Brewitt H.**
The effect of topical cyclosporine A in rabbit cornea: a clinical and electron microscopic study.
Graefe's Arch. Clin. Ophthalmol. 224: 520-524. 1986
- 6) **Belin MW y Bouchard CS.**
Topical cyclosporin A: Improved graft survival in high risk corneal transplant patients.
En American Academy of Ophthalmology Annual Meeting, Final Program, JB Lippicott Co., Philadelphia. 160. 1988
- 7) **Belin MW, Bouchard CS and Phillips TM.**
Update on Topical Cyclosporine A. Background, Immunology and Pharmacology.
Cornea 9: 184-195. 1990
- 8) **Bellot JL y col.**
Relación dosis-absorción ocular y sistémica de ciclosporina A tras aplicación tópica.
Arch. Soc. Española de Oftalmología 64: 465-472. 1993
- 9) **Ben Ezra D, Peer J and col.**
Cyclosporine eyedrops for the treatment of severe vernal keratoconjunctivitis.
Am. J. Ophthalmol. 101: 278-282. 1986

- 10) **Bendson H and Calif PA.**
Permeability of the Cornea to Topically Applied Drugs.
Arch. Ophthalmol. 91: 313-327. 1974'
- 11) **Bielroy L and Frohman LP**
Allergy and immunologic disorders of the eye.
J. Allergy. Clin. Immunol. 89: 1-15. 1992
- 12) **Bigelbach A.**
Local use of cyclosporine in the treatment of corticosteroid resistant cases of chronic superficial keratitis and plasma cell infiltration of the nictitating membrane.
Kleintierpraxis. 38:271-280. 1993
- 13) **Bigelbach A.**
Topical use of cyclosporine in the treatment of corticosteroid resistant cases of chronic superficial keratitis and plasma cell infiltration of the nictitating membrane.
European Journal of Companion Animal Practice 4: 31-38. 1994
- 14) **Bleik JH and Tabbara KF.**
Topical cyclosporine in vernal keratoconjunctivitis.
Ophthalmology 98: 1679-1684. 1991
- 15) **Borel JF, Feurer C and col.**
Biological effects of cyclosporine A: a new antilymphocytic agent.
Agent Action 6: 468-475. 1976
- 16) **Brennewstock J and Befus AD.**
Mucosal immunology
Immunology 41: 249-270. 1980
- 17) **Chandler JW y Gillete**
Immunologic Defense Mechanisms of the Ocular Surface
Ophthalmology 90: 585-591. 1983
- 18) **Chauvin AS y Schmidt-Morand D.**
Utilización de la Ciclosporina A en el tratamiento de la queratitis superficial crónica inmunomediada en el pastor alemán.
L'Action Vétérinaire 1355: 13-16. 1996
- 19) **Chavkin M, Roberts SM and col.**
Risk factors for development of chronic superficial keratitis in dogs.
JAVMA. 204(10): 1630-1634. 1994

- 20) **Chen YF, Gebhardt and col.**
Cyclosporine containing collagen shields suppress corneal allograft rejection.
Am. J. Ophthalmol. 109: 132-137. 1990
- 21) **Ching C and López C.**
Natural killing of herpes simplex virus type 1-infected target cells: normal human responses and influence of an antiviral antibody.
Infecc. Human 26: 49-56. 1979
- 22) **Chipont E y col.**
Escudos de colágeno como potenciadores de la penetración transcorneal de ciclosporina tópica.
Arch. Soc. española de Oftalmología 69: 251-258. 1995
- 23) **Christmas R.**
Cyclosporine: Applications in Ophthalmic Disease. Proceedings of a meeting held in conjunction with the meeting of the ESVO-ECVO. Schering Plough Animal Health. September. 58-60. 1994
- 24) **Clerc B.**
Tratamiento de las enfermedades inmunomediadas y de las enfermedades autoinmunes oculares en el perro y el gato con Ciclosporina A.
Prat. Méd. Chir. Anim. Comp. 31:73-81. 1996
- 25) **Clerc B, Hamel B y col.**
La queratitis superficial crónica del pastor alemán. Conceptos etiológicos actuales y el balance de las técnicas terapéuticas y quirúrgicas.
Rec. Med. Vet. 152(10): 645-652. 1976
- 26) **D'Alessandro LP, Rossetti SB and col.**
Contamination of nonpreserved topical cyclosporine.
Invest Ophthalmol Vis Sci 35(4): 2191. 1994
- 27) **Dannenberg AM.**
The antiinflammatory effects of glucocorticoids.
Inflammation 3: 329. 1979.
- 28) **Di Rosa M.**
Multiple control of inflammation by glucocorticoids.
Agents Action 17: 284. 1985
- 29) **Domínguez A, Quiroga P, Jareño M.**
El tratamiento de enfermedades médicas con triamcinolona intravítrea. Arch Soc Esp Oftalmo 165: 491-498. 1993

- 30) **Eichenbaum JD, Macy DW and col.**
Effect in large dogs of ophthalmic prednisolone acetate on adrenal gland and hepatic function.
J. Am. Anim. Hosp. Assoc. 24: 705-709. 1988
- 31) **Emmel EA, Verweij CL and col.**
Cyclosporin A specifically inhibits function of nuclear proteins involved in T cell activation.
Science 246: 1617-1620. 1989
- 32) **Farmer AM.**
Corneal pannus in the dog.
Vet Annual. 24th Issue. Bristol. UK. Schlentechnica. 1984
- 33) **Feldman EC.**
Canine and feline Endocrinology and Reproduction.
WB Saunders Co. Philadelphia. 218-228. 1987
- 34) **Felsburg PJ and Baker E.**
Overview of the Immune System and Immunodeficiency Diseases
The Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice. Saunders Co. Philadelphia 24: 629-653. 1994
- 35) **Fenech JR, Clerc B and col.**
Chronic superficial keratitis in the German Shepherd dog. An attempt to prove an immunopathological process.
Transactions of the 17th Annual Meeting of the American College of Veterinary Ophthalmologists. 3-10. 1986
- 36) **Fisher GJ, Duell EA and col.**
Levels of cyclosporine in epidermis of treated psoriasis patients differentially inhibit growth of keratinocytes cultured in serum free versus serum containing media.
J. Invest. Dermatol. 91: 142-146. 1988
- 37) **Fleiss JL.**
Statistical methods for rates and proportions.
New York. Wiley. 119-123. 1981
- 38) **Foets B, Missotten L and col.**
Prolonged survival of allogenic corneal grafts in rabbits treated with topically applied cyclosporine A: systemic absorption and local immunosuppressive effect.
Br. J. Ophthalmol. 69: 600-603. 1985
- 39) **Frey FJ.**
La ciclosporina en la enfermedad autoinmune.
Schweiz. Med. Wschr. 120: 772-786. 1990

- 40) **Gallin JI, Snyderman R and col.**
Inflamation: basic principles and clinical correlations. New York. Raven Press. 17. 1988
- 41) **Gelatt KN.**
Immune responses and the eye.
Veterinary Ophthalmology, 3th Ed. 239-255. Philadelphia. Lea & Febiger. 1999
- 42) **Gelatt KN.**
Diseases of the canine cornea and sclera.
Veterinary Ophthalmology, 3th Ed. 649-653. Philadelphia. Lea & Febiger. 1999
- 43) **Gilger BC and col.**
Effect of topical 2% cyclosporine on peripheral cellular immunity in dogs with keratoconjunctivitis sicca.
Proceedings of the 25th Annual Meeting of the American College of Veterinary Ophthalmologists. San Francisco. Octubre 26-30. 1994
- 44) **Gionfriddo JR.**
Bacterial adherence to the mucosal surfaces and its inhibition by secretory antibodies.
Vet. Med. 90: 256-264. 1995
- 45) **Glaze MB, Crawford MA and col.**
Ophthalmic corticosteroid therapy: Systemic effects in the dog.
J. Am. Vet. Med. Assoc. 192: 73-75. 1988
- 46) **Gonzalez EM, Rodriguez A and Rollan E.**
Comparison of cyclosporin A and dexamethasone in the treatment of canine nictitans plasmacytic conjunctivitis.
Veterinary Records 144: 696-701. 1999
- 47) **González A, Villanueva BL y Pereira JL.**
Administración subconjuntival de corticoides depot para el tratamiento de la queratitis superficial crónica.
Consulta 84-86. SEMIV 98. 1998
- 48) **Granelli-Piperno A, Inaba K and Steinman R.**
Stimulation of lymphokine release from T lymphoblasts. Requirement for mRNA synthesis and inhibition by cyclosporin A
J. Exp. Med. 160: 1792-1801. 1984
- 49) **Granelli-Piperno A and Keane M.**
Effects of cyclosporine A on T lymphocytes and accessory cells from human blood.
Transplant. Proc. 20: 136-142. 1988

- 50) **Granelli-Piperno A, Keane M and Steinman R.**
Evidence that cyclosporine inhibits cell-mediated immunity primarily at the level of the T lymphocyte rather than the accessory cell.
Transplantation 46: 53-60. 1988
- 51) **Gruning G and col.**
The radiation therapy of Chronic Superficial Keratitis with Strontium 90.
Kleintierpraxis 46: 389-399. 2001
- 52) **Hamrah P and col.**
Corneal immunity is mediated by heterogeneous population of antigen-presenting cells.
J. Leukoc. Biol. 74(2): 172-178. 2003
- 53) **Hatchell DL, McAdoo T and col.**
Quantification of cellular proliferation in experimental proliferative vitreoretinopathy.
Arch Ophthalmol 106: 669-672. 1988
- 54) **Havener WH.**
Ocular Pharmacology. 5th Ed. The CV Morby Co. St. Louis. 433-500. 1983
- 55) **Hernández MR, Wenk EW and col.**
Corneal conjunctival uptake of topical ³H-dexamethasone in the rabbit eye.
Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 20: 120. 1981.
- 56) **Herreras JM.**
Arch. Soc. Española de Oftalmología 3. Marzo. 2002
- 57) **Hess AD.**
Mechanisms of action of cyclosporine: Considerations for the treatment of autoimmune diseases.
Clin. Immunol. Immunopathol. 68: 220-228. 1993
- 58) **Hess AD, Esa AH and Colombani PM.**
Mechanisms of action of cyclosporine: Effects on cells of the immune system and on subcellular event in T cell activation.
Transplant. Proc. 20: 29-40. 1988
- 59) **Holland EJ, Chan C and col.**
Immunohistologic findings and results of treatment with cyclosporine in ligneous conjunctivitis.
Am. J. Ophthalmol. 107. 160-166. 1989
- 60) **Holmberg DL, Scheifer HB and Parent J.**
The cryosurgical treatment of pigmentary keratitis in dogs. An experimental and clinic study.
Veterinary-Surgery 15: 1-4. 1986

- 61) **Hui YN, Liang HC and col.**
Corticosteroids and daunomycin in prevention of experimental proliferative vitreoretinopathy induced by macrophages.
Arch Clin Exp Ophthalmol 231: 209-114. 1993
- 62) **Jackson PA, Kaswan RL and col.**
Chronic superficial keratitis in dogs: A placebo controlled trial of topical cyclosporine treatment.
Progr. Vet. Comp. Ophthalmol. 4:269-275. 1991
- 63) **Kaan G and Özden O.**
Therapeutics use of topical cyclosporine
Ann. Ophthalmol. 25: 182-186. 1993
- 64) **Kahan BD.**
Cyclosporine.
The New England Journal of Medicine. 321(25): 1725-1738. 1989
- 65) **Kaswan RL.**
Ophthalmic Cyclosporine: Immunology, Pharmacology and Investigational Indications. Porceeding of a meeting held in conjunction with the meeting of the ESVO-ECVO. Schering Plough Animal Health. September 7-16. 1994
- 66) **Kaswan RL, Bounous d and Hirst SG.**
Diagnosis and management of keratoconjunctivitis sicca.
Vet. Med. 90: 539-560. 1995
- 67) **Kaswan RL, Salisbury M.**
A new perspective on canine keratoconjunctivitis sicca: Treatment with ophthalmic cyclosporine.
Vet Clin North Am 20(3): 583-613. 1990
- 68) **Kaswan RL, Salisbury M and Ward DA**
Spontaneous canine keratoconjunctivitis sicca: Treatment with cyclosporine eye drop.
Arch Ophthalmol 107(8): 1210-1216. 1989
- 69) **Kaswan RL, Zhou DH and col.**
Components in normal dog tears and tears from dogs witj KCS treated with cyclosporine. Invest Ophthalmol Vis - Chauvin AS y Schmidt-Morand D. Utilización de la ciclosporina A en el tratamiento de la queratitis superficial crónica inmunomediada en el pastor alemán.
L'Action Vétérinaire 1355: 13-16. 1996
- 70) **Kimball PM, Kerman RK and col.**
Cyclosporine and rapamycin effect protein kinase C induction of the intracellular activation signal, activator of DNA replication.
Transplantation 55: 1128-1132. 1993

- 71) **Kirk Bonagura.**
Terapéutica veterinaria de pequeñas especies XII. Pannus. Ed. Interamericana Mac Graw Hill 1344 - 1347. 1997
- 72) **Kirk RE.**
Experimental design (2ª ed.). Pacific Grove, CA: Brooks/Cole. 259-262. 1982
- 73) **Krähenmann A.**
Effect of UV light on the cornea of German Shepherd dogs. Proceedings of the World Veterinary Congress. Thessaloniki. Grecia. 1741-1742. 1975
- 74) **Krohne SD and Vestre WA.**
Ocular Use of Antiinflammatory Drugs in Companion Animals. Comp. cont. Ed. 9: 1085-1096. 1987
- 75) **Lechuga G J.**
Queractomía superficial como tratamiento quirúrgico de las queratitis pigmentarias crónicas en perros.
Tesis de licenciatura. FMVZ UNAM 1986
- 76) **Lightowler CH et Herrera HD.**
Utilisation de la cyclosporine A dans le traitement de la kératite superficielle chronique.
Prat. Méd. Chir. Anim. Comp. 30: 175-180. 1995
- 77) **Marlar AB, Miller PE and col.**
Canine Keratomycosis.
J. Am. An. Hosp. Assoc. 30: 331-340. 1994
- 78) **Mattheus J, Steven MR and Mowafak DS.**
Risk factors for development of chronic superficial keratitis in dog. Journal of the American Veterinary Medical Association. USA. 204:10. 1994
- 79) **Mayer SJ.**
Stratospheric ozone depletion y animal health.
Veterinary Record. USA. 131:6. 1992
- 80) **Mc Guee CN.**
Pharmacokinetics of ophthalmic corticosteroids
Bt. J. Ophthalmol. 76: 681-684. 1992
- 81) **Meyers-Elliot RH, Chitjian PA and col.**
Effects of cyclosporine A on clinical and immunologic parameters in herpes simplex keratitis.
Inves. Ophthalmol. Vis. Sci. 28:1170. 1987

- 82) **Morgan RV.**
Clínica de Pequeños Animales. Horcourt Brace Saunders. 3ª Ed. 1015-1016. 1999
- 83) **Morgan R and Abrams K.**
Topical administration of cyclosporine for treatment of keratoconjunctivitis sicca in dogs.
JAVMA 199(8): 1043-1046. 1991
- 84) **Mosteller MW, Gebhardt BM and col.**
Penetration of topical cyclosporine into de rabbit cornea, aqueous humor and serum.
Arch. Ophthalmol. 103: 101-102. 1985
- 85) **Motta I y col.**
Mecanismo de acción de la ciclosporina.
Annales de l'Institut Pasteur. Actualités 3:197-204. 1991
- 86) **Muñoz SJ, Vlases PH and col.**
Elevated arterial blood pressure in survivor of liver transplantation treated with cyclosporine and corticosteroids.
Trasplant. Proc. 20: 623-627. 1988
- 87) **Neumann W and Schulte-Neumann AL.**
Chronic Superficial Ketaritis: Result of a european controlled study of cyclosporine ophthalmic ointment.
Praktische-Tierarzt 78: 954-978. 1997
- 88) **Nussenblatt RB, Palestine AG.**
Uveitis: Fundamentals and Clinical Practice.
Chicago: Year Book Medical Publishers. 117. 1989
- 89) **Nussenblatt RB, Palestine AG and col.**
Treatment of intraocular inflammatory disease with cyclosporine A.
Lancet. 2: 235-238. 1983
- 90) **Olivero DK, Davidson MG and col.**
Clinical evaluation of 1% cyclosporine for topical treatment of keratoconjunctivitis sicca in dogs.
JAVMA 199: 1039-1042. 1991
- 91) **Palestine AG, Austin HA and Balaw JE.**
Renal histopathology alterations in patients treated with cyclosporine for uveitis.
N. Engl. J. Med. 314: 1293-1298. 1986
- 92) **Pardo A y Ruiz MA.**
SPSS 11.0. Guía para el análisis de datos. McGraw Hill. Madrid. 244- 246. 2002

- 93) **Peiffer RL, Gelatt KN and col.**
Chronic superficial keratitis (pannus) in related greyhounds.
Vet Med. & Small A. Clin. 72: 35-37. 1977
- 94) **Peiffer RL, Peterson-Jones SM.**
Oftalmología de animales pequeños. Editorial Intermédica. Segunda Edición. 1998
- 95) **Pérez L y col.**
Ciclosporina A tópica al 2% en conejos: determinación de su concentración corneal en las horas siguientes a la instilación.
Arch. Soc. Española de Oftalmología 65: 55-60. 1993
- 96) **Peruccio C.**
La cornea.
AVEPA 5:17. 13-23. 1985
- 97) **Petrick SW.**
Manual de Cirugía Oftalmológica. Ed. Acribia. 3º Ed. España 1990
- 98) **Phillips K, Arffa MD and col.**
Effects of prednisolone and medroxyprogesterone on corneal wound healing, ulceration and neovascularization
Arch. Ophthalmol. 101: 640. 1983
- 99) **Power WJ, Mullaney P and col.**
Effect of topical cyclosporin A on conjunctival T cells in patients with secondary Sjögren's syndrome.
Cornea 12. 507-511. 1993
- 100) **Read RA.**
Treatment of Canine Nictitans Plasmacytic Conjunctivitis with 0.2 per cent Cyclosporin Ointment.
J. Small Anim. Pract. 36: 50-56. 1995
- 101) **Rehany U and Waisman M.**
Suppression of corneal allograft rejection by systemic cyclosporine A in heavily vascularized rabbit corneas following alkali burns.
Cornea. 13: 447-453. 1994
- 102) **Renwick P.**
Diagnosis and treatment of corneal disorders in dogs.
In Practice: July / August. 315- 328. 1996
- 103) **Renz H, Or R and col.**
Reciprocal regulatory effects of IL-4 on cell growth and immunoglobulin production of Ig-secreting human B-cell lines.
Clin. Immunol. Immunopathol. 64: 223-241. 1992

- 104) Robbins SL, Cotran RS and Kumar V.**
Trastornos de la Inmunidad. Patología estructural y funcional. 4ª Ed. Vol. I. Mc Graw-Hill Interamericana. Madrid. 169-246. 1990
- 105) Roberts SM, Lavach JD and col.**
Effect of ophthalmic prednisolone on the canine adrenal gland and hepatic function.
Am. J. Vet. Res. 45: 1711-1714. 1984
- 106) Rodríguez-Agirretxe I y col.**
Estudio de dos pautas de inmunosupresión tras alotrasplante límico.
Arch. Soc. Española de Oftalmología. Enero. 2003
- 107) Rubin LF.**
Inherited Eye Diseases in Purebred Dogs. Williams & Wilkins. Baltimore. 1989
- 108) Ryffel B.**
Pharmacology of Cyclosporine: Celular activation, regulation of intracellular events by cyclosporine.
Pharmacol. Rev. 41: 407-422. 1989
- 109) Salisbury MA, Kaswan RL and Brown J.**
Microorganisms isolated from corneal surface before and during topical cyclosporine treatment in dog with keratoconjunctivitis sicca.
Am. J. Vet. Res. 56: 880-884. 1995
- 110) Schlaegel TF.**
Accidental intraocular injection of depot corticosteroids.
Trans. Acad. Ophthalmol. Otolaryngol. 78: 847-855. 1974
- 111) Secchi AG, Tognon MS and Leonardi A.**
Topical use of cyclosporine in the treatment of vernal keratoconjunctivitis.
Am. J. Ophthalmol. 110: 641-645. 1990
- 112) Slatter D.**
Fundamentos de Oftalmología Veterinaria. Ed. Intermedica. 2º Ed. Argentina. 1992
- 113) Slatter DH, Lavach JD and col.**
Überreiter's Syndrome (chronic superficial keratitis) in dogs in the Rocky Mountain area. A study of 463 cases.
J. Small Anim. Pract 18: 757-772. 1997
- 114) Stades FC, Boevé MH y col.**
Oftalmología pa el veterinario práctico. Ed. Intermédica. Ed. Argentina. 1999

- 115) Stanley RG.**
Superficial stromal keratitis in the dog.
Australian Vet. J. 65: 321-323. 1988
- 116) Spandau UH and col.**
High expression of chemokines Gro-alpha (CXCL-1), IL-8 (CXCL-8), and MPC-1 (CCL-2) in inflamed human corneas in vivo.
Arch. Ophthalmol. 121: 825-831. 2003
- 117) Tchernitchin A and col.**
Glucocorticoids localization by radioautography in the rabbit eye of 3H-dexamethasone.
Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 19: 1231. 1980
- 118) Theodore FH, Blomfield SE and Mondino BJ.**
Mecanismos Inmunológicos Básicos. Alergia Clínica e Inmunológica del Ojo.
Grass Ed. Barcelona. 9-22. 1985
- 119) Tsubota K and col.**
Reconstruction of the corneal epithelium by limbal allograft transplantation for severe ocular surface disorders.
Ophthalmology 102: 1486-1496. 1995
- 120) Tsunawaki S, Sporn M and col.**
Deactivation of macrophages by transforming growth factor.
Nature 334: 260. 1988
- 121) Überreiter O.**
Die Mikroskopie am lebenden Tierauge. Wien Tierärztl.
Monatsschr. 43:77-82. 1956
- 122) Überreiter O.**
Eine Besondere Keratitisform (keratitis superficialis chronica) beim Hunde.
Wien Tierärztl.
Monatsschr. 48:65-78. 1961
- 123) Überreiter O, Sibalin M und col.**
Zur Frage der Aetiologie der Keratitis superficialis cronica der Schafrhunde.
Wien Tierärztl.
Monatsschr. 58:323-328. 1971
- 124) Veenendaal H.**
Keratitis superficialis (keratitis pannosa et pigmentosa)
Bij den Hond. Tijdschr. Diergeneesk. 55:1175. 1928

- 125) **Vine W, Billiar T and col.**
Cyclosporine induced hepatotoxicity: a microassay by hepatocytes in tissue culture.
Transplant. Proc. 20: 859-862. 1988
- 126) **Weingarten AJ and Huq A.**
Ophthalmic use of Cyclosporine: Formulation considerations. ESVO-ECVO Meeting. Dresden. Alemania. Septiembre 14. 1994
- 127) **White JV.**
Cyclosporine: Prototype of a T-cell selective immunosuppressant.
J. Am. Vet. Med. 189: 566-570- 1986
- 128) **Whitley RD, McLaughlin SA and col.**
Update on eye disorders among purebred dogs.
Veterinary Medicine. 6: 574-592. 1995
- 129) **Wiederholt M, Kossendrup D y col.**
Pharmacokinetics of topical cyclosporin A in the rabbit eye.
Invest. Ophthalmol. Visc. Sci. 27: 519-524. 1986
- 130) **Wilkie DA.**
Inflamación ocular: Opciones terapéuticas.
The Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice 2: 39-46. 1995
- 131) **Williams DL.**
Histological and immunohistochemical evaluation of canine chronic superficial keratitis.
Research in Veterinary Science. 67: 191-195. 1999
- 132) **Williams DL, Hoey AJ and Smitherman P.**
Comparison of topical cyclosporin and dexamethasone for the treatment of chronic superficial keratitis in dogs.
Veterinary Record 137: 635-639. 1995
- 133) **Wilson CA, Berkowitz BA and col.**
Treatment with intravitreal steroid reduces blood-retinal barrier breakdown due to retinal photocoagulation.
Arch Ophthalmol 110: 1155-1159. 1992
- 134) **Winer BJ, Brown DR and Michels KM.**
Statistical principles in experimental design (3^a ed.). New York: McGraw-Hill. 509-530. 1991
- 135) **Wright P and Mackie LA.**
Mucus in the healthy and disease eye.
Trans. Ophthalmol. Soc. UK. 97: 1-7. 1977

- 136) Wyman M.**
Manual de Oftalmología de los pequeños animales
Salvat Ed. Barcelona. 1-20.1988
- 137) Xu KP and col.**
Survival of rabbit limbal stem cell allografts after administration of cyclosporine A.
Cornea 18: 459-465. 1999