

59
2j



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLAN

“QUERATOCONJUNTIVITIS SECA (QCS) EN EL PERRO Y SU NUEVA ALTERNATIVA DE TRATAMIENTO A BASE DE CICLOSPORINAS (REVISION BIBLIOGRAFICA)”

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
MEDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

P R E S E N T A

OSCAR FELIPE PEREZ LOPEZ

ASESOR: M.V.Z Cert. GERARDO GARZA MALACARA

CUAUTITLAN IZCALLI, EDO. DE MEXICO

1999

0270152

TESIS CON
ALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



UNIVERSIDAD NACIONAL
AVENIDA DE
MEXICO

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

U. N. A. M.
FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES-CUAUTITLAN

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS



DEPARTAMENTO DE
EXAMENES PROFESIONALES

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

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

Con base en el art. 28 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos la TESIS:
"Queratoconjuntivitis seca en el perro y su nueva alternativa de tratamiento a base de ciclosporinas" (Revisión bibliográfica).

que presenta el pasante: Oscar Felipe Pérez López.
con número de cuenta: 9057391-4 para obtener el TITULO de:
Médico Veterinario Zootecnista.

Considerando que dicha tesis reúne los requisitos necesarios para ser discutida en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO

ATENTAMENTE.

"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"

Cuautitlán Izcalli, Edo. de Méx., a 30 de Septiembre de 1998

PRESIDENTE MVZ. Carlos Manuel Appendini Tazzer.

VOCAL MVZ. Carlos García Alcaraz.

SECRETARIO MVZ. Gerardo Garza Malacara.

PRIMER SUPLENTE MVZ. Margarita Pinto Sagahón. 17/10/98 P.F.S.

SEGUNDO SUPLENTE MVZ. Germán Garrido Farina.

DEDICATORIAS.

A mis padres (Don Felipe y Conchita):

Por su gran apoyo y comprensión para alcanzar una de mis mayores metas, aunque antes no valoré todo lo que hicieron por mí, ahora reconozco, y lo hago en vida, que me equivoqué, y ante mi error me levanto para compartir este éxito con ustedes dos porque los amo y los necesito. Mil gracias.

A mis hermanos Verónica †, Leonel, Toño y Héctor:

Gracias por soportar mi carácter tan difícil , aún así como soy, logré y alcancé mi objetivo. No es justificación y me disculpo ante ustedes por todo lo malo que pude haberles causado. A Vero, aunque no te conocí sé que siempre estuviste ahí en donde todos quisiéramos estar, y sé que te tuviste que ir por que sólo los ángeles pueden estar al lado de Dios y pedir por su familia, gracias. A Héctor por ser siempre el ejemplo de vivir tu vida con tus propios ideales y por tener 2 hermosas hijas que me alegrar mis días. A Toño por ser siempre alegre y arrancar de mí de vez en cuando una sonrisa y enseñarme que al ser alegre salen mejor las cosas, mil gracias por la computadora que fue una herramienta importante en la realización de este trabajo. A Leonel por soportar todas mis incoherencias y recriminaciones, te pido perdón de lo más sincero de mi ser por cargarte todos mis rencores y frustraciones, tú no eres culpable de lo poco que me había valorado.

A Medory:

Por ese gran apoyo e impulso que fueron piezas claves para lograr mis objetivos profesionales, por disponer siempre de un tiempo para mí, por hacerme entender lo importante que soy para tí y para mí, por tu amor tan sincero y fiel, por tu honestidad y tu fé que depositaste en mí, por hacerme sentir cada una de tus caricias, besos y abrazos, por darme la oportunidad de trabajar contigo y aprender de tí, por ser mi mejor compañera de equipo puesto que presentamos trabajos verdaderamente profesionales, ahora soy feliz, espero completar este ciclo de mi vida de la mejor manera estando a tu lado por siempre. Nena, tú serás mi gran amor... Jet' Aime.

A mi Tía Hortencia:

Por ese gran amor, apoyo y sabiduría que siempre te han caracterizado. Por encontrar en mí lo que nunca antes pude visualizar, por hablarme siempre con la verdad y sobre todo por tenerte a mi lado puesto que en los momentos difíciles nunca negaste el escucharme y siempre tuviste unas palabras de aliento para mí, por ser el vivo ejemplo de lo importante que es vivir y enfrentar los retos de la propia vida, gracias por ayudarme a crecer, te quiero mucho.

AGRADECIMIENTOS

A mi familia en general:

A todos mis tíos, tías, primos y primas, sobrinas y demás, gracias por soportarme y apoyarme cada uno de ustedes en el momento que lo necesitaba.

Al Sr. Juan y Sra. Lupita:

Por tener una hija tan hermosa y adorable, por su apoyo económico y moral que muchas veces me otorgaron, por darme el honor de ser mis suegros, por enseñarme sus experiencias y tratar de que yo las asimilara como sugerencias y no como consejos, por su infinita confianza, por permitirme estar en su casa realizando trabajos y tareas hasta altas horas de la noche, por todas las atenciones que recibí de ustedes, discúlpenme por si alguna vez los ofendí con mi inmadurez, gracias mil por ser como son.

Al M.V.Z. Rodolfo Córdoba Ponce:

Por ser un gran amigo y guiarme en el camino del cuidado a los animales por enseñarme a valorarlos y respetarlos por lo que son, por darme la oportunidad de enfrentarme por primera vez a la vida profesional, por creer siempre en mí... mil gracias.

Al M.V.Z. Carlos García Alcaraz:

Por darme la oportunidad de trabajar con usted, para mí el mejor Veterinario de México. Por sus enseñanzas y regaños que fueron importantes en mi formación, por sus consejos que me otorgó para mi vida profesional, por recibirme siempre con una sonrisa y sobre todo por ser como es... mi gran maestro, mil gracias.

A la M.V.Z. Alejandra Villegas:

Por permitirme ayudarlo en su trabajo, por su confianza que me acercó a usted como un gran amigo incondicional, por guiarme y regañarme cuando era necesario, por ofrecerme su consuelo y amistad, por contribuir a mi experiencia profesional con sus conocimientos... mil gracias.

Al M.V.Z. Cert. Luis Díaz Coppe:

Por todos y cada uno de sus consejos profesionales, por permitirme trabajar para usted, por aportar este tema de tesis, por enseñarme a valorar nuestra carrera, por el esfuerzo que hace por dignificar nuestra profesión, por ser un amigo...mil gracias.

Al M.V.Z. Cert. Gerardo Garza Malacara:

Por ayudarme a realizar este gran trabajo y el más importante, por tenerme paciencia y sobre todo confianza para desarrollar esta tesis, gracias por su asesoría.

A todos mis amigos y amigas:

A Rocío J., Margarita, Néstor, Luis Ixta, Esmeralda, Ricardo, Auro, África, Javier, Alicia, Vero, Fer, Ana H. Villalobos, Anita Padilla, Beto, "Buitre", Nelly, Gaby, Manuel,

Edgar, David, "Pala", y a todos y cada uno de los que realmente me brindaron su amistad, si los omito una disculpa.

A los perros, gatos y a todos los animales en general:

Mi eterno agradecimiento por contribuir con sus vidas a la formación de un profesionalista, esperando que la mejor forma de corresponder a tan grande honor, sea ejerciendo con ética, cariño y conocimientos para poder brindarles lo mejor de mí...mantengo la esperanza que algún día se les respete como merecen.

¡Gracias mil ...esto va por todos ustedes!

*"... Todos en la vida cometemos errores pero depende de tí si tus errores los
conviertes en fracasos..."*

Dr. Carlos García Alcaraz.

*"... El Médico ayuda con lo que sabe no con lo que ignora e ignorar las cosas
universalmente sabidas es privar al enfermo de un beneficio sin el cual puede quedar
comprometida su vida..."*

INDICE

❑	Objetivos.	
❑	Resumen.	
❑	Introducción	1
❑	Causas	8
❑	Patogenia	14
❑	Signos clínicos	16
❑	Diagnóstico	22
❑	Tratamiento farmacológico	24
❑	Ciclosporina, la nueva alternativa para el tratamiento de QCS	29
❑	Discusión	38
❑	Conclusión	39
❑	Bibliografía	40

OBJETIVOS

- ❑ Señalar la importancia de la Queratoconjuntivitis Seca en el perro como una enfermedad común, sus causas, patogenia y diagnóstico.

- ❑ Presentar los diferentes tratamientos para la Queratoconjuntivitis Seca Canina, médicos y quirúrgicos.

- ❑ Proponer el uso de la ciclosporina como tratamiento médico innovador para la rápida solución de la queratoconjuntivitis seca en el perro.

RESUMEN

La Queratoconjuntivitis Seca Canina (QCS) es la causa principal de conjuntivitis crónicas o recurrentes en perros. Su diagnóstico de QCS a menudo se retrasa o se confunde con una conjuntivitis bacteriana o alérgica, además el tratamiento inadecuado o insuficiente tiene como resultado la formación progresiva de cicatrices corneales y la ceguera en muchos perros.

No se ha probado todavía cuál es la causa de la QCS en perros. Sin embargo, las evidencias señalan una etiología inmunomediada en la mayoría de los casos. Por lo anterior para tratar la causa de QCS se ha utilizado un nuevo medicamento inmunosupresor, la ciclosporina en un preparado tópico. Los resultados obtenidos al utilizar la ciclosporina oftálmica son exitosos al compararse con los de tratamientos convencionales. Se observa una resolución de las cicatrices corneales y un aumento de la lagrimation en la mayoría de los perros. Un efecto neuroendócrino sobre la glándula lagrimal puede ser responsable del aumento de la secreción lagrimal. Un diagnóstico precoz de QCS y el tratamiento con ciclosporina oftálmica podría evitar una importante causa de ceguera canina.

La ciclosporina es un nuevo inmunosupresor inhibidor de las células T ayudadoras, que bloquean la producción de citocinas pre-inflamatorias. Se ha indicado mediante pruebas controladas que éste fármaco en forma tópica es eficaz para el tratamiento de QCS y la queratoconjuntivitis crónica superficial del pastor alemán (pannus). Se ha sugerido también que la ciclosporina tiene efectos anti-inflamatorios beneficiosos para el manejo de numerosas alteraciones superficiales oculares en las que la actividad de las células T juega un papel básico. Las reacciones de irritación ocular aguda se atribuyen generalmente a las prostaglandinas y no son candidatos para el tratamiento con ciclosporina. Se puede utilizar como apoyo para los corticoesteroides o como sustituto de éstos cuando son ineficaces o están contraindicados debido a ulceración corneal. Debido a la disponibilidad limitada en sus presentaciones, los efectos anti-inflamatorios se reducen a la córnea, conjuntiva, esclerótica, párpacos y glándulas lagrimales. La ciclosporina contrarresta la neo-vascularización corneal, la queratinización y pigmentación, la queratolisis inmuno-mediada y el edema del estroma. La ciclosporina también aumenta la producción de lágrima quizá a un efecto neurohormonal propio.

El sistema lagrimal.

El sistema lagrimal produce y remueve las lágrimas. En el animal normal existe una secreción coordinada de productos glandulares, los cuales se combinan para formar la película lagrimal precorneal. Esta cumple con un papel indispensable para la conservación de la integridad corneal, como defensa frente a las infecciones y el mantenimiento de una superficie visual transparente. La deficiencia o ausencia de la película lagrimal conduce a una desecación progresiva del epitelio corneal y conjuntival, ulceración corneal, vascularización, pigmentación y en última instancia la pérdida progresiva de la visión (13,24,25,31).

La película lagrimal presenta las siguientes funciones:

1. Lubrica los párpados y la córnea al parpadear.
2. Suministra oxígeno, aminoácidos y otros nutrientes a la córnea avascular.
3. Presenta sustancias antimicrobianas, tales como IgA, enzimas como la peroxidasa y lisozima, para hacer frente a las infecciones oculares.
4. Retira mediante lavado materias particuladas y desechos metabólicos corneales por un efecto de arrastre.
5. Mejora la refracción alisando las irregularidades en la superficie frontal del ojo.
6. Regula el recubrimiento y reparación del epitelio corneal (25).

Una porción substancial del volumen lagrimal es perdida por evaporación, el resto por un drenaje constante (13,24,25,31).

Anatomía del Sistema Lagrimal (Secreción).

La capa externa de la película lagrimal es un estrato lipídico fino que retarda la evaporación y contribuye a la estabilidad de la película lagrimal. La capa de lípidos se secreta por las glándulas del Meibomio que son glándulas sebáceas modificadas y se localizan en los bordes del párpado. La inflamación crónica de una glándula del Meibomio es un hecho frecuente en perros y se denomina chalazión. Los lípidos de la lágrima contienen ésteres de ceras, colesterol, fosfolípidos, ácidos grasos y triglicéridos, variables entre los individuos normales (31).

La capa interna de la película lagrimal es el estrato de mucina, producido principalmente por las células caliciformes de la conjuntiva. Se estima que la capa de mucina tiene un espesor de 20 a 40 nm. Esta se mezcla con el glucocálix de las células epiteliales de la superficie ocular y adhieren la película lagrimal a los micropliegues de las células de la superficie ocular, es decir, une al estrato medio acuoso de la película lagrimal a las membranas celulares del epitelio corneal, el cuál es hidrófobo (7,21,22,24,25).

Las mucinas son bastante heterogéneas y consisten en una larga cadena de polipéptidos a la que se unen cadenas laterales de oligosacáridos (glucosa, fructosa, hexosaminas). Los orígenes de las glucoproteínas de la lágrima incluyen el suero, las glándulas lagrimales, las células caliciformes, y las células epiteliales conjuntivales (7,22,24,25).

La parte más gruesa de la película lagrimal, la capa acuosa intermedia, es el producto de las glándulas lagrimales orbitales y de la membrana nictitante. Este estrato contabiliza más del 98% del volumen lagrimal. El producto de ambas glándulas, estimuladas con inervación parasimpática, son mezclas mucoserosas(7,22,24,25).

El pH de las lágrimas es de aproximadamente 7.4, su contenido en electrolitos es similar al del suero, aunque el potasio está aumentado y el calcio disminuido. La cantidad de oxígeno de la película lagrimal es de aproximadamente 140 mmHg y constituye la fuente principal de suministro de oxígeno para la superficie corneal (7,22,24,25).

El contenido de proteínas de la lágrima en ojos normales que no han sido estimulados, es de aproximadamente 10 g/L. La estimulación lagrimal disminuye esta cantidad proteica en ojos normales. La mayoría de las proteínas de la lágrima son producidas por las glándulas lagrimales propiamente dicho, pero en el caso de procesos inflamatorios muchas proteínas séricas se extravasan desde la conjuntiva hacia la película lagrimal (7,22,24,25).

Las proteínas de la lágrima, sus orígenes y funciones se enlistan en la tabla No.1. Además de proveer los metabolitos y proteínas necesarias para la córnea, la película lagrimal sirve para diluir y retirar los desechos metabólicos de la superficie corneal (25).

TABLA No.1: Principales proteínas lacrimales, origen y funciones.

PROTEÍNA	ORIGEN	FUNCION(ES)
IgA	Lagrimal	1a. defensa específica de la superficie ocular frente a microorganismos.
IgG,IgM	Extravasado conjuntival.	Indica inflamación conjuntival.
IgE	Conjuntiva	Reacción Alérgica.
Albúmina,Transferrina	Extravasación conjuntival	Indica inflamación conjuntival.
Lipocalina (TSP)	Lagrimal	Proteína de transporte para vitamina A.
Lisozima	Lagrimal	Antibacteriano.
Peroxidasa	Lagrimal	Antibacteriano.
Fibronectina	Corneal	Reparación de heridas corneales.
Factores de crecimiento epidérmico.	Lagrimal	Reparación de heridas corneales.
Activador del plasminógeno	Lagrimal	?
	Conjuntival	?
	Corneal	Activa colagenasas.
$\alpha 1$ -antitripsina	Corneal	Inactiva proteasas, protege la córnea.
Procolagenasas	Corneal Polimorfonucleares	Desbrida la córnea, reduce la formación de cicatrices, en exceso favorece la fusión corneal.
Triptasa	Conjuntival Mastocitos	Alergia ocular.
Cistatinas	Lagrimal	Inhibidores de proteasas.
Antitripsinas	Lagrimal	Inhibidores de proteasas.
LDH	Corneal	Enzimas metabólicas, indica lesión de células epiteliales corneales.
Enzimas lisosómicas	Lagrimal	Se han identificado >20 enzimas, incluidas catepsinas de amilasa, fosfatasa alcalina de función desconocida.

IgA=immunoglobulina A secretora,LDH=lactato deshidrogenasa,TSP=prealbúmina específica de la lágrima (actualmente denominada lipocalina)

Tomado de Kaswan, Bonous & Kirsh,1994.

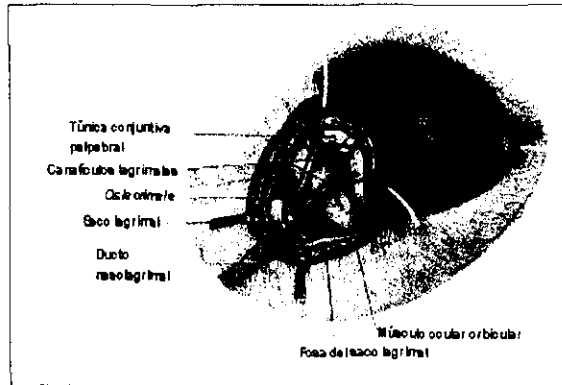
La importancia y presencia de las glándulas lagrimales conjuntivales accesorias son inciertas. La glándula lagrimal se sitúa en un doblez de la fascia periorbital, supratemporal y yuxtapuesta al globo por debajo del ligamento orbital; la glándula nictitante se sitúa sobre la superficie profunda del tercer párpado en la base del cartilago en forma de "T". De 10 a 20 conductos transportan lágrimas de la glándula al saco conjuntival (ver esquemas 1,2 y 3). En los perros, aproximadamente el 70% del volumen lagrimal es producido por la glándula lagrimal orbital y el 30% por la glándula nictitante. *En perros normales, cada glándula por sí sola responde al mantenimiento de una secreción lagrimal adecuada por la falta de la misma en la otra.* Datos similares cuantitativos para la secreción de la glándula lagrimal de los gatos no es válida pues no se ha contabilizado(11,31).

Anatomía del Sistema Lagrimal (excreción).

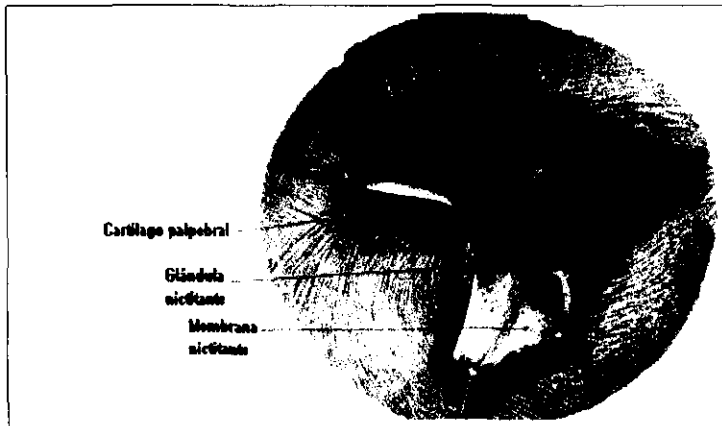
La película lagrimal aparece invisible en la córnea y conjuntiva excepto por la superficie externa y cóncava del borde superior e inferior de los párpados. Aquí el estrato aceitoso externo previene el derrame de las lágrimas sobre los párpados. Las lágrimas no fluyen a través del ojo por el nivel de gravedad, una delgada película se extiende sobre la córnea y conjuntiva por el pestañeo y los movimientos oculares. Entre los pestañeos, cerca del 20% del volumen lagrimal acuoso se evapora, causando un incremento de la osmolaridad y la mezcla del estrato mucinoso y externo (aceitoso). Esta mezcla favorece la separación de la película lagrimal antes y durante el pestañeo así como el revestimiento del ojo con nuevos estratos de los componentes de la película lagrimal (24,25,30).

Durante el pestañeo, el canto lateral se cierra antes que el canto medial, impulsando la película lagrimal hacia la punta nasolagrimal. Las lágrimas son dibujadas en el canto medial dentro de un lago lagrimal y entonces entra a la punta por actividad capilar activando un mecanismo de bombeo pasivo por el pestañeo. El punto más bajo está presente cerca de los 5 mm. del canto medial, en la conjuntiva palpebral sobre el lado bulbar de la unión muco-cutánea de los párpados. El punto más alto está localizado similarmente en el párpado superior. La función del punto más bajo parece importante para el drenaje lagrimal. Cada punto drena dentro de un canalículo corto y la unión de los dos canalículos en un saco lagrimal rudimentario queda encajonado dentro del hueso lagrimal. El conducto naso-lagrimal sale al saco, pasa rostralmente a través del canal lagrimal de los huesos lagrimal y maxilar y continúa profundamente a la mucosa nasal y abre encima del piso ventro lateral del vestíbulo nasal. Muchos perros tienen una salida accesoria del conducto dentro de la cavidad nasal al nivel de la raíz de los dientes caninos (42).

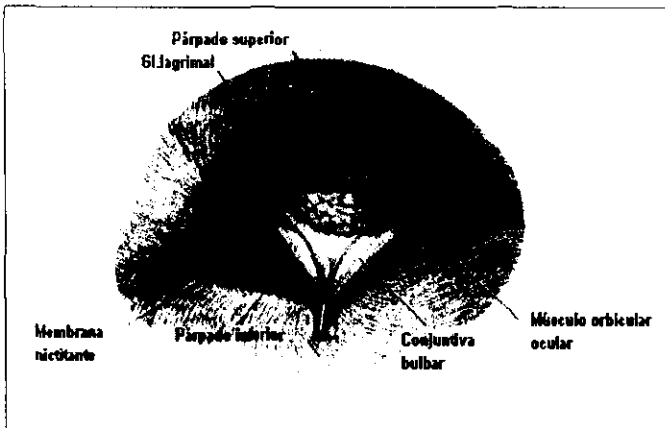
Esquema 1. Anatomía del Sistema Lagrimal.



Esquema 2. Anatomía del sistema lagrimal.



Esquema 3. Anatomía del sistema lagrimal.



Esquemas 1,2, y 3 tomados de: Ammann; et al.,1978.

La queratoconjuntivitis seca (QCS) constituye una patología que se caracteriza por la desecación de la superficie ocular, se acompaña de inflamación, dolor y enfermedad corneocconjuntival progresiva, asociadas a una secreción ocular abundante y pérdida de la capacidad visual. Con frecuencia se le asocia a una producción insuficiente de lágrima, como su única causa, sin tomar en cuenta al resto de los elementos que integran la película precorneal(2,6,11,38,44,54). Las alteraciones de ésta última deben comprenderse como resultado de la interacción de un conjunto de factores ya que en ocasiones se pueden observar cambios en la superficie ocular por ejemplo: neovascularización, ulceración y pigmentación, con semiología semejante a los observados en la QCS tradicional, pues en éstas existen niveles normales de la producción de lágrima (2,6,13,24,25,31,38).

Debido a la neovascularización, pigmentación y ulceración corneal es posible reconocer otras causas de enfermedad de la superficie ocular, tales como: infecciones, irritación crónica o parpadeo infrecuente como agentes causales predisponentes, la incidencia de estos últimos originan cambios en la película precorneal no sólo de tipo cuantitativo, sino también cualitativo. En este contexto es preciso evaluar la producción lagrimal al considerar posibles alteraciones de las capas de lípidos, agua o mucina, que en conjunto integran el sistema de protección precorneal (11,13,27,44.).

A menudo es diagnosticada erróneamente como conjuntivitis bacteriana o inespecífica, los pacientes que sufren QCS presentan sólo una mejoría transitoria al tratarse con antibióticos o combinación de antibióticos-esteroides que se prescriben para los procesos anteriores. Incluso cuando se diagnostica con exactitud y se trata con lágrimas artificiales y estimulantes colinérgicos de la lágrima, el manejo de la QCS puede ser laborioso, caro e ineficaz. Con demasiada frecuencia, los animales afectados desarrollan opacidad corneal y ceguera a pesar de los esfuerzos tanto del propietario como del Médico Veterinario (25).

Los estudios histopatológicos y serológicos sugieren que la QCS aparece como resultado de una destrucción inmunomediada de la glándula lagrimal. Un número considerable de animales afectados son hembras castradas lo cual hace suponer que existe una relación entre la mejoría de los pacientes inducida por hormonas sexuales de las enfermedades autoinmunes, especialmente de la inflamación lagrimal (20,22,23,38).

CAUSAS.

Aunque rara vez puede determinarse la causa de la QCS en el perro, las lesiones histopatológicas y los autoanticuerpos circulantes justifican la mayoría de los casos de QCS. En los estudios serológicos de pacientes con QCS existe un aumento de las gammaglobulinas en aproximadamente un 90% de los casos. Ni el examen por microscopía óptica ni por microscopía electrónica de las glándulas de la membrana nictitante ni de las glándulas lagrimales orbitales de 49 perros que sufrían QCS demostró la presencia de un agente infeccioso (3,4,24).

Con frecuencia se encuentra una infiltración multifocal de células mononucleares con grados variables de fibrosis, aunque existen pocas lesiones inflamatorias locales. De modo paradójico, había presencia de grandes áreas de acines no degenerados pero aparentemente no funcionales, conteniendo pocos o ningún gránulo de secreción. Entre los acines había lesiones inflamatorias clasificadas en tres estadios patológicos progresivos (ver esquemas 3 y 4): infiltrados multifocales leves (fase 1), infiltrados moderados a graves (fase 2) y atrofia y fibrosis (fase 3). Antes de los trabajos con ciclosporina, se suponía que los pacientes humanos y caninos con QCS tenían una atrofia progresiva e irreversible de las glándulas lagrimales y no se intentaba una intervención terapéutica. Kaswan propuso que las glándulas con lesiones inflamatorias de fase 1 a 2 tenían capacidad de regeneración y podían recuperar su función si se eliminaba la causa de la disfunción (23,25).



Esquema 4. Biopsia de glándula de membrana nictitante. Los conductillos lagrimales están dilatados y llenos de secreción y neutrófilos. Células mononucleares rodean un conductillo dilatado y se observa infiltrados alrededor de un conducto dilatado (Fase 2).

Tomado de: Kaswan, Bounous & Hirsh. 1994



*Esquema 5. Biopsia conjuntival. Se extiende desde la superficie una placa de epitelio en descamación. Aparecen células caliciformes en el mismo. Se observan Monocitos en la sustancia propia.
Tomado de: Kaswan, Bounous & Hirsh , 1994.*

Las pruebas clínicas de ciclosporina en perros y en seres humanos han apoyado la validez de la terapia de la causa subyacente de QCS en lugar de un tratamiento sintomático limitado (9,18,19,20).

La queratoconjuntivitis seca puede ocurrir como una alteración aislada o asociada con alteraciones autoinmunes previamente reconocidas. Aunque en la bibliografía veterinaria no se ha descrito claramente el "síndrome de Sjögren" este es la segunda alteración autoinmune más frecuente del ser humano. El síndrome de Sjögren primario (1º) implica xerostomía (boca seca) junto con la QCS. El síndrome de Sjögren secundario (2º) incluye QCS y/o xerostomía junto con otras alteraciones del tejido conectivo, tales como la artritis reumatoide. Las alteraciones poliglandulares incluyendo diabetes mellitus, hipotiroidismo, seborrea, deficiencia enzimática pancreática, QCS, xerostomía e hiperglucocorticismo aparecen en el perro y parecen tener un patrón familiar (ver tabla 2) [2,24,25].

Pflugfelder, Wilhelmus y Osato (1990), consideran válida la tesis que propugna que la mayoría de los casos de QCS aislada en perros son similares al síndrome de Sjögren de los humanos en cuanto a la patología de la glándula lagrimal, aunque limitado a las lesiones oftálmicas en el momento del diagnóstico (46).

Las glándulas lagrimales humanas normales tienen una preponderancia de células T supresoras. Sin embargo, en los modelos de síndrome de Sjögren predominan las células T ayudantes. En el estado normal, las células supresoras residentes aparentemente inducen tolerancia en el tejido lagrimal, mientras que en las glándulas anormales su ausencia permite la existencia de procesos inmuno-mediados. Sin embargo, la falta de disponibilidad de marcadores de células T caninos hizo

imposible la valoración de las proporciones de los subconjuntos de las células T y B caninas. La producción reciente de este tipo de anticuerpos celulares permite en la actualidad la realización de estudios adicionales (24,25,26).

TABLA 2. Etiología de la queratoconjuntivitis seca canina.

- I.- Mayoría idiopática, presuntamente inmunomediada.
 - A.- Alteración ocular aislada, no hay enfermedad sistémica.
 - B.- Asociada con alteraciones inmunomediadas.
 - 1.- Atopia.
 - 2.- Hipotiroidismo.
 - 3.- Hiperadrenocorticismo.
 - 4.- Lupus eritematoso sistémico.
 - 5.- Artritis reumatoide.
 - 6.- Diabetes mellitus.
 - 7.- Hepatitis crónica activa.
 - 8.- Alteraciones penfigoides.
 - C.- Asociadas con alteraciones secretoras.
 - 1.- Seborrea.
 - 2.- Xerostomía/periodontitis.
 - 3.- Insuficiencia pancreática exócrina.
 - D.- Asociado con desequilibrios de hormonas sexuales.
 - 1.- Perros castrados.
 - 2.- Asociado con parto o lactancia.
- II.- Minoría atribuida a etiología específica.
 - A.- Inducido por el virus del moquillo.
 - B.- Inducido por atropina o episodio anestésico.
 - C.- Lesión o neuropatología del nervio facial.

Tomado de: Kaswan, Bounous & Hirsh, 1994.

La modificación de la proporción de células T supresoras/ayudantes puede originarse por una infección viral crónica, tales como el virus de Epstein Barr en seres humanos y el virus del moquillo en perros. La QCS puede representar una reacción de hipersensibilidad retardada tras modificaciones de antígenos epiteliales lagrimales inducidas por virus. Otros factores adicionales no identificados del medio podrían jugar un papel al desencadenar actividad inmunitaria aberrante y destrucción de las glándulas. Las infecciones inducen la expresión anormal de antígenos del Complejo Mayor de Histocompatibilidad II en los acines lagrimales, que se amplifica por el gamma interferón y contribuye probablemente a la enfermedad lagrimal autoinmune crónica (33).

El mecanismo de la destrucción tisular de las glándulas lagrimales en la QCS autoinmune no está bien definido. Una hipótesis es que los linfocitos citotóxicos que invaden la glándula se adhieren específicamente a células diana, producen y liberan

gránulos de mediadores citotóxicos y por ello inducen la lisis osmótica de la célula diana. Dos enzimas asociadas con la citolisis inmuno-mediada, la perforina y la granzima A, no aparecen en glándulas lagrimales normales pero si se sintetizan en glándulas lagrimales humanas con QCS autoinmune (28).

Las células T citotóxicas producen estas enzimas al ser estimuladas por la Interleucina 2. La ciclosporina suprime la producción de ésta última y de las siguientes enzimas citolíticas. Este es el mecanismo que se ha propuesto por el cual la ciclosporina evita la destrucción de las glándulas lagrimales en caso de QCS inmuno-mediada en perros y humanos(28,29).

Se informó por primera vez de una predisposición por parte de las hembras a sufrir QCS en West Highland White Terrier . Una revisión realizada por Kaswan, Salisbury y Lothrop demostró que en perros viejos la castración es un factor predisponente para el desarrollo de QCS . La castración también puede predisponer a la aparición de hipotiroidismo en los animales . La castración de ratones machos y/o la hipofisectomía tiene como resultado el desarrollo de adenitis lagrimal. Utilizando un modelo del síndrome de Sjögren en roedores, Sullivan y col., demostraron que la relación con el sexo no contraviene una patogenia etiológica autoinmune de la QCS (2,12,13,24,25,28,30).

Las dosis elevadas de la testosterona tienen un efecto paliativo sobre la QCS. Al suministrar testosterona sistémica a hembras de ratón con infiltración linfocítica avanzada del tejido lagrimal, hubo una disminución en una proporción del 12 % del tejido glandular inflamado (38).

El ovario y las glándulas adrenales de la hembra no son solamente una fuente de hormonas femeninas, estrógenos y progesterona, sino también es la única fuente de andrógenos. Las mujeres post-menopáusicas tienen una probabilidad diez veces mayor de desarrollar el síndrome de Sjögren , y de hecho, el tratamiento sustitutorio con estrógenos exagera la deficiencia lagrimal (25).

Los efectos de las hormonas sexuales sobre la producción de lágrima están mediados de modo indirecto a través de la regulación por vía de la prolactina. La regulación de la producción de lágrima por esta vía se ha descubierto recientemente, en base a investigaciones sobre el mecanismo de acción de la ciclosporina sobre la actividad lagrimal (30).

Las células acinares lagrimales en las hembras tienen receptores de membrana de prolactina para esta hormona. Esta se transporta al interior de la célula, se concentra en vesículas de secreción y se secreta al líquido lagrimal. En los machos, las células acinares lagrimales sintetizan la prolactina de nuevo para su secreción en el fluido lagrimal. Los linfocitos son una fuente clave de prolactina y la utilizan tanto como hormona autocrina como paracrina. Se requieren niveles bajos de prolactina para la secreción lagrimal, pero los niveles altos la suprimen (25,35).

La testosterona inhibe la secreción de prolactina hipofisiaria. Los estrógenos inducen la producción de proteína que se liga a las hormonas sexuales y esta se une a la testosterona de modo que no está disponible(25).

El virus del moquillo puede producir una adenitis lagrimal aguda. Al contrario que la mayoría de los casos de QCS que son crónicos y progresivos, la QCS debida a esta enfermedad generalmente se desencadena de manera rápida y se resuelve espontáneamente si el animal sufre una recuperación sistémica. En un caso de QCS inducida por moquillo, la biopsia de la glándula nasolagrimal demostró la existencia de una inflamación neutrofílica difusa intensa. Este paciente con moquillo tenía una Prueba de Lágrima de Schirmer de 0 mm/min en el momento de la biopsia, pero recuperó de modo espontáneo la producción normal de lágrimas, lo que sugiere que la inflamación aguda difusa grave se había resuelto y que los acines se habían regenerado o habían recuperado su función (33).

La falta de secreción lagrimal congénita (alacrima congénita) aparece ocasionalmente en forma de una xeroftalmia extrema. A menudo es unilateral y aparece con mayor frecuencia en razas pequeñas. La atropina, la fenazopiridina, la sulfadiazina y la salicilazosulfapiridina, así como los anestésicos locales y generales como el halotano, a menudo producen QCS transitoria. Sin embargo, algunos de los casos no se resolvieron después de interrumpir el tratamiento con estos medicamentos(11,12,13).

La xeroftalmia unilateral neurológica se ha observado en algunos casos de trauma facial, infecciones óticas y lesión del tronco cerebral. El nervio parasimpático lagrimal, que va en primer lugar junto con el nervio facial y a continuación con el trigémino, puede perderse debido a lesión de cualquiera de ellos (25).

La obstrucción de los conductillos lagrimales debido a quemosis o a cicatrización conjuntival es una causa posible de QCS transitoria o permanente. La deficiencia de la vitamina A es poco probable que desarrolle QCS canina aunque puede inducir a la queratinización de la superficie ocular. (12,13).

Los perros que han sufrido la ablación de las glándulas de la membrana nictitante (GMN) para corrección de la protrusión de la glándula del tercer párpado presenta un aumento de la incidencia de QCS. En perros normales, la ablación quirúrgica tanto de las GMN como de la glándula orbital no produce QCS, ya que cada una de éstas glándulas son capaces de producir lágrimas suficientes por sí solas. Sin embargo, los individuos que presentan una función marginal de las glándulas lagrimales se ven comprometidos adicionalmente por la ablación de las GMN. Por tanto, se contraindica la excisión de la GMN en razas que se sabe que están predispuestas a la QCS (13,25).

Stanley y Kaswan (52) recomiendan suturar la glándula prolapsada o luxada al borde orbital. Se citan a continuación las desventajas de los métodos quirúrgicos anteriores a esta técnica:

-
- ❑ La glándula se disecaba de la conjuntiva que la cubría, momento en el cual el cirujano probablemente seccionaba todos los conjuntos excretores, anulando la posibilidad de conservar la función secretora.
 - ❑ En otro procedimiento, la sutura pasaba dentro o cerca del globo ocular, lugar donde una hemorragia intraocular o una infección podría tener consecuencias muy graves.

Se recomienda que se utilicen antibióticos tópicos antes y después de esta cirugía, lavando el fondo del saco con solución (no jabón) de povidona yodada al 10% antes de la intervención y administrando antibióticos sistémicos antes de la cirugía y por lo menos durante 3 días después para evitar la posibilidad de aparición de osteomielitis a lo largo de la sutura incrustada al borde orbital (25).

Por medios serológicos se ha identificado un gran número de perros afectados por QCS con factor reumatoide, anticuerpos antinucleares e hipergammaglobulinemia. Por lo general las biopsias de glándula lagrimal revelan *infiltrado multifocal o difuso de células mononucleares, con grados variables de fibrosis y atrofia*. Paradójicamente, muchas glándulas tienen pocas lesiones inflamatorias focales y grandes áreas de tejido acinar aparentemente normal, excepto que las células acinares tienen menor número de gránulos secretores. Estos acines disfuncionales son el posible blanco de la intervención con ciclosporina (24).

PATOGENIA DE LA ENFERMEDAD.

Se han propuesto numerosas hipótesis para explicar el desarrollo de lesiones corneales y conjuntivales en casos de QCS humana. Las lesiones observadas en perros son mucho más graves que las observadas en los seres humanos. Esta mayor gravedad puede atribuirse a un diagnóstico tardío en perros, relacionado con la incapacidad del paciente para expresar el malestar como un síntoma precoz y por su incapacidad para automedicarse a una frecuencia compatible con el bienestar. La lagofalmia y la exoftalmia, frecuentemente en muchas razas, exacerba aún más los efectos de una película lagrimal insuficiente (13,14,24,25,30).

A continuación se citan las siguientes hipótesis actuales referentes al desarrollo de las lesiones de la superficie ocular:

1.- Lubricación.

El parpadeo produce una fuerza considerable de arrastre que se aplica por el párpado sobre la superficie ocular. Se produce fricción cuando el volumen normal de lágrimas acuosas, mucina y lípidos no es capaz de amortiguar a la córnea frente al movimiento de los párpados (13,24,25).

2.- Evaporación/ Deseccación.

El índice de evaporación es proporcional al área de superficie expuesta del ojo. La evaporación es más rápida en animales exoftálmicos y justifica parcialmente la mayor gravedad de las lesiones en estas razas. Cuando la velocidad de secreción de lágrima está disminuida, el efecto tanto de la evaporación normal como aumentada es un incremento de la osmolaridad de la película lagrimal. La película lagrimal hiperosmolar arrastra líquido fuera de las células de la superficie ocular, lo que tiene como resultado una desecación (13,24,25,30).

3.- Deficiencias Nutricionales.

La córnea avascular depende de la película lagrimal como fuente de oxígeno, vitaminas y aminoácidos. La vitamina A se secreta por las glándulas lagrimales a la lágrima y su ausencia se ha asociado con queratinización de la superficie ocular. Las deficiencias en la nutrición corneal son una causa probable de la vascularización corneal (13,24,25,30).

4.- Inflamación.

Las citologías conjuntivales y las biopsias conjuntivales de pacientes con QCS aislada o QCS como componente de la enfermedad autoinmune presentan queratinización e hiperplasia de las células escamosas en la conjuntiva. La epidermalización de la conjuntiva, normalmente denominada metaplasia escamosa, se

produce en áreas conjuntivales invadidas por infiltrados de células inflamatorias, predominantemente células mononucleares. El hallazgo constante de infiltración linfocitaria conjuntival en QCS con metaplasia escamosa sugiere que los linfocitos pueden jugar un papel en la inducción de dicha patología (13,24,25,30).

La metaplasia escamosa no mejora en pacientes tratados con frecuencia con lágrimas de hialuronato sódico sin conservadores. Por tanto, Pflugfelder y colaboradores concluyeron que la metaplasia escamosa aparece como resultado de los linfocitos infiltrantes más que como resultado de la falta de humedecimiento lagrimal (13,24,25,30).

El amplio rango de respuesta corneal a grados moderados de deficiencia lagrimal, podría estar relacionado con una actividad inmune coincidente generada frente a la superficie ocular en pacientes con QCS. La lesión física crónica del epitelio corneal expone nuevos antígenos corneales al sistema inmune e instiga tanto la formación de auto anticuerpos como la actividad autoinmune mediada por células T. Además de la sustitución de lágrimas , la supresión de la inflamación puede ser importante para limitar la enfermedad de la superficie ocular en casos de QCS (45).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS.

La queratoconjuntivitis seca parece ser la enfermedad subyacente en la mayoría de los casos de conjuntivitis canina. Los casos moderados de QCS puede ser que no cursen con córneas secas y falta de brillo. Siempre que un animal se presenta con flujo ocular mucoso o mucopurulento, debe considerarse la existencia de QCS y debe realizarse una prueba de lágrima de Schirmer (PLS). De modo similar, las queratitis, ulceraciones corneales o las conjuntivitis crónicas recurrentes deben considerarse sospechosas. Los pacientes con QCS mal diagnosticados a menudo presentan una mejoría transitoria al administrarse medicación tópica a base de sustitutos de lágrima y antibióticos, debido simplemente a su efecto de reestablecer la humedad (25).

Las manifestaciones clínicas de QCS incluyen:

- Flujo mucoso a mucopurulento de naturaleza tenaz, profusa, crónica y/o recurrente.
- Conjuntivitis, con quemosis, hipertrofia, hiperemia y placas queratinizadas.
- Grados variables de queratitis, incluyendo queratinización, vascularización superficial, hipertrofia superficial, opacidades superficiales pigmentadas o leucomatosas y úlceras corneales recurrentes o que no se curan.
- Malestar o dolor, manifestado por frotado de los ojos o blefaroespasmos, prolapso del 3er. párpado y fotofobia.
- Ceguera debida a la formación progresiva de cicatrices corneales, queratitis pigmentaria o úlceras corneales perforadas (12,13,22,24,25,30).

FLUJO.

A medida que se deseca la superficie ocular, se desarrolla conjuntivitis y queratitis (al igual que puede aparecer blefaritis). La mucina, producida por las células caliciformes de la conjuntiva, se dispersa de modo inadecuado por las lágrimas acuosas y por lo tanto se acumula, esto asociado con la QCS es variable. Las bacterias oportunistas se multiplican en el flujo mucoide [ver esquemas 6,7 y 8] (12,13,22,24,25,30).

En algunos casos de QCS, el síntoma clínico predominante es el abundante flujo de moco, mientras que en otros éste es un componente menor. También se ha propuesto la existencia de una alteración primaria de la producción de mucina en el perro para describir aquellos casos en los que se asocia una deficiencia acuosa marginal (PLS de 6 a 14 mm/min) con un acúmulo copioso de moco. El moco de perros con QCS contiene una glucoproteína anormal con un peso molecular de aproximadamente 200 kilodaltons. Esta nueva glucoproteína se está caracterizando en la actualidad, y se desconoce su significado patológico. La glucoproteína anormal encontrada en perros con QCS antes del tratamiento oftálmico con ciclosporina desapareció tras 6 semanas de aplicación tópica de este fármaco (2,12,13,22,24,25,30).



Esquema 6. Perro con QCS que mostró PLS de 0mm humedad/min presenta flujo mucopurulento que indica infección bacteriana Tomado de Kaswan, Bounous & Hirsh, 1994.



Esquema 7. Perro con QCS (PLS 4mm humedad/min) con flujo mucicoide que sale por el canto medial, nótese la superficie corneal sin brillo y rugosa además de presentar pigmentación perilimbar. Tomado de Kaswan, Bounous & Hirsh, 1994.



Esquema 8. Perro con QCS moderada. Presenta costras y resequedad del flujo alrededor de los párpados. Tomado de Kaswan, Bounous & Hirsh, 1994.

CONJUNTIVITIS.

La conjuntivitis se observa de modo constante en los animales que sufren QCS, es irritante pero no dolorosa. Los comportamientos asociados incluyen frotado de los ojos contra alfombras o muebles o restregado de los ojos con las patas. Desde un punto de vista clínico, la conjuntivitis se manifiesta por flujo mucoide a mucopurulento, hiperemia conjuntival, quemosis e hipertrofia bulbar, palpebral y conjuntival del 3er. párpado. El examen histopatológico de las biopsias de conjuntiva indica que es frecuente la existencia de un infiltrado extenso de linfocitos activados y neutrófilos. Esta infiltración subconjuntival constituye supuestamente un elemento diana clave para el tratamiento con ciclosporina [ver esquema 9](12,13,22,24,25,30).

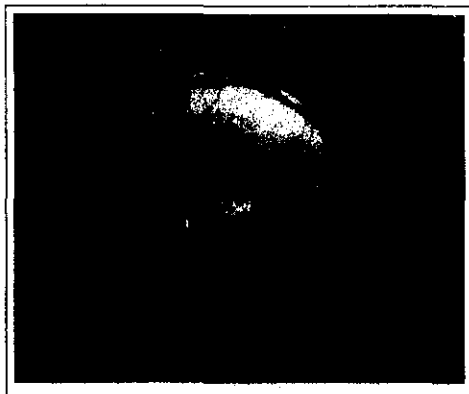


Esquema 9. Perro con QCS y PLS de 1mm humedad/min. Presenta inflamación, hiperemia e hipertrofia conjuntivales e infección bacteriana secundaria.

QUERATITIS.

La queratitis se observa en casos de moderados a graves de QCS. La córnea avascular depende de la película lagrimal para obtener los nutrientes y para disponer de una protección física. El epitelio corneal normalmente tiene sólo 5-6 capas celulares de grosor y no está queratinizado, pero al existir una deficiencia crónica de lágrimas, sufre hipertrofia y queratinización. La hipertrofia corneal puede interferir el cierre de los párpados, incrementando aún más los efectos de la deficiencia de lágrimas [ver esquema 10](12,13,22,24,25,30).

Una superficie corneal irregular no permite una redistribución normal de la fina película lagrimal mediante el parpadeo. Por ello, incluso el mínimo volumen de lágrimas disponible en alteraciones de tipo QCS se distribuye ineficazmente sobre la córnea. El edema subepitelial del estroma ocurre debido a mediadores solubles de la inflamación liberados por linfocitos y neutrófilos que invaden la superficie corneal. Pueden aparecer precipitados distróficos superficiales o subepiteliales, incluyendo lípidos, calcio y/o pigmentos junto con vascularización epitelial y subepitelial (12,13,22,24,25,30).



Esquema 10. Perro con QCS. Se observa falta de brillo en la córnea debido a la deficiencia de lágrima. Tomado de Helper, L.C., 1989.

DOLOR Y ULCERAS CORNEALES.

Las úlceras superficiales se producen cuando se desprenden placas desecadas de epitelio debido a las fuerzas combinadas de fricción y arrastre de la conjuntiva palpebral, la cual está rugosa y queratinizada, y los movimientos de los párpados. Este tipo de úlceras generalmente se producen en el área expuesta por la fisura palpebral, es decir, la córnea central. A menudo los pacientes con QCS crónica sufren una pérdida o una disminución de la sensibilidad corneal. Por ello, las úlceras corneales superficiales pueden no asociarse con síntomas de malestar, pero son visibles al teñirse con fluoresceína. Las úlceras de fusión corneales profundas surgen con los animales con QCS de uno de los dos modos siguientes: infección corneal por una bacteria agresiva, tal como *Pseudomonas* (que libera enzimas proteolíticas a la córnea) o, más frecuentemente, debido a la liberación de proteasas endógenas a partir de neutrófilos atraídos por los agregados de linfocitos que se observan en la conjuntiva afectada por la QCS [ver esquema 11](12,13,22,24,25,30).

La manifestación de malestar o dolor es un síntoma muy variable de la QCS. La conjuntivitis produce característicamente ardor y sensación de cuerpo extraño, que hace que los perros se froten los ojos con las patas o se restrieguen contra el propietario, alfombras o muebles. Al contrario de la conjuntivitis, las úlceras corneales generalmente producen un dolor ocular intenso, que se manifiesta con blefarospasmo, ojos entreabiertos, fotofobia y prolapso del 3er. párpado. En el caso de QCS crónica puede perderse la sensibilidad corneal y por ello algunos perros con QCS con úlceras corneales presentan manifestaciones mínimas de dolor (12,13,22,24,25,30).



Esquema 11. Perro con QCS. Se muestra resequeidad corneal y una pequeña úlcera en la parte superior del ojo, además de producir una irritación y congestión de los vasos en conjuntiva y esclerótica produciendo un dolor y blefarospasmos constantes. Tomado de Helper, L.C.1989.

CEGUERA.

Algunas lesiones relacionadas con la QCS, tales como la hipertrofia epitelial y la fibroplasia subepitelial corneal, son de naturaleza parcialmente reversible. Sin embargo, la queratitis pigmentaria puede tener como resultado una pérdida irreversible de la visión [ver esquemas 12 y 13](12,13,22,24,28,30).

La queratitis es generalmente grave en perros que no pueden parpadear adecuadamente y tienen un exceso de exposición de la córnea. En razas tales como el Pekinés y el Pug, la exoftalmia y la lagofthalmia aumentan enormemente el índice de desarrollo de lesiones corneales. En perros con una pigmentación perilímbica densa, tales como Dachshund, Schnauzer miniatura y Pugs, se acumula rápidamente pigmento y melanocitos en el epitelio corneal y estroma anterior provocando queratitis pigmentaria secundaria la cual es la causa más frecuente de pérdida de visión en perros con QCS, sin posibilidad de tratamiento. La uveítis anterior se reconoce como secuela de la queratitis crónica, pero no se ha asociado previamente con QCS en el perro. Es difícil evaluar la uveítis anterior en casos con formación densa de cicatrices corneales. Se ha observado una incidencia de cataratas mayor de lo normal, hipotonía, uveítis y aparente glaucoma secundario en perros con QCS (12,13,22,24,25,30).

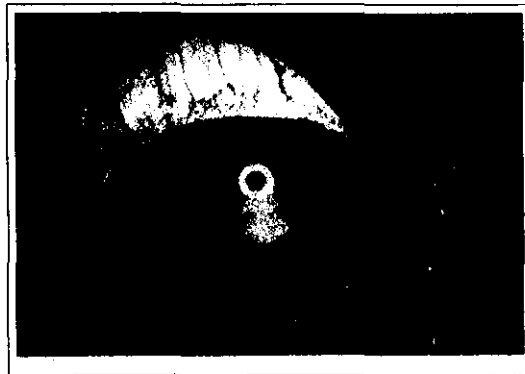
Algunos animales también tienen una fosa nasal seca del lado afectado. Existe una marcada incidencia de QCS para las razas: West Highland White Terrier, Cocker Spaniel, Shih-tzu, Lasha Apso, Cavalier King Charles Spaniel, Bull Terrier, Bulldog, Schnauzer miniatura, Daschund, Chihuahua y Pekinés. La frecuencia de QCS dentro de cada raza aparece variable de país en país. Una interacción positiva entre la edad y género sobre la ocurrencia de QCS existe. Los perros más viejos son más predispuestos que los jóvenes y los perros castrados son más predispuestos que los machos o hembras

intactas. La incidencia de QCS es más alta en perros con niveles más bajos de andrógenos (25,43,51).

La QCS es menos frecuente en gatos, ocurre con signos similares pero menos espectaculares. En gatos, el miedo puede provocar inhibición simpaticomimética transitoria del lagrimeo. Esta situación debe diferenciarse de QCS por los signos clínicos (24,51).



Esquema 12. Perro con QCS y PLS de 2mm humedad/min. Presenta dificultad de visión debido al edema y fibroplasia de la córnea. También existe una queratopatía en la parte ventral de la córnea y una neovascularización invasiva. Tomado de Kaswan, Bounous & Hirsh, 1994.



Esquema 13. Perro con QCS y cataratas. Presenta uveítis y edema corneal lo que dificulta la visión. Tomado de Kaswan, Bounous & Hirsh. 1994.

DIAGNÓSTICOS

Debe realizarse una prueba de lágrima de Schirmer (PLS) de modo rutinario en cualquier animal que presente flujo mucoso, lesiones conjuntivales o corneales, incluso cuando la córnea no parezca estar seca. La PLS debe efectuarse antes de administrar cualquier tipo de gotas oculares. Se coloca una tira de papel de filtro estandarizada de 5x 30 mm en el fondo del saco palpebral medioventral durante un minuto. Los perros normales humedecen en la prueba de PLS entre 14 a 24 mm/min. Los casos con QCS humedecen menos de 10 mm/min. y en la mayoría de los casos sintomáticos humedecen menos de 5 mm/min. en pruebas repetidas. El valor de la PLS puede reducirse debido a la aplicación de atropina ya que puede producir sequedad transitoria durante 2 a 6 días. El miedo en gatos provoca una estimulación simpática que también puede reducir la PLS, lo que produce valores poco coherentes. Estos efectos pueden diferenciarse de la QCS mediante exámenes repetidos. La QCS se diagnostica cuando se producen valores reducidos de la PLS junto con conjuntivitis mucoide a mucopurulenta, vascularización corneal, edema del estroma con infiltrados opacos, queratinización, ulceración y/o pigmentación corneal. Los valores normales, sospechosos y anormales están listados en la tabla 3 (12,13,22,24,25,30).

Tabla No. 3 Valores Normales de la Prueba de Lágrima de Schirmer (PLS).

Animal	Valor Normal (mm/min)	Bajo pero la enf. no está presente (mm/min).	Anormal (mm/min).
Perro	19.8 ± 5.3	5 - 8	< 5
Gato	16.9 ± 5.7	5 - 8	< 5

Tomada de Slatter, 1990.

Todos los pacientes que padecen QCS se les debe realizar un perfil serológico bioquímico y hematológico completo realizado en orden para evaluar los efectos sistémicos de una enfermedad concurrente relacionada autoinmune tales como, diabetes mellitus, hipotiroidismo, hipoadrenocorticismo, poliartritis y polimiositis, artritis reumatoide y desórdenes dermatológicos inmuno-mediados (50,51).

La tinción con rosa de Bengala y el tiempo de ruptura de la película lagrimal se han utilizado clínicamente como soporte para diagnóstico de QCS en seres humanos, pero se trata de determinaciones poco fiables o poco utilizadas en perros. Entre las pruebas experimentales adicionales se incluyen la citología conjuntival de impresión y la citología conjuntival con hisopo. Las muestras de células conjuntivales recogidas se examinan de modo rutinario para determinar la queratinización de las células epiteliales y la presencia de linfocitos y la densidad de células caliciformes. Más recientemente se han utilizado para la evaluación de citologías de impresión las tinciones inmunológicas para determinación de citoqueratinas anormales, subconjunto de células B y las células T y marcadores de la activación inflamatoria, tales como el Complejo Mayor de

Histocompatibilidad II. Las biopsias de conjuntiva se pueden utilizar con fines similares (10,11,12,13).

La biomicroscopía con luz polarizada y la ramificación lagrimal son métodos experimentales disponibles para evaluar las características físicas de la película lagrimal en caso de QCS. Las lágrimas recogidas mediante tubos microcapilares pueden evaluarse para determinar las concentraciones de proteína normales y anormales, osmolaridad y pH. Los perros con QCS tienen una mayor concentración de proteínas séricas que se han extravasado hacia la película lagrimal. El moco recogido mediante aspiración también puede evaluarse para determinar cambios en las glucoproteínas (10,11).

La presencia de la degeneración y devitalización del epitelio corneo-conjuntival puede ser detectado por la tinción de rosa de bengala tópica al 5%. Esta es instilada sobre el ojo; el exceso es limpiado con colirio estéril. El uso de anestésicos tópicos antes del rosa de bengala no es aconsejado puesto que el daño epitelial inducido por anestésicos también se tiñe, por eso puede dar falsos positivos (12). Su retención es aumentada en muchas condiciones en las cuales la superficie ocular es dañada. (ej: queratitis expuesta, erosiones corneales recurrentes, QCS). Por lo tanto, la retención del tinte de rosa de bengala no es patognomónica de QCS. Por la interpretación subjetiva de la prueba, el potencial de la irritación y la falta de especificidad, no se recomienda su uso rutinario (30).

Para mejores resultados, la retención del rosa de bengala debe evaluarse por microscopía de lámpara hendida. En QCS temprana y leve las áreas de retención van de moderadas a largos islotes de intensa retención. La retención débil de rosa de bengala puede ocurrir en el perro normal, por ello la experiencia es necesaria para la interpretación. El moco también es teñido con rosa de bengala al 5% así como cor. azul de alcian (11,12,13).

La colección de un cultivo conjuntival debe realizarse inmediatamente antes o siguiente a la PLS si los antecedentes clínicos fueran necesarios. Otra vez aquí, los agentes bacteriostáticos en gotas oculares negarán los resultados del diagnóstico si la colección es realizada después de su instilación. Las muestras de citología exfoliativa conjuntival, colectados con la espátula de Kimura, el filo de la navaja de bisturí, o torunda de algodón, deberán ser colectados de todos los ojos con descarga mucoide. Los frotis teñidos con nuevo azul de metileno, Wright-Giemsa o Diff-Quick, deben de ser cuidadosamente examinados para la población celular representativa (neutrófilos, linfocitos), bacterias intracelulares (en neutrófilos, células epiteliales) y hongos (muy poco común en perros y gatos) [30].

El tinte de fluoresceína teñiendo la superficie ocular debe de realizarse para identificar la ulceración corneal. La examinación bajo la luz infiltrada de azul de cobalto relevarán la retención menor de tinte (30).

MANEJO DE LA QCS CANINA.
Planteamientos convencionales.**LAGRIMAS ARTIFICIALES.**

Los productos que constituyen la base autorizada para el tratamiento de la QCS son las "lágrimas artificiales". Sin embargo, estos productos carecen de los nutrientes corneales vitales así como de anticuerpos, lisosima y otros componentes suministrados por las lágrimas naturales (Tabla 1). Además, de ser beneficiosas, las lágrimas artificiales deben aplicarse con más frecuencia. La vida media de las lágrimas artificiales es de 30 a 90 minutos (11,12,13,24,25,30).

Los constituyentes de las lágrimas artificiales son variables, y cada paciente puede responder de modo diferente a un producto dado. Los componentes más significativos son: un agente humectante, tal como la polivinilpirrolidona, para mejorar la adherencia de la lágrima a la córnea, y componentes para retrasar la evaporación, tales como la metilcelulosa o el alcohol polivinílico. Aunque son tóxicos para el epitelio corneal, a menudo se incluyen conservadores en las soluciones de lágrimas artificiales. La toxicidad de los conservadores se ve incrementada en los casos de QCS, ya que no existe la película de lágrima normal para enjuagarlos y finalizar así su efecto (12,13,24,25,30).

Las pomadas oftálmicas generalmente carecen de conservadores. Las ventajas adicionales de las pomadas son el aumento del tiempo de contacto, el reblandecimiento de las costras periorbitales y un menor costo. Si se utiliza una pomada junto con una solución oftálmica, debe tenerse cuidado de administrar la solución como mínimo menos de 20 minutos antes de la pomada, porque de lo contrario la pomada podría formar una barrera que evitaría la penetración de la solución oftálmica.

Se está intentando constantemente desarrollar mejores lágrimas artificiales, y muchos productos prometedores no han sido capaces de producir los resultados esperados. La rápida pérdida de lágrimas y la gran sensibilidad de la córnea a los irritantes hace que la formulación sea difícil. A menudo se preparan soluciones de metilcelulosa sin conservantes (CELLUVISC®- Allergran) o de celulosa de goma o dextrano para evitar los conservantes. Se recomiendan las soluciones salinas desde hipotónicas hasta equilibradas (150 mOsm/L) argumentando que la hiperosmolaridad de las lágrimas es la causa de la desecación y de las lesiones superficiales. El ácido hialurónico sódico, una molécula muy grande y supuestamente con un tiempo de retención prolongado en la córnea, prometía un aumento de la lubricación. Los pacientes preferían una solución al 0.2% de hialuronato a las lágrimas artificiales disponibles comercialmente, aunque no se comprobaron diferencias clínicas objetivas en estudios controlados de una solución del 0.1% (36). Puede prepararse una solución económica de ácido hialurónico mediante la dilución de hialuronidato sódico con ADAPT®, pero es difícil garantizar la esterilidad del producto. El bicarbonato es una adición reciente a las lágrimas artificiales (BION®, Alcon) y se cree que es importante para preservar las características físicas de las mucinas de la superficie ocular (24).

Sin embargo, la QCS es más que una deficiencia de fluidos lubricantes. La presencia de acúmulos linfocitarios debajo de las áreas de alteraciones degenerativas conjuntivales, que incluyen un aumento de la proporción núcleo/citoplasma de las células, queratinización e hiperplasia de células escamosas, sugiere que las lesiones de QCS no se deben estrictamente a una desecación por privación de líquidos. En vez de ello, los productos inflamatorios de los linfocitos conjuntivales parecen causar lesiones en el epitelio de la superficie. Además, las células inflamatorias dentro de la luz de los conductillos lacrimales inflamados pueden añadir productos inflamatorios tóxicos a las secreciones lagrimales disminuidas (24).

ESTIMULACIÓN COLINÉRGICA.

Se utiliza la pilocarpina por su acción acetilcolín-mimética para estimular la secreción residual de las glándulas lagrimales. La dosis usual utilizada para los perros es de 1 gota de pilocarpina oftálmica tres veces al día por vía tópica. Se producen mejores resultados si se titula la dosis para cada paciente hasta que se produce un aumento de la PLS o hasta que se producen síntomas precoces de toxicidad (por ejemplo, hipersalivación). En caso de sobredosis se producen efectos sistémicos como vómitos y diarrea. El dolor gastrointestinal es un efecto secundario que probablemente no se detecta después de la aplicación. La bradicardia es otro efecto secundario que se observa en perros con predisposición. El efecto de la pilocarpina dura aproximadamente 3 horas. Los oftalmólogos veterinarios tienen opiniones muy dispares en cuanto al uso de la pilocarpina (13,24,25,30,41).

CORTICOESTEROIDES.

El uso de los corticoesteroides en la QCS es controvertido. Los síntomas de queratitis y/o conjuntivitis a menudo mejoran con la administración de corticoesteroides tópicos. Sin embargo, los perros con QCS desarrollan a menudo úlceras corneales y los corticoesteroides pueden activar la colagenasa. Los corticoesteroides pueden producir la fusión o perforación de úlceras corneales poco importantes. Los perros con lagofalmia y exofalmia, que ya de por sí tienen un mayor riesgo de ulceración corneal, se someten a un riesgo adicional si se utilizan corticoesteroides (11,12,13,24,25,30,41).

Ya que la QCS se asocia frecuentemente con atopia u otras enfermedades inmuno-mediadas, también se prescriben a menudo corticoesteroides sistémicos. Las lesiones oculares pueden responder con corticoterapia sistémica, pero se ve aumentado el potencial de desarrollo de una úlcera corneal de fusión (11,12,13,24,25,30,41).

ANTIBIÓTICOS.

No existen especies bacterianas que puedan infectar un ojo canino normal y sano. Sin embargo, el síntoma más frecuente de QCS canina es una conjuntivitis mucopurulenta con una conjuntivitis bacteriana oportunista secundaria. Siempre que en caso de QCS exista un sobrecrecimiento de bacterias comensales, se indica la administración de un antibiótico tópico de amplio espectro. Desafortunadamente, los perros que presentan un abundante flujo mucopurulento a menudo se diagnostican erróneamente como casos de conjuntivitis bacteriana primaria, y no se evalúan mediante la PLS para detección de QCS. Este olvido hace que el clínico trate el animal con ciclos repetidos de antibióticos, que sólo tienen un efecto positivo transitorio. La respuesta a los antibióticos no debería hacer que el clínico concluya equivocadamente que el problema primario era una conjuntivitis bacteriana (11,12,13,24,25,30,41).

La conjuntivitis bacteriana de los perros con QCS a menudo se asocia con otitis externa crónica y pioderma crónica, a menudo por estirpes resistentes de *Staphylococcus spp.* El control de la otitis y dermatitis es favorable para el control de la QCS. En perros que sufren una conjuntivitis bacteriana grave y QCS, deben utilizarse antibióticos junto con la ciclosporina A para eliminar la infección. Durante el tratamiento con ciclosporina A, a menudo es útil el tratamiento de conjuntivitis bacterianas con ciclos de 7 días con antibióticos tópicos de amplio espectro, como la pomada de bacitracina/neomicina/polimixina B (13,24,25,30).

AGENTES EXPERIMENTALES MISCELÁNEOS.

Se ha propuesto que el ácido trans-retinoico (vitamina A) revierte la metaplasia escamosa asociada con la QCS, pero no obtuvo este efecto en pruebas controladas en seres humanos y perros. La fibronectina podría aumentar la adherencia del epitelio corneal a la membrana basal. Ocasionalmente, el acúmulo excesivo de moco en casos de QCS puede convertirse en problema de manejo. Una solución de acetilcisteína al 5% (MUCOMYST® diluido a la mitad en ADAPT®) ayuda a disipar este acúmulo. Las instrucciones en el envase indican que la solución de MUCOMYST puede conservarse sólo durante 5 días. Sin embargo, algunos investigadores han observado que puede refrigerarse y utilizarse siempre y cuando no haya sufrido una alteración del color (25,38,39).

CICLOSPORINA OFTÁLMICA: UN NUEVO PLANTEAMIENTO PARA EL MANEJO DE QCS CANINA.

La ciclosporina es un inmunosupresor no citotóxico utilizado fundamentalmente para el trasplante de órganos. Parece inhibir de modo primario la actividad de las células T ayudantes, no afectando la actividad de las células T supresoras, y así desplaza el equilibrio de la regulación inmunitaria de las células T hacia la inmunotolerancia. En base al planteamiento teórico según el cual la QCS canina, al igual que el modelo en

seres humanos y roedores, era inmuno-mediada y producida por una actividad insuficiente de las células T supresoras dentro de la glándula lagrimal, se comienza a explorar la eficacia de la ciclosporina para revertir la adenitis lagrimal que subyace a la QCS canina (25).

PRUEBAS CLÍNICAS PRELIMINARES.

Para evitar la toxicidad y el costo de la administración sistémica de ciclosporina, los investigadores han sometido a prueba un preparado oftálmico de ciclosporina a una dosis de 2 a 3 órdenes de magnitud inferior a la dosis oral terapéutica canina. Inicialmente, se observaron dos efectos terapéuticos diferentes de la ciclosporina oftálmica: un aumento de la lacrimación en la mayoría de los casos de QCS y una mejoría de las lesiones en la superficie ocular (25).

La causa determinante primaria para que la ciclosporina aumente o no a la actividad lagrimal en el perro con QCS parece ser la fase en la cual se inicia el tratamiento de la enfermedad. Si se instituye el tratamiento con ciclosporina oftálmica antes de que exista una enfermedad lagrimal en fase terminal, se incrementa la producción de lágrima por lo menos en 5 mm/min en un plazo de 3 meses en > 85% de los ojos tratados. Si la QCS estaba en la fase terminal (PLS = 0 a 1 mm/min, fase histopatológica 3) al iniciarse el tratamiento con ciclosporina, se observa una mejoría de la actividad lagrimal en un 30 a un 60% de los ojos tratados en tres pruebas clínicas. Las biopsias de glándulas lacrimales de perros que no respondían se caracterizaban por inflamación difusa y fibrosis. La QCS moderada (PLSm 2 mm/min) que no respondía a la ciclosporina estaba a menudo asociada con defectos neurológicos aparentes. No se sabe con certeza si los perros con lesiones neurológicas como causa de la QCS responderán a la ciclosporina. Sin embargo, los perros con QCS inducida por sulfamidas aumentan la producción de lágrima como respuesta a la ciclosporina, lo que indica la utilidad del fármaco en QCS no inmuno- mediada (25,58,59,60).

Los efectos de aumento de la actividad lagrimal con ciclosporina son relativamente cortos. En una serie de 21 pacientes tratados con éxito durante 12 meses, el valor medio de la PLS había aumentado desde 3.5 a 14.8 mm/min. Cuando se interrumpió el tratamiento durante 2 semanas, el valor medio de la PLS disminuyó hasta 5.4 mm/min, y los síntomas de QCS volvieron a aparecer (25).

La ciclosporina tópica sólo es necesaria una a tres veces al día (*generalmente 2 veces al día*), *sustituyendo tratamientos convencionales más arduos*. Desde el punto de vista del paciente, la ciclosporina parece tratar la causa subyacente de la QCS y por lo tanto evita el deterioro progresivo de las glándulas lacrimales y la progresión de la enfermedad, que en otro modo sería inevitable (25,28,58,59,60).

EFFECTOS DE LA CICLOSPORINA SOBRE EL OJO.

La ciclosporina es un fármaco marcadamente lipofílico y se absorbe por la córnea a niveles elevados. La concentración terapéutica en suero inferior citada en la

bibliografía para obtener un efecto de inmunosupresión es de 0.2 µg/ml. Los niveles corneales máximos tras la administración tópica (4 µg/g) supera el nivel mínimo eficaz en suero por un factor de 20. El excipiente utilizado como solvente para la ciclosporina A afecta marcadamente el grado de penetración intraocular. El uso experimental de la ciclosporina tópica en casos de uveitis sugiere que tendrá un papel para el control de la inflamación intraocular (28,458,59,60).

PROCEDIMIENTOS QUIRÚRGICOS PARA EL MANEJO DE LA QCS.

Acortamiento del canto lateral.

Cuando se produce QCS en un perro exoftálmico tal como un Pekinés o un Lhasa Apso, la exposición aumentada de la superficie ocular exacerba las lesiones en desarrollo. Si el perro no cierra completamente los párpados (lagofthalmos), el problema empeora más aún. Puede utilizarse una tarsorrafia parcial permanente para reducir el área de superficie ocular expuesta del globo. Esta técnica puede sufrir una dehiscencia y por lo tanto se recomienda un procedimiento de división cutánea a la mitad (25, 51).

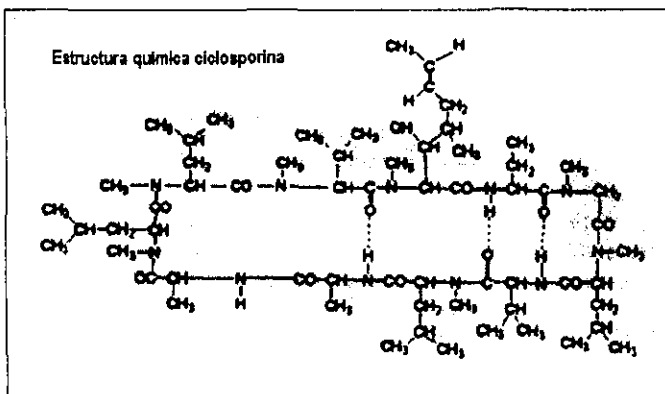
Transposición del conducto parotídeo.

Cuando fracasa el manejo médico de la QCS puede utilizarse una transposición del conducto parotídeo para sustituir la función lagrimal deficiente con la salivación. Debe verificarse el índice de salivación basal y la patencia del conducto parotídeo antes de recomendar esta intervención quirúrgica. Sin embargo, esta técnica puede producir un flujo excesivo y dermatitis facial, los precipitados de calcio a menudo producen una queratopatía superficial en banda o puede aparecer un fracaso de la salivación. El procedimiento quirúrgico es tedioso y difícil además de tener un índice de éxito del 63-80% al practicarse por oftalmólogos veterinarios (13,24,25,30,51).

CICLOSPORINA: LA NUEVA ALTERNATIVA DE TRATAMIENTO PARA LA QCS.

La ciclosporina es un inmunosupresor innovador que difiere de otros fármacos inmunosupresores clásicos en varios aspectos. Al contrario de éstos, la ciclosporina ejerce una acción específica sobre los linfocitos y no interfiere con las funciones de los fagocitos o de las células madre hematopoyéticas, lo que explica su escasa asociación con infecciones oportunistas. Además, no es linfotóxica ni mutagénica. Los efectos principales de la ciclosporina se producen en las fases aferentes, iniciales, de la respuesta inmune. Evita la liberación de las linfocinas y la subsiguiente proliferación de y activación de las células T,B y monocitos (esquema 15). Debido a su potente capacidad de inhibición de la respuesta inmunitaria de anticuerpos y mediada por células, la ciclosporina se ha convertido en el pilar básico para los casos de inmunosupresión clínica en la especie humana. La ciclosporina no bloquea la línea de células T supresoras y por lo tanto, inclina la respuesta inmunitaria hacia la inducción de tolerancia (5,9,18,22,24,25,26,28,29,30,46,49,55,58,59,60).

Las ciclosporinas son un grupo de péptidos lipofílicos muy relacionados entre sí. La ciclosporina es un péptido cíclico de 11 aminoácidos producida por el hongo *Tolypocladium inflatum gams* (ver esquema 14). Se utilizó por primera vez en el área de los trasplantes de órganos humanos, revolucionando este campo. Inicialmente se supuso que la ciclosporina sólo evitaría y no interrumpiría, una respuesta inmune en proceso. Investigaciones posteriores determinaron que la ciclosporina puede hacer fracasar reacciones inmunitarias activas, y por ello se utilizó administrada sistemáticamente para el tratamiento de varias alteraciones sistémicas y oculares autoinmunes. Sin embargo, los graves efectos adversos secundarios y el costo de la ciclosporina sistémica relegó su uso a alteraciones que suponían un riesgo para la vida. Un nuevo hito apareció al comenzar los investigadores a utilizar aplicaciones tópicas de dosis ultrabajas de ciclosporina para suprimir respuestas inmunitarias localizadas (5,9,18,22,24,25,26,28,29,30,46,49,55,58,59,60).



Esquema 14. Estructura química de la Ciclosporina Tomado de Kaswan, 1994.

Mecanismo de acción.

Aunque la ciclosporina se ha utilizado por más de una década, sólo hasta fecha reciente se ha logrado comprender en forma más completa su mecanismo de acción. La ciclosporina se relaciona funcionalmente con la FK-506 y la rapamicina. Estos agentes se unen a receptores intracelulares específicos, llamadas inmunofilinas, e inhiben las vías dependientes de calcio de transducción de señales que conducen a la activación de la célula T. La ciclosporina sólo es activa después de unirse a su receptor intracelular, ciclofilina. Es posible que el complejo formado por estas dos moléculas (ciclosporina-ciclofilina) inhiba la actividad de la calcineurina, una fosfatasa de proteína dependiente de la calmodulina. La inhibición de esta actividad de fosfatasa puede impedir la translocación a través de la membrana nuclear de la subunidad citoplásmica NF-AT (Factor nuclear de células T activadas), un factor esencial para la transcripción de interleucina 2(IL-2). El bloqueo de ésta última conduce a un deterioro de la proliferación de linfocitos T colaboradores y T citotóxicos activados. La ciclosporina también inhibe la transcripción del interferón alfa, una citocina que proporciona señales de amplificación para la activación de macrófagos y monocitos (5,18,24,25,26,28,29,46,58,59,60).

Esta acción inhibitoria temprana de las células T origina muchos efectos secundarios en la respuesta inmunitaria. Suele deteriorarse la producción de otras citocinas, que incluyen IL-3, IL-4, IL-5, factor de necrosis tumoral alfa, factor inhibitorio de la migración de macrófagos e interferón gamma. Al inhibir la producción de citocinas y las vías dependientes de calcio, la ciclosporina impide de manera indirecta la función de la célula mononuclear, presentación de antígeno, producción de células cebadas y eosinófilos, liberación de histamina y prostaglandina de las células cebadas, adherencia de neutrófilos, actividad de célula asesina natural y el crecimiento de célula B [ver esquemas 15 y 16](5,18,24,25,26,28,29,46,58,59,60).

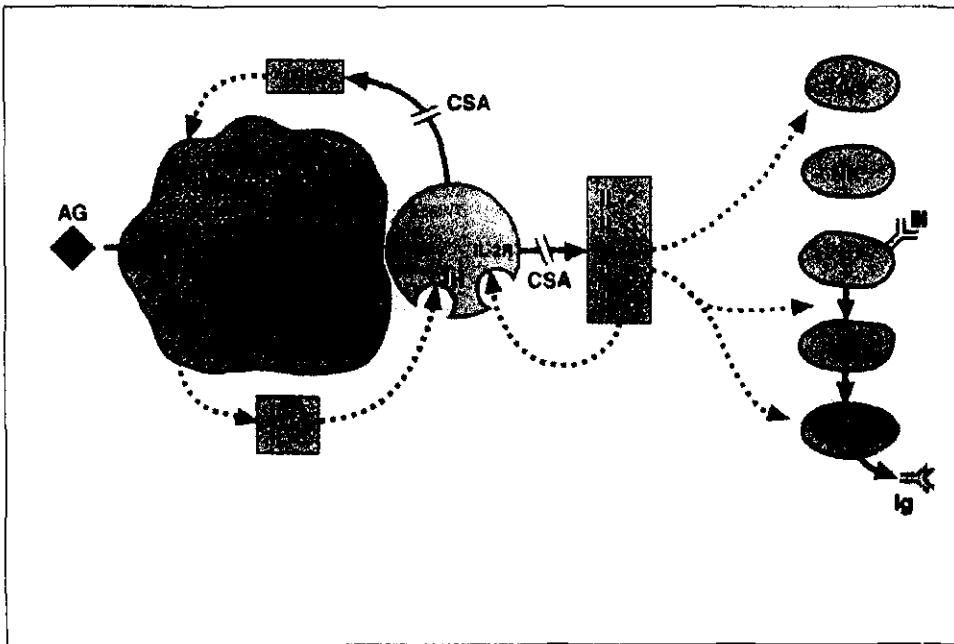
Farmacocinética.

El índice terapéutico de la ciclosporina es bajo; las concentraciones altas son tóxicas y las bajas ineficaces. Su uso clínico se complica adicionalmente porque las concentraciones sanguíneas que se logran después de una dosis específica varían de un paciente a otro y en cada enfermo con el tiempo. Esta variabilidad dependen en gran parte de diferencias en la absorción, la distribución y el metabolismo (5,18,24,25,26,28,29,46,58,59,60).

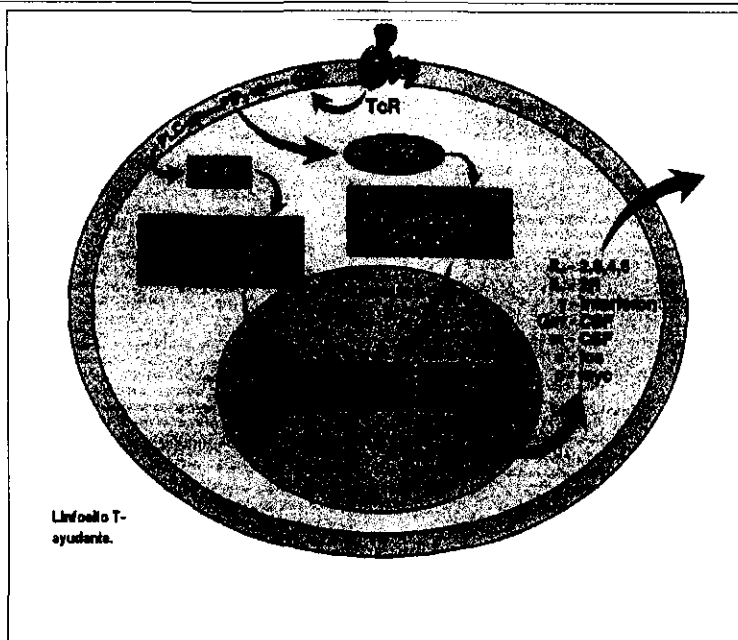
Las concentraciones sanguíneas de la ciclosporina son variables después de administrarla por vía oral; las máximas suelen ocurrir entre 2 y 4 horas después, pero en algunos animales pueden retrasarse. En general, la biodisponibilidad consecutiva a la administración oral es baja, con una absorción aproximada del 15-60% de la dosis. La biodisponibilidad de la ciclosporina puede aumentar con dosis prolongadas. El fármaco es muy lipofílico y suele absorberse más cuando se administra con una comida grasosa

o disminuir con la colestasis. La diarrea deteriora la absorción gastrointestinal del fármaco (5,18,24,25,26,28,29,46,58,59,60).

Las concentraciones más altas de la ciclosporina se obtienen en grasa e hígado y son un poco más baja en páncreas, riñones, piel y corazón. No penetra con facilidad la barrera hematoencefálica. Los valores sanguíneos también pueden aumentar con el tiempo debido a la saturación de los sitios de unión tisulares. El fármaco se metaboliza en gran parte por el sistema enzimático microsómico P-540. Casi todos los metabolitos se excretan por la bilis, aunque un pequeño porcentaje se elimina en la orina (28,29,58,59,60).



Esquema 15. La ciclosporina inhibe la producción de citoquinas fundamentalmente a nivel de los linfocitos T ayudantes. Estas citoquinas son factores de crecimiento necesarios para la proliferación, diferenciación y maduración de las mismas. Varios tipos de células se bloquean por la falta de estas citoquinas CSA=ciclosporina, IL=interleucina, TR=receptor de céls. T, AG=antígeno, MHC=complejo mayor de histocompatibilidad, Tc/s=linfocitos T citotóxicos y supresores, INFγ=gamma interferón, NK=cél. asesina natural, PC=cél. plasmática, Ig=Inmunoglobulina, B=linfocito B. Tomado de Kaswan, 1994.



Esquema 16. Mecanismo citoplasmático de la actividad de la ciclosporina. La sensibilidad de la respuesta inmune a la inhibición se sitúa a un nivel de 10 a 20 ng/ml ó de 100 a 200 ng/ml dependiendo del tipo de descarga de estímulos. CSA=ciclosporina, PKC= proteínquinasa, PLC=fosfolipasa, C'DAG= diacilglicerol, PIP₂ = fosfatidil inositol difosfato. Tomado de Kaswan,1994.

Tabla 4. Fármacos que pueden interactuar con la ciclosporina.

Fármacos que pueden aumentar las concentraciones sanguíneas de ciclosporina.	Fármacos que pueden disminuir las concentraciones sanguíneas de ciclosporina.	Fármacos que pueden potenciar la disfunción renal inducida por ciclosporina.
1.- Bromocriptina. 2.- Danazol. 3.- Diltiacem. 4.- Doxiciclina. 5.- Eritromicina. 6.- Fluconazol. 7.- Itraconazol. 8.- Ketoconazol. 9.- Metilprednisolona. 10.-Nicardipina. 11.- Verapamil.	1.- Carbamecepina. 2.- Fenobarbital. 3.- Fenitoína. 4.- Rifampicina. 5.- Trimetropin-Sulfametoxazol (sólo IV).	1.- Aminoglicósidos. 2.- Anfotericina B. 3.- Cimetidina. 4.- Eritromicina. 5.- Ketoconazol. 6.- Melfalán. 7.- Ranitidina. 8.- Vancomicina.

Tomado de Vaden, 1997.

Se incluyen muchos otros fármacos que tienen la posibilidad de interactuar con la ciclosporina. Se ha demostrado que el ketoconazol aumenta las concentraciones de ciclosporina en perros y se sugiere utilizarlo para incrementar los valores de ciclosporina y disminuir en consecuencia los requerimientos posológicos y el costo; en la misma situación están el diltiacem y verapamil. Sin embargo, debe hacerse con gran cautela porque estos fármacos también ocultan la relación entre las concentraciones y el efecto del medicamento, alteran la proporción del fármaco original con los metabolitos y complican incluso más la dosificación de ciclosporina (55).

Toxicidad.

Al igual que con cualquier agente inmunosupresor, la administración de ciclosporina se acompaña de mayor riesgo de infección y afecciones malignas. Se han relacionado linfomas y trastornos linfoproliferativos con el uso prolongado de ciclosporina en gatos y humanos. Los gatos parece ser que toleran bien la administración de ciclosporina y el mayor efecto secundario publicado son heces sueltas. Sin embargo, este compuesto, ha causado anorexia, náuseas, vómitos, diarrea, pérdida de peso, hiperplasia gingival, papilomatosis, hirsutismo y agitación involuntario en perros. Se encontró que muchos perros desarrollan estos efectos cuando sus concentraciones en sangre total (mediante inmunovaloración de polarización de inmunofluorescencia) excedía los 400 ng/ml. La reducción de las dosificaciones con frecuencia disminuyeron estos signos clínicos. Los vómitos que ocurren poco después de administrar el fármaco se evitan si se proporciona ciclosporina con alimento. Si bien los perros son un poco más resistentes a los efectos secundarios nefrotóxicos de ciclosporina, se ha demostrado que dosis altas disminuyen el índice de filtración glomerular. Existen pocos informes de nefrotoxicidad. Las concentraciones altas de ciclosporina también pueden alterar la síntesis hepática de proteínas, inhibir la liberación de insulina y producir resistencia periférica a ésta última en perros. Los efectos adversos adicionales en personas son hepatotoxicidad, hipertensión y parestesia (55).

Uso clínico.

La ciclosporina se ha utilizado en trasplantes de órganos en perros y gatos en clínica de investigación. Se han conservado con éxito aloinjertos renales en gatos con el uso de ciclosporina a dosis de 7.7 mg/kg cada 12 horas y prednisolona de 0.125 a 0.25 mg/kg cada 12 horas, para conservar valores de 250 a 500 ng/ml de concentración en sangre entera antes del trasplante y después de 30 días de haberse realizado. El trasplante renal en perros ha tenido menos éxito, aunque la combinación de ciclosporina con suero antilinfocitos, médula ósea de donador fraccionada, rapamicina, FK-506 o ambas parece alentadora. Se ha utilizado con éxito en trasplante de médula ósea en gatos y en el trasplante de islotes pancreáticos y pulmón en perros (55).

También se ha utilizado con éxito en el tratamiento de trastornos dermatológicos como por ejemplo la psoriasis, pénfigo, penfigoide ampollar, calvicie tipo masculino y dermatomiositis en el hombre. Sin embargo, sólo se mostró mejoría después de

administrar ciclosporina en un número limitado de perros con enfermedades cutáneo-inmunitarias y en ninguno de los que tenían linfoma epiteliotrófico. Desafortunadamente no se utilizó vigilancia terapéutica en este estudio y por lo tanto no se puede descartar el fracaso del tratamiento. Sólo se ha publicado un caso de adenitis sebácea granulomatosa que respondió a ciclosporina (55).

Los resultados de muchos estudios han demostrado una reducción de la proteinuria relacionada con la administración de ciclosporina a personas con glomerulopatía de cambios mínimos, glomeruloesclerosis segmentaria focal y glomerulonefritis membranosa, membranoproliferativa y mesangioproliferativa. En un estudio clínico reciente controlado con placebo, no se encontró mejoría para reducir la proteinuria relacionada con glomerulonefritis en perros (55).

Otros trastornos de origen autoinmune en los que se han encontrado beneficios tras la administración de ciclosporina en paciente humanos incluyen: anemia hemolítica, trombocitopenia, aplasia pura de eritrocitos, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, polimiositis, polirradiculoneuritis y enfermedad inflamatoria del intestino. Se han utilizado dosis altas de ciclosporina para evitar la resistencia a ciertos fármacos durante la quimioterapia del cáncer aunque no se han registrado terapias para este procedimiento en perros y gatos (55).

EFFECTOS GENERALES DE LA CICLOSPORINA SOBRE LOS TEJIDOS OCULARES.

La ciclosporina tópica representa un refuerzo importante de las armas terapéuticas frente a varias alteraciones autoinmunes e inmuno-mediadas del exterior del ojo, que antes sólo eran sensibles, y no siempre a los corticoesteroides. En todas las enfermedades autoinmunes, incluyendo el síndrome de Sjögren, las células epiteliales presentan una expresión anormal de los antígenos del Complejo Mayor de Histocompatibilidad de clase II (CMH-II) que permite que funcionen como células presentadoras de antígeno. El gamma interferón induce una expresión aberrante del CMH-II, y la ciclosporina suprime la producción de gamma interferón, por lo cual suprime a su vez indirectamente la expresión del CPH-II (5,18,24,25,26,28,29,46,58,59,60).

Los linfocitos T ayudadoras que tienen la capacidad de reconocer al antígeno, se encuentran fácilmente en la conjuntiva normal a nivel del epitelio y de la sustancia propia. Por ejemplo, los subconjuntos de poblaciones de células T en la conjuntiva de pacientes con alteraciones oculares inmunomediadas tipo penfigoide, queratoconjuntivitis atópica (alergia ocular) y QCS tienen un aumento significativo de éstas células. La ciclosporina tiene un efecto inmunorregulador local sobre la conjuntiva, lo más probablemente mediada a través de la supresión local de la población de células T ayudadoras (28,29).

Los factores de crecimiento y las proteínas inflamatorias están presentes en las secreciones lagrimales normales. Durante la inflamación, los neutrófilos de la conjuntiva añaden enzimas a la película lagrimal periorcular. Las enzimas degradativas descritas en

la lágrima incluyen el complemento, activador del plasminógeno, colagenasa, elastasa, glicosidasas ácidas, lipasas, peroxidasas y otras. Estas enzimas pueden iniciar y mantener alteraciones como la queratitis crónica, queratolisis estéril y ulceración corneal inmuno-mediada. Supuestamente la ciclosporina mejora la enfermedad ocular superficial inflamatoria crónica mediante la supresión de la producción de mediadores solubles de la inflamación en la película lagrimal. Se investiga en la actualidad el efecto de la ciclosporina sobre la concentración de enzimas inflamatorias de la película lagrimal (24,25,28,29).

EFFECTOS DE LA CICLOSPORINA EN ESCLERÓTICA, CÓRNEA Y CONJUNTIVA.

Aunque la ciclosporina puede actuar en los tejidos oculares para contrarrestar diferentes enfermedades, sólo se mencionará el efecto que ejerce en aquellas estructuras relacionadas con la QCS (25).

Las úlceras corneales paracentrales se producen en pacientes humanos con QCS y artritis reumatoide (Síndrome de Sjögren), así también en pacientes caninos con éste padecimiento. La disfunción de las glándulas del Meibonio también es un hallazgo simultáneo muy frecuente. Estas alteraciones muy a menudo se asocian con microerosiones corneales de carácter puntiforme, que permiten la entrada de mediadores de la inflamación transportados por la lágrima en el estroma corneal. Se utilizó ciclosporina tópica en 8 casos de QCS con ulceración corneal paracentral, produciéndose un frenado casi inmediato del avance de la queratolisis así como una rápida epitelización de las úlceras. En cuatro pacientes con úlceras corneales paracentrales o periféricas asociadas con artritis reumatoide sin QCS, la ciclosporina también produjo una recuperación rápida y prolongada (25).

En numerosos trabajos referentes a estudios controlados y no controlados se apoya el uso de la ciclosporina en la QCS canina en los cuales se ha informado el efecto beneficioso sobre la superficie ocular. Estos estudios indican que los pacientes que sufren QCS presentan un incremento en el porcentaje de células T ayudadoras en el epitelio y en la sustancia propia de la conjuntiva. Estos linfocitos se han correlacionado con la queratinización e hipertrofia (metaplasia escamosa) de la conjuntiva en casos de QCS (5,18,24,25,26,28,29,46,58,59,60).

La adherencia de la película lagrimal a la superficie ocular requiere la presencia de microvellosidades sobre el epitelio superficial corneal y conjuntival. Se produce una pérdida de éstas debido a la metaplasia escamosa en el caso de QCS y tiene como resultado la formación de puntos secos ya que la película lagrimal se rompe fácilmente. Los estudios con microscopía electrónica de la conjuntiva de 2 pacientes que sufrían QCS demostraron una disminución de la altura, ramificación y número de microvellosidades de la superficie epitelial. Tras la administración tópica de ciclosporina se observó un aumento en estas estructuras (25).

Los linfocitos de la conjuntiva vuelven a circular preferentemente hacia la glándula lagrimal. La supresión de la población linfocitaria conjuntival puede también

ser un factor importante para los efectos protectores de la ciclosporina sobre la función lagrimal (5,18,24,25,26,28,29,46,58,59,60).

La glándula lagrimal contiene proteínas inmunogénicas, una que se origina a partir de los acines y otra a partir de las células de los conductos. Las células acinares no expresan normalmente el CMH-II, pero su expresión se induce fácilmente. En presencia de IL- 1 e IL- 2 , estos antígenos pueden desencadenar reacciones autoinmunes. Mediante la supresión de la producción de linfocinas locales, la ciclosporina probablemente rompe este ciclo inflamatorio (25).

Pareciera que la ciclosporina no sólo es capaz de suprimir la inflamación a nivel de las glándulas lagrimales, sino también actuar como agente lacrimomimético. Tras un período de inducción de 2-6 semanas, generalmente se frena la lagrimación en perros con QCS en un plazo de 12-24 horas de haber suspendido la administración de ciclosporina y a continuación vuelve a obtener concentraciones máximas en un plazo de 2-3 horas de haber reiniciado el tratamiento. En perros normales tratados con ciclosporina tópica también presentaron un aumento de la PLS en comparación con controles tratados con excipiente. Green, observó la existencia de epífora como efecto secundario de la ciclosporina administrada vía oral en un receptor de trasplante renal. En base a éstas observaciones se evaluó la producción de lágrima en un grupo de pacientes antes y después de sufrir un trasplante renal , todos recibieron ciclosporina por vía oral para evitar rechazo del órgano. La producción de lágrima aumentó significativamente con el tratamiento de ciclosporina en comparación con la producción de lágrima previa a la administración de ciclosporina. La ciclosporina aumenta el flujo de lágrima al aplicarse en forma tópica y sistémica en pacientes normales o con QCS (22,28,29,58,59,60).

CONSIDERACIONES EN CUANTO A LA FORMULACION

En la literatura científica se han descrito diversas formulaciones oftálmicas en base a ciclosporina. Las bases utilizadas son por lo general aceites vegetales, tales como el de ricino, aceite de oliva y aceite de trigo, la mayoría de los estudios se han hecho con elixir de ciclosporina diluido (SADINMUNE®, Sandoz Pharmaceuticals) a concentraciones de ciclosporina entre 1 y 2 %. Ahora se utiliza una nueva pomada oftálmica al 0.2% (OPTIMMUNE ®, Shering Plough) para el tratamiento de la QCS del perro (25,58,59,60).

La experiencia clínica indica que el aceite de trigo es el mejor tolerado de todos los solventes mencionados anteriormente. Morgan y Adams, informaron acerca de la existencia de irritación en varios perros tratados con ciclosporina formulada en aceite de oliva. Los síntomas desaparecieron cuando se cambio esta base a aceite de trigo. De modo similar Kaswan y Salisbury han indicado que el elixir diluido en aceite de oliva o mineral causan irritación en local en 2-10% de los perros (25,58,59,60).

La base de pomada utilizada por Shering Plough reduce la evaporación de la lágrima y el flujo a través del conducto nasolagrimal. La lanolina y la vaselina ofrecen un efecto emoliente y todo esto se traduce como el principio de una mejoría al inicio del tratamiento (58,59,60).

SEGURIDAD EN CUANTO A LA DOSIFICACION.

La administración de pomada oftálmica de ciclosporina por vía tópica dos veces al día en perros Beagle machos y hembras a dosis de 0.2 y 2% se asocio con una mayor incidencia de epifora. No se demostró la existencia de algún otro hallazgo relacionado con la ciclosporina en este estudio de 26 semanas de duración (25,58,59,60).

En base a todas las pruebas clínicas realizadas hasta la fecha, más de 400 perros se han tratado en todo el mundo con la pomada oftálmica de ciclosporina. No se ha informado la existencia de reacciones secundarias atribuibles a éste fármaco. La tolerancia a la aplicación local ha sido excelente. En algunos casos, el perro presentó algo de malestar inmediatamente después de la administración tópica pero desapareció en el plazo de la primera semana (25,58,59,60).

Los perros que sufren QCS por lo general son viejos y tienen otros problemas médicos. La terapia concomitante consiste en gran medida en corticoesteroides tópicos (mientras no exista ulceración corneal) ya que estos, según investigadores, tienen un efecto antiinflamatorio sumatorio a la ciclosporina (25,58,59,60).

LA SEGURIDAD DEL MANEJO DEL PREPARADO DE CICLOSPORINA OPTIMMUNE®.

Este preparado no supone un riesgo para el propietario o médico que entre en contacto con el, por las siguientes razones:

- ❑ La bibliografía científica sugiere que sin excipientes especiales el grado de absorción dérmica de la ciclosporina es mínima. Esta formulación se ha utilizado en seres humanos a una concentración del 2% (10 veces la veterinaria) por vía oftálmica 3 veces al día durante 14 días consecutivos, las concentraciones sanguíneas del fármaco se mantuvieron de modo constante por debajo de 30 ng/ml.
- ❑ La toxicidad de la ciclosporina depende de la dosis. Una tira de ¼ de pulgada de pomada oftálmica de ciclosporina al 0.2% suministra 0.022mg de ciclosporina por dosis. Suponiendo que se trate de un padecimiento ocular bilateral grave que requiera dosificarse 2 veces al día, la exposición diaria del propietario o médico que aplique el medicamento al perro sería de 0.088 mg/65 kg ó 1µg /Kg de ciclosporina tópica en aquellos días en que entrara en contacto involuntario con la pomada. Está por demás decir que este contacto con el fármaco no es de importancia toxicológica, en comparación con cualquier contacto involuntario con preparados oftálmicos con corticoesteroides (25,58,59,60).

DISCUSIÓN

Hasta mediados o finales de los años 80, el tratamiento de la QCS era de naturaleza sintomática consistiendo principalmente en sustitutos de lágrima. El reciente uso oftálmico del inmunosupresor ciclosporina ha sido una alternativa prometedora al tratamiento convencional de la QCS. Al aplicarse por vía tópica, este fármaco produce aumento de lágrima y disminuye la formación de cicatrices corneales y la inflamación de la córnea.

Aunque rara vez puede demostrarse la causa de la QCS, las lesiones histopatológicas y los autoanticuerpos circulantes justifican la mayoría de los casos de QCS. Los estudios serológicos han demostrado un aumento de las gammaglobulinas circulantes en 90% de los casos. No se ha evidenciado la presencia de agentes infecciosos.

El ovario y las glándulas adrenales de la hembra como fuente de hormonas femeninas y masculinas parecen tener una relación directamente proporcional con la edad y con la aparición de QCS en perras y mujeres, aún sometidas a tratamiento sustitutorio con estrógenos, sin embargo no todas las hembras que han sido ovariectomizadas presentan QCS, por lo que no podemos tomarlo como una generalidad.

Las principales proteínas de la glándula lagrimal se secretan por el perro en concentraciones similares antes y después del tratamiento de la QCS con ciclosporina al 0.2%. Esto sugiere que el aumento inducido por la ciclosporina de la producción de lágrima acuosa ocurre a la vez que un aumento de la secreción de proteínas por parte de la glándula lagrimal.

CONCLUSIONES

Es determinante que un diagnóstico temprano basado en pruebas sencillas como la Prueba de Lágrima de Schirmer, la tinción con fluoresceína y rosa de bengala nos guiarán a detectar un problema de QCS, su pronto tratamiento y solución.

La mayoría de casos de QCS son de naturaleza autoinmune y otros provocados por el médico veterinario, aunado a esto, después pudiera complicarse con otros padecimientos locales o sistémicos.

No todas las formulaciones de ciclosporina ofrecen la seguridad del fármaco tanto para su dosificación como para su efectividad en contra de la enfermedad. Los preparados en aceite de trigo resultan mejores que otras bases, ahora la utilización de OPTIMMUNE® (Shering Plough) hace más eficiente el manejo del padecimiento.

Es importante recalcar que la ciclosporina funcionará en casos de QCS de naturaleza autoinmune y algunas veces iatrógena, con esto quiero decir, que siendo un producto elaborado para este padecimiento, no funcionará en perros a quienes se les ha practicado excisión total de la Glándula de la Membrana Nictitante (GMN) puesto que en este caso no existirá tejido funcional donde actúe el producto, esta práctica es común por muchos Médicos Veterinarios en México.

Este producto tiene un elevado costo tanto para el MVZ como para el propietario, por lo tanto me pregunto: ¿hasta cuándo vamos a ser "vendedores condicionados" de los laboratorios de fármacos? o por el contrario ¿ hasta cuándo los laboratorios nos van a respetar como Médicos Veterinarios y no como "objetos de lucro"? Tal vez hasta que cada uno de nosotros valoremos nuestra profesión y nos esforcemos en actualizar nuestros conocimientos para ofrecer un mejor servicio.

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

BIBLIOGRAFIA

1. Amman, K.; Seiferle, E.; Pelloni, G.; Atlas de la Anatomía quirúrgico topográfica del perro. Paul Parey, Berlín, Hamburgo, Alemania, 1978. pp. 23.
2. Barnett, K.C. and Sansom, J.: Diagnosis and treatment of keratoconjunctivitis sicca in the dog. Vet. Rec. 120:340-345, 1987.
3. Brightman, A.H.: Keratoconjunctivitis sicca. Journal American Veterinary Medicine Ass. 176:710-711, 1980.
4. Clare R.G. Ciclosporine. In Kirk, R.W. Current Veterinary Therapy. Vol. X. Small Animal Practice. W.B. Saunders Co. Philadelphia, USA. 1989. pp. 513-515.
5. Chang, S.H. and Lin, A.C.: Effects of main lacrimal gland and third eyelid gland removal on the eye of dogs. Journal Chinese Soc. Vet. Science. 6:13, 1970.
6. Diesem, C.: Organ of vision. In Getty, R. (ed): Sisson and Grossman's The Anatomy of Domestic Animals., 5th ed. W.B. Saunders, Philadelphia, 1975.
7. Fein W.: Cautery applications to relieve punctal stenosis. Arch. Ophthalmology 95:145, 1977.
8. Fullard, R.; Kaswan, R. Caracterización de la lágrima inducida por ciclosporina. En proceedings de un simposio realizado en la reunión de ESVO-ECVO. Veterinary Learning Systems Co., Inc. Dresden, Alemania. 1994. pp. 17-20.
9. Gellat, K.N. Cure, T.H. Guffy, M.M., and Jessen, C.: Dacryocystorhinography in the dog and cat. Journal Small Animal Practice. 13:381, 1972.
10. Gellat, K.N. and Gwin, R.M. Canine lacrimal and nasolacrimal Systems in Veterinary ophthalmology. Philadelphia: Lea & Febiger. 1981. pp. 309-329.
11. Gellat, K.N.: Keratoconjunctivitis sicca in the dog. Vet. Med. 68:767-771, 1973.
12. Gellat., Kirk, N., Textbook of Veterinary Ophthalmology. 1st edition. Lea & Febiger: Philadelphia, USA. 1981. pp. 317-329.
13. Getty, R.: The eye, orbit and adnexa. In Miller, M.E., Christensen, G.C., and Evans, H.E. (eds.): Anatomy of the Dog. W.B. Saunders, Philadelphia, 1964.
14. Helper, L.C., Magrane, W.G., Koehn, J., and Johnson, R.: Surgical induction of Keratoconjunctivitis sicca in the dog. Journal American Veterinary Medical Association. 165:172, 1974.
15. Helper, L.C.; Magrane's Canine Ophthalmology, 4th edition. Lea & Febiger. Philadelphia, USA. 1989. pp. 115-128.
16. Kaswan R.L. A new perspective on canine keratoconjunctivitis sicca. Veterinary Clinics of North America (Small Animal Practice). W.B. Saunders, Philadelphia. 1990;20:583-613.
17. Kaswan, R.L. Ciclosporina oftálmica, Inmunología, Farmacología e indicaciones de Investigación. En proceedings de un simposio realizado en la reunión de ESVO-ECVO. Veterinary Learning Systems Co. Inc. Dresden, Alemania. 1994. pp. 7-14.
18. Kaswan, R.L., Martin, C.L., Doran, C.C. Rheumatoid factor determination in 50 dogs with keratoconjunctivitis sicca. Journal American Veterinary Medicine Assoc. 183:1073-1075, 1983.

19. Kaswan, R.L., Salisbury, M.A., Lothrop, C.D.: Interaction of edge and gender on occurrence of canine keratoconjunctivitis sicca. Veterinary Compendium Ophthalmology, 1:93-97,1992.
20. Kaswan, R.L., Martin, C.L. and Dawe, D.L. Keratoconjunctivitis sicca in dogs associated with sulphonamide therapy in dogs. Journal American Veterinary Medical Association, 1982; 180:432-4.
21. Kaswan, R.L. and Martin, C.L. Diseases of the lacrimal apparatus. In Kirk, R.W. Current Veterinary Therapy. Vol. VIII. W.B.Saunders, Philadelphia, USA, 1983. pp. 549-554.
22. Kaswan, R.L. and Martin, C.L. and Chapman, W.L. Keratoconjunctivitis sicca: Histopathologic study of the nictitating membrane and lacrimal glands from 28 canine cases. American Journal Veterinary Res, 45:112, 1984.
23. Kaswan, R.L. Enfermedades del Aparato Lagrimal. En Manual Clínico de Pequeñas Especies. Birchard, S.J. & Sherding, R.G. 1era. edición. Mc Graw-Hill Interamericana, Editores, S.A. de C.V. México, D.F. 1996. pp. 1467-1471.
24. Kaswan, R.; Bounous, D.; Hirsch, G.S.: La Queratoconjuntivitis Seca Canina. Proceedings de un Simposio Realizado durante la reunión del ESVO-ECVO, Dresden, Alemania. Veterinary Learning System, Co.Inc.U.S.A. 1994.
25. Kaswan, R.L. Diagnóstico y tratamiento de los trastornos de la película lagrimal. En Kirk, R.W.; Bonagura, J.D. Terapéutica Veterinaria de pequeños animales. Vol. XI Mc Graw Hill-Interamericana. México, D.F. 1994. pp.1211-1221.
26. Kaswan, R.L., and Salisbury, M.A.: A new perspective on canine keratoconjunctivitis sicca. Veterinary Clinics North America (Small Animal Practice). W.B. Saunders, 20:583-619,1990.
27. Kern, T.J. Disorders of the lacrimal System in Kirk, W.R. Current Veterinary Therapy, Vol. IX. Wb. Saunders Co.; Philadelphia, USA, 1986. pp. 635-639.
28. Lavach, J.D.: The Lacrimal System. In Slatter, D.H. Textbook of Small Animal Surgery. Vol.II. 1^a edition. W.B.Saunders, Co. Philadelphia, U.S.A. 1985. pp.1483-1500.
29. Ludders, J.W. and Heanever, J.E. Effect of atropine on tear formation in anaesthetized. Journal American Veterinary Medical Association, 1979; 175:585-6.
30. Martin, C.L. and Kaswan, R. Distemper associated Keratoconjunctivitis sicca. Journal American Animal Hospital Association, 1985;21;355-9.
31. Martin, C.L., and Anderson, P.G.: Ocular anatomy. In Gelatt, K.N. (ed.): Veterinary Ophthalmology. Lea and Febiger, Philadelphia, 1981, pp.12-121.
32. Maumenee, E.A.: The ocular tear film. Trans.Am. College of Veterinary Ophthalmologists. New Orleans, L.A. Memorial Lecture 1986.
33. Michel, G.: Anatomy of the lacchrymal glands and ducts in the dog and cat. Deutsch. Tier. Wochenschr. 62:347, 1955.
34. Milder, B.: The lacrimal apparatus. In Moses, R.A. (ed.) Adler's Physiology of the eye, 7th ed. C.V. Mosby, St. Louis, 1981.
35. Mircheff, A.K., Warren, D.W., Wood R.L., et.al.: Prolactin localization binding and effects on peroxidase release in rat exorbital lacrimal gland. Investigation Ophthalmology Vis. Science, 33:641-650, 1992.
36. Moore, C.P.: Qualitative tear film disease. Veterinary Clinics North America (Small Animal Practice) W.B.Saunders, Philadelphia. 20:565-581,1990.

37. Morgan, R.W. and Bachrach, A. Keratoconjunctivitis sicca associated with sulfonamide therapy in dogs. Journal American Veterinary Medicine Association. 180:432,1982.
38. Morgan, R.W. To excise or not excise. Proceedings Veterinary Compendium Ophthalmology. 1993; 3:109-10.
39. Peiffer, L.R.Jr. & Petersen Jones, M.S. Small Animal Ophthalmology- A problem-oriented Approach. 2nd edition. W.B. Saunders Company LTD. Philadelphia, USA, 1997. pp.32,217-222.
40. Petrick, S.N. Cirugía ocular Veterinaria. Ed. Acribia S.A. Zaragoza, España, 1979.
41. Plumb, D.C. Veterinary Drug Handbook. 2nd edition. Pocket edition. Iowa State University Press. Ames, Iowa, USA. 1995. pp 730-731.
42. Pollock, R.V.H.: The eye. In Evans, H.E., and Christensen, G.C. (eds.): Miller's Anatomy of the Dog, 2nd ed. W.B. Saunders, Philadelphia, 1979.
43. Prince, J.H. Diesem, C.D., Eglitis, I., and Ruskell, G.L.: Anatomy and Histology of the eye and Orbit in Domestic Animals. Charles C. Thomas, Springfield, 1960.
44. Salisbury, M.A. Queratoconjuntivitis Seca. En Kirk, R.W.; Bonagura, J.D. Terapéutica Veterinaria de pequeños animales. Vol. XII. Mc Graw Hill-Interamericana. México, D.F.. pp.1329-1338.
45. Slatter, D.H. and Blogg, J.R. Keratoconjunctivitis sicca in dogs associated with sulphonamide administration. Australian Veterinary Journal. 1978; 54; 444-6.
46. Slatter, D.H. Fundamentals of Veterinary Ophthalmology. 2nd edition. WB.Saunders, Philadelphia, USA. 1990. pp. 249-256.
47. Startup, F.G.: Diseases of the Canine Eye. Williams & Wilkins, Baltimore, 1969.
48. Thun, R., Abraham, R.S. and Helper, L.C.: Effect of tetracycline on tear production in the dog. Journal American Animal Hospital Association. 11:802, 1975.
49. Vaden, S.L. Ciclosporina. En Kirk, R.W.; Bonagura, J.D.; Terapéutica Veterinaria de pequeños animales. Vol. XII. Mc Graw Hill- Interamericana. México, D.F. 1997. pp.81-84.
50. Veith, L.A.; Cure, T.H. and Gellat, K.N.: The Schirmer tear test in cats. Modern Veterinary Practice. 1970;51:48-9.
51. Vestre, W.A., Brighman, A.H., Helper, L.C. and Lowery, J.C. Decreased tear production associated with general anaesthesia in the dog. Journal American Veterinary Medical Association. 1979;174:1006-7.
52. Weingarten, A.J.; Huq A. Uso oftálmico de la Ciclosporina: Consideraciones en torno a la formulación. En proceedings de un simposio realizado en la reunión de ESVO-ECVO, Veterinary Learning Systems. Dresden, Alemania. 1994. pp. 21-23.
53. Wingarten, A.J. La seguridad de la pomada oftálmica de ciclosporina en el perro. En proceedings de un simposio realizado en la reunión de ESVO-ECVO, Veterinary Learning Systems. Dresden, Alemania. 1994. pp. 24-29
54. Withley, R.D., Mc Laughlin, S.A., Gilger, B.C. and Lindley, D.M.: The treatment for keratoconjunctivitis sicca. Veterinary Medicine 3:1076-1093,1991.