

COMPARATIVA DE 10 CASOS CLÍNICOS DE PERROS CON KCS CUALITATIVA

María Simó Vesperinas, Francisco Simó Domenech



SOBRE LOS AUTORES:

María Simó Vesperinas

La veterinaria María Simó se graduó en Medicina Veterinaria por la Universidad Autónoma de Barcelona (UAB) el año 2016. Posteriormente realizó 2 años de internado en Canis Hospital Veterinari en Girona y al finalizar, se mudó a Inglaterra para trabajar como veterinaria de urgencias en el Vets Now Hospital Manchester mientras que también cursaba el postgrado de oftalmología de BSAVA Postgraduate Certificate in Small Animal Ophthalmology de tres años de duración. Ha realizado el curso Basic Science Course de ACVO. Desde 2020, trabaja como oftalmóloga en el centro de referencia oftalmológica Instituto Veterinario Oftalmológico (IVO) situado en Barcelona.



Francisco Simó Domenech

El veterinario Paco Simó se licenció en Medicina Veterinaria por la Universidad de Zaragoza en 1986. Desde sus inicios profesionales se apasionó por la oftalmología, completando su formación con diplomaturas de postgrado en oftalmología en la Universidad Autónoma de Barcelona y l'École Veterinaire de Toulouse (C.E.S.).

Ha realizado residencias en la facultad de Veterinaria de Toulouse, con el Dr. Marc Simon en París y en el Servicio de Oftalmología de Long Island Veterinary Specialists de Nueva York. Desde 1990 se ha concentrado en la microcirugía ocular veterinaria. Fue el primer veterinario en realizar una cirugía de cataratas por facoemulsificación y en colocar una lente intraocular en un perro en Cataluña.

En 2008 fundó el centro de referencia Instituto Veterinario Oftalmológico (IVO) situado en Barcelona, donde sigue siendo el director médico. Desde el IVO, Paco Simó apuesta por la excelencia y la innovación a partir de un amplio conocimiento de las últimas tendencias en oftalmología humana y sus aplicaciones a las particularidades del ojo animal.



C/ Sant Elies 36. 08006, Barcelona
Teléfono: +34 932 003 589
<https://ivoft.com/>

1. INTRODUCCIÓN

La Queratoconjuntivitis Seca (KCS) es una enfermedad inflamatoria de la superficie ocular (córnea y conjuntiva) secundaria a la deficiencia de alguna de las fases de la película lacrimal [1] y que tiene una prevalencia en perros del 0,4% según un estudio reciente realizado por la BSAVA (British Small Animal Veterinary Association) [2]. La película lacrimal de los perros está formada por tres capas: La capa más interna contiene mucina, que es secretada por las células caliciformes conjuntivales y cuya función es proporcionar una superficie corneal lisa para mejorar la propagación de la película lacrimal [3]. La capa intermedia es la acuosa, secretada por las glándulas lacrimales y encargada de las principales funciones metabólicas y defensivas de la lágrima [4]. Finalmente, la capa más externa es la lipídica, secretada por las glándulas de Meibomio y teniendo como principal función limitar la evaporación, mejorar la adhesión de la película lacrimal a la córnea y proporcionar la tensión superficial necesaria para evitar el desbordamiento de la lágrima [1].

Se pueden identificar varios tipos diferentes de KCS según la capa de la película lacrimal que se vea afectada, aunque en cualquiera de ellos, el mecanismo patológico clave de la patología será la hiperosmolaridad lacrimal, que dañará la superficie ocular tanto de manera directa como indirecta al provocar un proceso inflamatorio en la superficie ocular. Cuando hay una reducción en la producción del componente acuoso de la película lacrimal en condiciones normales de evaporación se tratará de una queratoconjuntivitis seca cuantitativa (aqueous-deficient dry eye, ADDE), en cambio, si hay una evaporación excesiva de la lágrima en presencia de una glándula lacrimal funcional, hablaremos de queratoconjuntivitis seca cualitativa (evaporative dry eye, EDE) [5]. De todas maneras, muchas de las ocasiones en las que haya una disfunción de las glándulas lacrimales con reducción de la secreción lacrimal, nos encontraremos en estos pacientes una forma híbrida en la que ambas características de deficiencia acuosa y aumento de la evaporación estarán presentes [5]. En el perro, la forma cualitativa se puede observar en cualquier raza, aunque será más común en animales braquiocefálicos con lagofthalmos (imposibilidad de cerrar por completo el párpado) o en perros en los que a causa de una deficiencia en la capa lipídica de la película lacrimal se produce una mayor pérdida por evaporación [6]. Las disfunciones en las glándulas de Meibomio como resultado de blefaritis marginales, blefaroconjuntivitis, meibomianitis y enfermedades dermatológicas son las causas principales que se han asociado tanto en perros como en humanos para la forma cualitativa de la enfermedad [7].

Incluso siendo relativamente común, la EDE en muchas ocasiones pasa más desapercibida en la clínica generalista, debido a que los resultados del test de Schirmer (STT-1) suelen estar dentro de los valores normales y las pruebas recomendadas para su diagnóstico como el Tear Break-Up Time (TBUT) o el OSA-VET® (analizador de superficie ocular para veterinaria) [1], tienen un uso menos extendido en centros no especializados. De manera que gran cantidad de pacientes que sufren esta variante de la enfermedad no reciben un tratamiento adecuado y efectivo, empeorando su sintomatología y calidad de vida.

El propósito de este estudio es la recopilación y comparación de los resultados obtenidos en diversas pruebas oftalmológicas de 10 perros diagnosticados de

EDE para valorar la efectividad de los tratamientos implementados, entre ellos, la inclusión de un suplemento alimentario administrado por vía oral rico en ácidos omega-3 (Lacrimalis, Dr+Vet by Böhmen Pharma®) para mejorar la calidad y la producción lacrimal al mes y a los dos meses del inicio del protocolo terapéutico.

2. MATERIAL Y MÉTODOS

2.1 Animales

Los pacientes seleccionados presentaban en la 1ª visita blefaroespasmo, epífora, aumento de las secreciones serosas en comparación con la normalidad, o una combinación de estos síntomas, además por tal de poder ser incluidos en el presente estudio, debían de contar con valores en el test de Schirmer (STT-1) superiores a 10mm/min y tener la confirmación de diagnóstico de EDE en el Instituto Veterinario Oftalmológico (IVO) (Barcelona, España). Se seleccionaron 10 perros en total (6 hembras y 4 machos, 20 ojos), 5 pacientes eran de raza braquiocefálica y los otros 5 pacientes fueron de diversas razas no braquiocefálicas. La media de edad del total de pacientes fue de 5 años (entre 1 y 15 años). El criterio de exclusión fue el uso de corticoides y otros fármacos que pudieran influenciar en la correcta realización de las pruebas diagnósticas, además de la presencia de úlcera corneal.

2.2 Tratamiento

El tratamiento que se prescribió a los pacientes del estudio fue el siguiente:

- Lubricantes y humectantes oculares (VisuXL®, Lubrístil LIPID®, Matrix Ocular 3®, Recugel®) tres veces al día.
- Nutracéutico compuesto de ácidos grasos omega-3, lactoferrina, vitaminas (C y E) y minerales (Zinc y Cobre) (Lacrimalis 30 comprimidos de 750mg de Dr+Vet by Böhmen Pharma®,) a dosis de 1 comprimido/10Kg de PV cada 24 horas.
- Tres pacientes (13, 14 y 20) recibieron Tacrolimus a diferentes concentraciones (0,1%, 0,03%, 0,05%) BID o TID, según el criterio de los veterinarios clínicos.

2.3 Protocolo

Se decide hacer un seguimiento de 2 meses a cada paciente a partir de la primera visita (Día 0) realizándose en orden, las pruebas siguientes:

1ª Visita (Día 0)	2ª Visita (Día 30)	3ª Visita (Día 60)
Test de Schirmer (STT-1)	Test de Schirmer (STT-1)	Test de Schirmer (STT-1)
OSAVET	Test de Fluoresceína	OSAVET
• Interferometría	Break-up time (TBUT)	• Interferometría
• Meniscometría	Test Verde de Lisamina	• Meniscometría
• Non-Invasive Break-Up time (NIBUT)		• NIBUT
• Meibografía		• Meibografía
Test de Fluoresceína		Test de Fluoresceína
Break-up time (TBUT)		Break-up time (TBUT)
Test Verde de Lisamina		Test Verde de Lisamina
Citología de impresión		Citología de impresión

Tabla 1. Protocolo de pruebas diagnósticas realizadas en el estudio.

Para evitar posibles interferencias del tratamiento con la realización de las pruebas diagnósticas, se les indica a los propietarios de los 10 perros que paren los tratamientos locales con gotas al menos 12 horas antes de asistir a cada una de las visitas.

2.4 Pruebas

2.4.1 TEST DE SCHIRMER (STT-1)

Se realizó simultáneamente en ambos ojos a todos los perros (20 muestras en total) en todas las visitas (día 0, 30 y 60). Se utilizaron tiras STT-1 estándar (Tear Touch Blu, Madhu Instruments Pvt) que se colocaron en el tercio lateral del saco conjuntival inferior del ojo izquierdo y derecho de cada uno de los perros durante 60 segundos y se anotaron los resultados.

2.4.2 OSA-VET®

- **Interferometría:** Se recolectó una muestra por cada ojo y por paciente en todas las visitas (20 muestras por visita) mediante el uso de un analizador de superficie ocular (OSA-VET®, SBM Sistemi, Torino, Italia) en la 1ª visita y en la 3ª visita. Se grabaron 20 segundos de vídeo en cada ojo y se utilizaron las imágenes para poder estimar el patrón y el grosor de la capa lipídica de la película lacrimal de acuerdo a la escala de clasificación de medicina humana recomendada por el fabricante y adaptada para uso veterinario: Grado 0 "ausencia casi completa de la fase acuosa", Grado 1 (15–30 nm) "patrón de malla homogénea apenas visible", Grado 2 (31–60 nm) "patrón de malla más compacto con ondas grises y ocasionalmente se puede observar algunos tonos de color", Grado 3 (61–100 nm) "una malla con ondas donde se observan franjas de interferencia con algunos colores" y Grado 4 (más de 100 nm) "ondas con muchos colores" [8].
- **Meniscometría:** La meniscometría mide la altura del menisco lacrimal (TMH). El menisco lacrimal en humanos contiene del 75% al 90% del volumen lacrimal total. En el estudio se midió en ambos ojos de cada paciente (20 muestras en total) en la 1ª visita (día 0) y en la 3ª visita (día 60) utilizando un software que procesa la imagen interferométrica seleccionada, 3 segundos después del parpadeo del paciente. La evaluación de TMH con OSA-VET® se basa en el patrón de reflexión interferométrica en el espacio entre el párpado inferior y la córnea.
- **NIBUT:** Es el tiempo transcurrido entre un parpadeo y la aparición de una discontinuidad en la película lacrimal y se midió tanto en el ojo derecho como en el ojo izquierdo (20 muestras en total) mediante el uso de un analizador de superficie ocular OSA-VET®.
- **Meibografía:** Se realizó en ambos ojos de cada uno de los pacientes (20 muestras en total) en la 1ª visita y en la 3ª visita, mediante OSA-VET®. Su función es definir el porcentaje de tejido que no contiene glándulas de Meibomio y su morfología. Los cambios morfológicos se clasificaron en 4 grados con una escala de color, según marca el fabricante: Pérdida entre 0 y 25% (verde), pérdida entre 25 y 50% (amarillo), pérdida entre 50 y 75% (naranja) y pérdida entre 75 y 100% (rojo) [9].

2.4.3 TEST DE FLUORESCÉINA

Se realizó para evaluar la integridad corneal en todas las visitas durante el transcurso del estudio. Se aplicó una gota de suero fisiológico en una tira estándar impregnada en Fluoresceína (Fluoro Touch, Madhu Instruments Pvt) y se acercó hasta tocar ligeramente la conjuntiva bulbar del ojo derecho y del ojo izquierdo de cada uno de los pacientes (20 muestras en total), permitiendo que parpadearan posteriormente y sin aclarar los restos sobrantes de la tinción. Posteriormente, se apagó la luz y

se observó mediante una lámpara de hendidura usando el filtro azul de cobalto. Por tal de cuantificar de manera objetiva los resultados, se dividió al ojo en 4 cuadrantes (Punctata de 1-4) y se cuantificó el número de estos en los que se observaban lesiones punctata teñidas con fluoresceína.

2.4.4 TBUT

Se evaluó en ambos ojos de cada paciente (20 muestras en total) mediante microscopía utilizando un filtro de azul cobalto después de aplicar la tinción de fluoresceína.

2.4.5 TEST VERDE DE LISAMINA

Se realizó para complementar la evaluación de la integridad corneal. Se usaron las tiras Lissamine Green (Madhu Instruments Pvt) y se repitió el mismo procedimiento explicado anteriormente para realizar la prueba de la fluoresceína.

2.4.6 CITOLOGÍA DE IMPRESIÓN

Se recogió una muestra por cada ojo y paciente (20 muestras en total) en la 1ª y 3ª visita, mediante el uso de papel filtro con poros de 0,22 micras de acetato de celulosa de tipo micropore. El papel se apoyó sobre la superficie conjuntival aproximadamente durante 10 segundos e inmediatamente después, se fijó con etanol 96% hasta su posterior tinción con ácido peryódico de Schiff (PAS) y hematoxilina, deshidratando después en etanol. A continuación, se colocó el papel en Xilol para completar la deshidratación y aclarar el papel de filtro. Finalmente, se fijó en una lámina para poder estudiar la muestra. La evaluación microscópica de las muestras citológicas se realizó a partir de la escala Nelson y Adams de 4 grados (Grado 0-4) que se basa en la morfología de las células epiteliales y caliciformes.

3. RESULTADOS

3.1 TEST DE SCHIRMER (STT-1)

En la Tabla 2, se observa que el valor del parámetro PROMEDIO tiene una reducción de 2mm en la 3ª visita respecto a la 1ª. Además, al analizar a los resultados según la raza (ojos de braquiocefálicos vs. ojos de no braquiocefálicos) y edad (ojos de pacientes de entre 0-4 años vs. ojos de pacientes mayores de 4 años) se evidencia que en el caso del valor del parámetro >4 años, hay una reducción de 3mm entre la 1ª y la 3ª visita, mientras que en el de 0-4 años, se mantiene igual en todas las visitas (STT-1 de 16mm).

3.2 INTERFEROMETRÍA

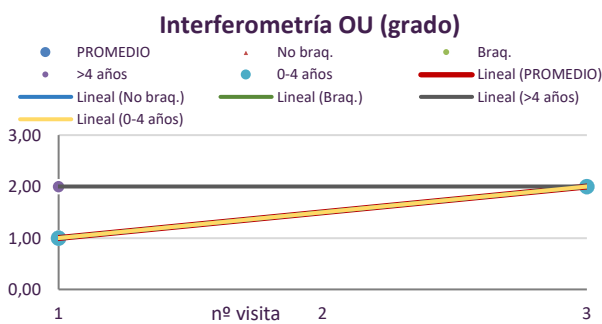
Tal y como evidencia la Gráfica 1, el valor del parámetro PROMEDIO aumenta de Grado 1 en la 1ª visita a Grado 2 en la 3ª visita. Solamente en el caso del valor del parámetro >4 años, no se observa una mejora de la Interferometría.

3.3 MENISCOMETRÍA

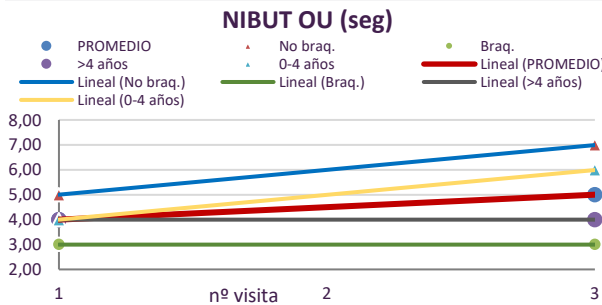
En la Tabla 2 se muestran los resultados de la prueba de Meniscometría. Se observa una reducción de 0,07mm del valor del parámetro PROMEDIO entre la 1ª y la 3ª visita. El valor del parámetro No Braq. se mantiene (hay solamente un aumento de 0,01mm entre visitas), lo que dista del valor del parámetro Braq. que disminuye 0,13mm entre la 1ª y 3ª visita.

PARÁMETROS	Promedio			No braq.			Braq.			>4 años			0-4 años		
	1ª	2ª	3ª	1ª	2ª	3ª	1ª	2ª	3ª	1ª	2ª	3ª	1ª	2ª	3ª
Número de visita	1ª	2ª	3ª	1ª	2ª	3ª	1ª	2ª	3ª	1ª	2ª	3ª	1ª	2ª	3ª
STT-1 (mm)	17	16	15	16	15	15	18	18	16	18	17	15	16	16	16
Interferometría (grado)	1	-	2	1	-	2	1	-	2	2	-	2	1	-	2
Meniscometría (mm)	0,53	-	0,46	0,44	-	0,31	0,62	-	0,63	0,6	-	0,56	0,48	-	0,41
NIBUT (seg.)	4	-	5	5	-	7	3	-	3	4	-	4	4	-	6
Meibografía (%)	14	-	17	14	-	18	15	-	15	11	-	17	17	-	17
Fluoresceína (grado Punctata)	3	3	2	3	3	2	2	3	2	3	2	2	3	3	2
TBUT (seg.)	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0
Verde de Lisamina	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg
Citología de impresión (grado)	2	-	1	2	-	1	2	-	1	2	-	1	2	-	1

Tabla 2. Promedios del valor de los diferentes parámetros evaluados durante el transcurso del estudio en la 1ª, 2ª y 3ª visita del total de ojos o pacientes (PROMEDIO), de los ojos o pacientes no braquicefálicos solos (No braq.), de los ojos o pacientes braquicefálicos solos (Braq.), de los ojos o pacientes mayores de 4 años solos (>4 años) y de los ojos o pacientes de entre 0 y 4 años solos (0-4 años).



Gráfica 1. Tendencia del valor de Interferometría (en Grados) en la 1ª y 3ª visita de: Del total de ojos de pacientes del estudio (PROMEDIO), de solo aquellos ojos de pacientes no braquicefálicos (No braq.), de los ojos de pacientes braquicefálicos (Braq.), de los ojos de pacientes mayores de 4 años (>4 años) y de los ojos de los pacientes de entre 0 y 4 años (0-4 años).



Gráfica 2. Tendencia de los valores NIBUT (en segundos) en la 1ª y 3ª visita de: Todos los ojos de los pacientes del estudio (PROMEDIO), de los ojos de solo aquellos pacientes no braquicefálicos (No braq.), de los ojos de los pacientes braquicefálicos (Braq.), de los ojos de los pacientes mayores de 4 años (>4 años) y de los ojos de los pacientes de entre 0 y 4 años (0-4 años).

3.4 NIBUT

En la Gráfica 2 se exponen los resultados de la prueba de NIBUT, en la que se observa un aumento del valor del parámetro PROMEDIO de 1 segundo en la 3ª visita respecto a la 1ª visita. En el caso del parámetro >4 años, no se observó una mejora durante el transcurso del estudio.

3.5 MEIBOGRAFÍA

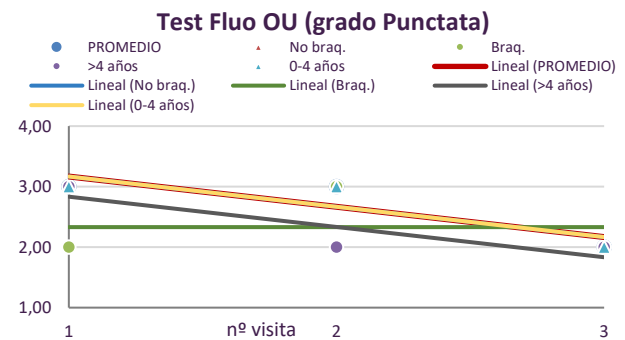
En la Tabla 2, se observa que el valor del parámetro PROMEDIO de meibografía aumenta un 3% en la 3ª visita respecto a la 1ª visita. El parámetro No braq. empeora un 4% (del 14% en la 1ª visita al 18% en la 3ª), mientras que Braq. se mantiene en un 15% durante los 2 meses. Por otro lado, el parámetro 0-4 años se mantiene (en 17%) mientras que el de >4 años empeora un 6% en la 3ª visita (17%) en comparación con la 1ª visita (11%).

3.6 TEST DE FLUORESCÉINA

En la Tabla 3, se puede ver que, en la 1ª visita, solamente el 45% de los ojos tenían valores de Punctata 1 y 2 (Grado 1, 0%; Grado 2, 45%), mientras que, en la 3ª visita, el 80% de los ojos estudiados presentaban valores de Punctata 1 y 2 (Grado 1, 30%; Grado 2, 50%). Además, tal como muestra la Gráfica 3, hay una mejora progresiva generalizada del grado de la Punctata, habiendo una reducción del valor del parámetro PROMEDIO en la 2ª visita y acentuándose aún más en la 3ª visita. Tanto los resultados de los parámetros 0-4, >4 años y No Braq. se redujeron 1 grado de Punctata entre la 1ª y la 3ª visita. Por el contrario, en el caso del valor del parámetro Braq. no se observa una mejora de la Punctata en la 3ª visita (se mantiene en Grado 2).

GRADO DE PUNCTATA	Visita 1	Visita 2	Visita 3
1	0	1	6
2	8	9	10
3	5	8	2
4	6	2	2

Tabla 3. Número de ojos, clasificados según su valor de Punctata (en grados) en la 1ª, 2ª y 3ª visita.



Gráfica 3. Tendencia de los valores NIBUT (en segundos) en la 1ª y 3ª visita de: Todos los ojos de los pacientes del estudio (PROMEDIO), de los ojos de solo aquellos pacientes no braquicefálicos (No braq.), de los ojos de los pacientes braquicefálicos (Braq.), de los ojos de los pacientes mayores de 4 años (>4 años) y de los ojos de los pacientes de entre 0 y 4 años (0-4 años).

3.7 TBUT

En la Tabla 2 se evidencia que hubo una mejora del valor del parámetro PROMEDIO de 1 segundo entre la 1ª y la 3ª visita, pero que, al analizar por grupos, los parámetros Braq. y 0-4 años no cambiaron durante el transcurso del estudio.

En la Tabla 4 se puede observar que en 14/20 de los ojos estudiados (70%) no hubo mejora en el valor de BUT y se

mantuvo en 0 en todas las visitas. En 6/20 de los ojos estudiados (30%) hubo un aumento ligero del valor BUT de entre 1 a 3 segundos.

BUT (seg.)	Visita 1	Visita 2	Visita 3
0	18	18	14
1	0	1	1
1,5	2	0	0
2	0	1	4
3	0	0	1

Tabla 4. Número de ojos, clasificados según su valor de BUT (en segundos) en la 1ª, 2ª y 3ª visita.

3.8 VERDE DE LISAMINA

Tal y como se puede observar en la Tabla 2, el resultado del test de verde de Lisamina fue negativo en todos los pacientes en todas las visitas.

3.9 CITOLOGÍA DE IMPRESIÓN (CIC)

Se observa en la tabla 2, una mejora de 1 grado en la citología de impresión en la 3ª visita (Grado 1) en comparación con la 1ª visita (Grado 2) de todos los parámetros.

Grados	Visita 1	Visita 2	Visita 3
0	0	-	2
1	2	-	3
2	3	-	5
3	5	-	0
4	0	-	0

Tabla 5. Número de pacientes, clasificados según su grado en la citología de impresión en la 1ª visita y la 3ª visita.

Además, tal y como se puede observar en la Tabla 5, en la primera visita no había ningún paciente en Grado 0 y el 50% de los pacientes presentaban Grado 3, mientras que, en la 3ª visita, ya había dos pacientes en Grado 0 y ningún paciente en Grado 3.

4. DISCUSIÓN

En referencia al tratamiento elegido, se decidió proceder con humectantes y lubricantes tópicos como reemplazos de lágrima y con un nutracéutico oral rico en ácidos grasos omega-3, lactoferrina, vitaminas C y E, Zinc y Cobre (Lacrimalis, Dr+Vet by Böthmen Pharma®) a las dosis recomendadas por el fabricante. En algunos de los pacientes, se administró además el inmunosupresor tópico Tacrolimus a diferentes concentraciones, para intentar reducir la pigmentación de la córnea y ayudar a mejorar la producción de lágrimas y su calidad en tres de los pacientes (uno que sufrió un empeoramiento de su estado en la 2ª visita, y dos con valores de STT-1 de 12mm/min

en la 1ª visita en ambos ojos derechos). El uso de antioxidantes como el Zinc y las vitaminas C y E, además de los ácidos grasos omega-3 se ha estudiado extensamente en medicina humana, viéndose mejoras en las pruebas oftalmológicas BUT, STT-1 y Citología de impresión, así como en la producción y estabilidad lacrimal, mejorando los síntomas de los pacientes con EDE, probablemente al ayudar a reducir las especies reactivas de oxígeno (ROS) en la lágrima en el caso de los antioxidantes [10, 11, 12] y en el caso de los Omega-3, al ayudar a reducir la osmolaridad de la lágrima y la inflamación en la superficie ocular y glándulas de Meibomio, además de pudiendo alterar la composición de las secreciones de estas en pacientes con blefaritis crónicas o enfermedad en las glándulas de Meibomio [12, 13, 14].

Por otro lado, se ha evidenciado en algunos estudios con sujetos humanos con KCS de diferentes etiologías que la concentración en la lágrima de Lactoferrina está reducida en comparación con pacientes sin KCS, existiendo una correlación negativa significativa entre el ojo seco y los niveles de lactoferrina lagrimal [15, 16, 17]. La lactoferrina podría ayudar a mejorar el volumen lacrimal y los síntomas de EDE al presentar propiedades antiinflamatorias, inmunomoduladoras, antioxidantes y antimicrobianas en la superficie ocular (gracias a su efecto quelante del hierro y por su capacidad para interactuar directamente con los patógenos en la superficie ocular [18]) [12, 15, 17, 19]. En otro estudio realizado en ratones [19], se observó que podía, además, presentar una acción antiinflamatoria en la glándula lacrimal.

En medicina veterinaria, aunque hay menor cantidad de referencias científicas que evalúen la eficacia de los ingredientes contenidos en el nutracéutico usado en el presente estudio, se ha evidenciado que el uso de ácidos grasos omega-3 y antioxidantes como adyuvantes a una terapia farmacológica inmunosupresora en perros con ADDE, mejoraba los síntomas clínicos, TBUT, STT-1 y los resultados de la citología con respecto a los que solamente se les prescribía la terapia farmacológica tópica [20, 21]. En un estudio en conejos con KCS inducida se vio que la administración de ácidos grasos omega-3 mejoró los resultados de STT-1 y la prueba de fluoresceína en comparación con el grupo control, siendo el posible mecanismo de acción su efecto antiinflamatorio en la córnea, conjuntiva y glándulas lacrimales [22].

Con referencia a las pruebas oftalmológicas realizadas en este estudio, la citología de impresión, más estudiada y usada habitualmente en oftalmología humana y aplicada a la medicina veterinaria, nos ayuda tanto a valorar la progresión de la patología a nivel de la superficie ocular

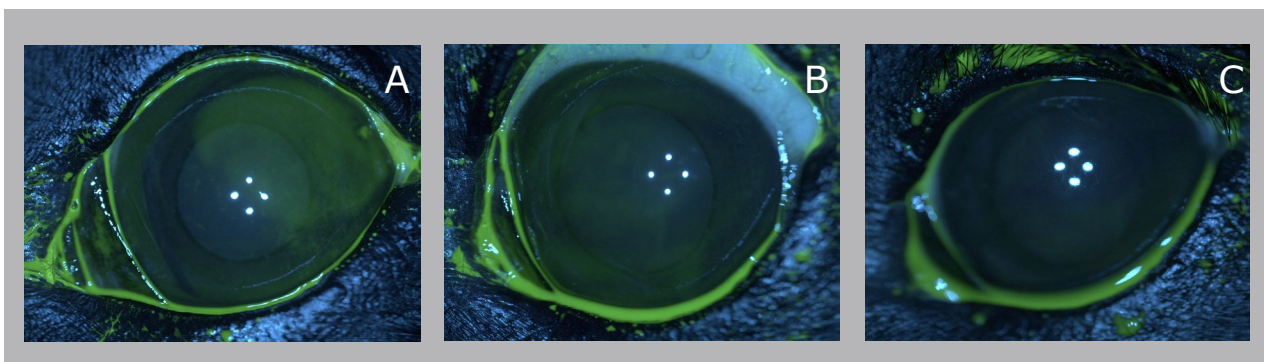


Figura 1. Imágenes del ojo izquierdo del paciente número 16 de raza Doberman durante la prueba de fluoresceína, diagnosticado de queratoconjuntivitis seca cuantitativa en el Instituto Veterinario Oftalmológico (IVO): (A) En la primera visita el día 0, (B) en la 2ª visita el día 30, (C) en la 3ª visita el día 60.

como a predecir la eficacia del tratamiento prescrito a los pacientes. Nuestros resultados indicaron que hubo un aumento de la presencia de células caliciformes al final del transcurso del estudio y una reducción en la metaplasia de las células epiteliales, de manera que a partir de la valoración conjunta del número de células caliciformes junto con la disminución en la metaplasia de las células epiteliales, que se asocia con una reducción en la gravedad de los síntomas del síndrome de ojo seco en medicina humana [23] y por consiguiente en medicina veterinaria, podemos afirmar que hubo una mejoría de los valores de esta prueba al finalizar el estudio.

En el caso de la prueba de la fluoresceína, que permite evaluar la superficie ocular y apreciar aquellas zonas desepitelizadas de la córnea, también se vio una mejora clara del valor de Punctata (mostrada en grados) de los pacientes en conjunto (PROMEDIO), pero al separarlos por grupos según su raza (braquiocefálicos vs. no braquiocefálicos), se evidenció que en el caso de los de raza braquiocefálica (Bra.), no hubo una mejoría en este parámetro en la 3ª visita respecto a la 1ª. Esto probablemente se podría deber a que podrían necesitar un tiempo más largo de tratamiento que solamente los 2 meses de duración del estudio, o a que, debido al bajo número de pacientes en el estudio, al haber un empeoramiento marcado de uno de ellos (paciente 14), los valores se ven mayormente alterados. De todas maneras, los globos oculares prominentes de los perros braquiocefálicos con enfermedad del ojo seco, así como la presencia de lagofthalmos típica de estas razas, aumentan las probabilidades de desarrollar úlceras corneales. De hecho, se ha visto que incluso en ausencia de ulceración corneal, la barrera epitelial corneo-conjuntival puede interrumpirse en perros braquiocefálicos con KCS, demostrándose con la presencia de patrones de punctata en la córnea durante la tinción con fluoresceína [24].

Al observar los resultados de las dos pruebas que valoran la producción lacrimal, se observó tanto una ligera reducción del valor promedio de STT-1 como del valor promedio de TMH (Meniscometría), el razonamiento detrás de esta reducción en la producción lacrimal podría ser que a causa de la hiperosmolaridad de las lágrimas y de las lesiones epiteliales, se genera una estimulación en las terminaciones nerviosas corneales, aumentando la frecuencia de parpadeo y, potencialmente, aumentando el reflejo compensatorio en la secreción de lágrimas. Esta secreción compensatoria es más probable en EDE, en la que la función de las glándulas lacrimales es habitualmente normal [5]. En el caso de STT-1, se evidenció que mientras que aquellos de raza no braquiocefálica siguen el mismo patrón de reducción leve del valor de TMH (de 0,44mm en la 1ª visita a 0,31mm en la 3ª visita), en aquellos braquiocefálicos no variaba apenas el valor promedio en la 1ª visita respecto a la 3ª visita (0,62mm en la 1ª visita y 0,63mm en la 3ª visita). De hecho, teniendo en cuenta que los valores de TMH que se estiman normales en el perro son $0,53 \pm 0,11$ mm [25], los pacientes de raza braquiocefálica se mantuvieron en valores más altos. Esto podría deberse a la propia conformación ocular de este tipo de perros y a la mayor dificultad de drenaje de la lágrima, ya que muchos de estos presentan el orificio lacrimal inferior escondido, especialmente aquellos que además tengan un entropión del canto medial más acusado en el párpado inferior. Finalmente, el macrobléfaron, parpadeo infrecuente y lagofthalmos también podrían influir en el valor, según la experiencia de los autores.

Al analizar las dos medidas del tiempo de rotura lacrimal, TBUT y NIBUT, se evidenció la misma tendencia de leve

incremento (aumento de 1 segundo en PROMEDIO) de los dos valores al finalizar el estudio a los 60 días. Es importante remarcar también que los valores de NIBUT son generalmente siempre más altos que los de TBUT, ya que la activación y desactivación del temporizador por parte del clínico que realice la prueba siempre sumará un tiempo de más al tiempo total de la prueba. El tiempo de rotura lacrimal, es uno de los parámetros de mayor relevancia para el diagnóstico y seguimiento de los casos de EDE. En los ojos de los pacientes de raza braquiocefálica, se observó que no hubo mejora del valor promedio de NIBUT y que solamente el 10% de los ojos mejoró su valor TBUT medio en la 3ª visita respecto a la 1ª visita. La ausencia de un aumento más marcado de BUT y NIBUT tras la finalización del estudio, teniendo en cuenta que el BUT normal en perros es de 20 segundos o superior [26], podría deberse al corto tiempo de duración de este, ya que la mejora de la calidad lacrimal suele resultar difícil y necesitar de un tiempo largo de tratamiento. En el caso de la ausencia de respuesta en los ojos de pacientes braquiocefálicos, además del punto anterior se suma el hecho de que se trata de razas predispuestas a tener BUT más reducidos que aquellos de razas no braquiocefálicas [27].

Con referencia a la interferometría, que evalúa la densidad y el grosor de la capa lipídica de la lágrima, se observó una mejora de 1 grado en el promedio de todos los pacientes (PROMEDIO), pero al separar por edad, se vio que aquellos de >4 años, no mostraron ningún cambio

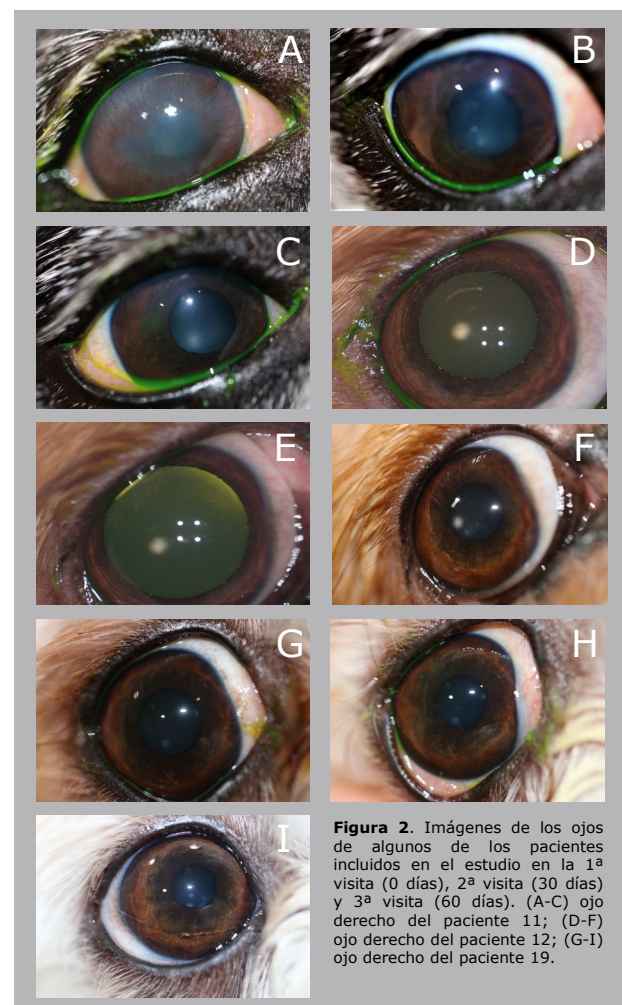


Figura 2. Imágenes de los ojos de algunos de los pacientes incluidos en el estudio en la 1ª visita (0 días), 2ª visita (30 días) y 3ª visita (60 días). (A-C) ojo derecho del paciente 11; (D-F) ojo derecho del paciente 12; (G-I) ojo derecho del paciente 19.

durante el estudio (se mantuvieron en Grado 2). Hay que remarcar por eso, que estos pacientes partían inicialmente de un grado de interferometría más alto que aquellos de 0-4 años (promedio inicial Grado 1) y que uno de los pacientes de este grupo (paciente número 14), sufrió un empeoramiento de la enfermedad durante el transcurso del estudio, lo que teniendo en cuenta el bajo número de pacientes, podría influenciar de manera más importante los resultados de las pruebas.

Finalmente, al evaluar los resultados de la Meibografía, se evidenció un aumento muy ligero de PROMEDIO en la 3ª visita (17%) respecto a la 1ª visita (14%). Aunque este resultado podría ser observado como negativo, en el contexto clínico hay que valorar todas las pruebas en conjunto (siendo el resto de los resultados generalmente positivos), además de que la experiencia de los autores indica que, en muchas ocasiones, al tratarse de un valor que evidencia el tanto por ciento de tejido en ausencia de glándulas de Meibomio (atrofia), esta avanza juntamente con la patología, incluso a pesar de establecer un tratamiento efectivo para la patología. La varianza de resultados al separar por edad y raza podría ser explicada por el bajo número de participantes.

5. CONCLUSIÓN

En los resultados obtenidos se observa una mejoría en los resultados de la CIC, en el grado de interferometría, un aumento de 1 segundo tanto en NIBUT como en el TBUT y se redujo la producción lacrimal ligeramente tal como indican STT-1 y la Meniscometría probablemente a causa de la reducción del reflejo compensatorio de producción lacrimal por hiperosmolaridad. De manera que se puede decir que, en esta serie de casos, al aplicar un tratamiento eficaz a base de humectantes y lubricantes oculares tópicos además de la administración oral del suplemento alimentario Lacrimalis, hubo una mejora sintomática y de los resultados de las pruebas oftalmológicas realizadas a los dos meses, significativos a nivel clínico.

De todas maneras, el presente documento es una compilación y comparación de 10 casos clínicos, de manera que sería necesario realizar un estudio clínico controlado, aleatorizado, con doble ciego y con un mayor número de participantes para demostrar la eficacia del tratamiento, además de la potencial relación de la edad y/o la raza con la varianza de los resultados.

6. REFERENCIAS

[1] LJ Best, DV Hendrix, DA Ward (2014). Diagnosis & Treatment of Keratoconjunctivitis Sicca in Dogs. Today's Veterinary Practice, issue July/August 2014.

[2] DG O'Neill et al (2021). Keratoconjunctivitis sicca in dogs under primary veterinary care in the UK: an epidemiological study. *Journal of Small Animal Practice* (2021) 62, 636-645. <http://doi.org/10.1111/jsap.13382>.

[3] SJ Hicks et al (1998). Biochemical analysis of ocular surface mucin abnormalities in dry eye: the canine model. *Experimental Eye Research*, 709-718.

[4] LC Helper (1970). The effect of lacrimal gland removal on the conjunctiva and cornea of the dog. *Journal of the American Veterinary Medicine Association* 157, 72-75.

[5] AJ Bron et al (2017). The Ocular Surface (La surface oculaire). *TFOS DEWS II pathophysiology report. The Ocular Surface*, 15(3), 438-510. <http://doi.org/10.1016/j.jtos.2017.05.011>.

[6] DL Williams (2008). *Immunopathogenesis of Keratoconjunctivitis Sicca in the Dog*. *Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice* 38(2),0-268. <http://doi.org/10.1016/j.cvsm.2007.12.002>.

[7] R Ofri et al (2007). Canine meibometry: Establishing baseline values for meibomian gland secretions in dogs. *The Veterinary Journal* 174 (2007) 536-540. <http://doi.org/10.1016/j.tvjl.2006.10.008>.

[8] C Peruccio (2020). Clinical atlas-ocular surface analyser, veterinary setting, for the diagnosis of dry eye with O.S.A.-VET.; p. 8. <https://www.sbmsi.stemi.com/v19/atlas/es/>.

[9] M Viñas et al (2019). Meibomian gland dysfunction (MGD), as diagnosed by non-contact infrared Meibography, in dogs with ocular surface disorders (OSD): a retrospective study. *BMC Veterinary Research*, 15:443. <https://doi.org/10.1186/s12917-019-2203-3>.

[10] S Drouault-Holowacz et al (2009). Antioxidants Intake and Dry Eye Syndrome: A Crossover, Placebo-Controlled, Randomized Trial. *European Journal of Ophthalmology*, 19(3), 337342. <http://doi.org/10.1177/112067210901900302>

[11] Jehn-Yu Huang Po-Ting Yeh Yu-Chih Hou (2016). A randomized, double-blind, placebo-controlled study of oral antioxidant supplement therapy in patients with dry eye syndrome. *Clinical Ophthalmology* 2016:10 813-820. <https://doi.org/10.2147/OPTH.S106455>.

[12] M Kawashima et al (2015). Dietary Supplementation with a Combination of Lactoferrin, Fish Oil, and Enterococcus faecium WB2000 for Treating Dry Eye: A Rat Model and Human Clinical Study. *The Ocular Surface*, 14(2), 255-263. <http://doi.org/10.1016/j.jtos.2015.12.005>.

[13] LA Deinema et al (2017). A Randomized, Double-Masked, Placebo-Controlled Clinical Trial of Two Forms of Omega-3 Supplements for Treating Dry Eye Disease. *Ophthalmology*, 124(1), 43-52. <http://doi.org/10.1016/j.ophtha.2016.09.023>

[14] R Bhargava et al (2013). A randomized controlled trial of omega-3 fatty acids in dry eye syndrome. *International Journal of Ophthalmology* 6(6):811-6. <http://doi.10.3980/j.issn.2222-3959.2013.06.13>.

[15] Jaya devendra, Sneha Singh (2015). Effect of Oral Lactoferrin on Cataract Surgery Induced Dry Eye: A Randomised Controlled Trial. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2015 Oct, Vol-9(10): NC06-NC09. <http://doi.org/10.7860/JCDR/2015/15797.6670>

[16] Y Ohashi (2003). Abnormal protein profiles in tears with dry eye syndrome. *American Journal of Ophthalmology*, 136(2), 291-299. [http://doi.org/10.1016/s0002-9394\(03\)00203-4](http://doi.org/10.1016/s0002-9394(03)00203-4).

[17] Y Danjo, et al (1994). Ocular surface damage and tear lactoferrin in dry eye syndrome. *Acta Ophthalmologica*. 1994;72(4):433-37. <http://doi.org/10.1111/j.1755-3768.1994.tb02791.x>.

[18] A Vagge et al. (2020). Therapeutic Effects of Lactoferrin in Ocular Diseases: From Dry Eye Disease to Infections. *International Journal of Molecular Sciences*, 21, 6668; <http://doi.org/10.3390/ijms21186668>.

[19] M Kawashima et al. (2012). Dietary Lactoferrin Alleviates Age-Related Lacrimal Gland Dysfunction in Mice. *PLoS ONE* 7(3): e33148. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0033148>.

[20] D Alves et al (2018). Oral omega 3 in different proportions of EPA, DHA and antioxidants as adjuvant in treatment of Keratoconjunctivitis Sicca in dogs. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*;81(5):421-428. <http://doi.org/10.5935/0004-2749.20180081>.

[21] S Destefanis et al (2016). Clinical evaluation of a nutraceutical diet as an adjuvant to pharmacological treatment in dogs affected by Keratoconjunctivitis sicca. *BMC Veterinary Research*, 12(1). <http://doi.org/10.1186/s12917-016-0841-2>

[22] ML Neves (2013). Use of linseed oil to treat experimentally induced keratoconjunctivitis sicca in rabbits. *Journal of Ophthalmic Inflammation and Infection*, 3(1), 4. <http://doi.org/10.1186/1869-5760-3-4>.

[23] L Morales, JM Benítez-del-Castillo, R García-Catalán (2009). Utilidad de la citología de impresión en el ojo seco. *Boletín de la Soc. Oftalm. de Madrid - N.º 49*.

[24] L Sebbag, RF Sanchez (2022). The pandemic of ocular surface disease in brachycephalic dogs: The brachycephalic ocular syndrome. *Veterinary Ophthalmology*. 2022; 00:1-16. <http://doi.org/10.1111/vop.13054>

[25] C Hartley et al (2006). Effect of age, gender, weight, and time of day on tear production in normal dogs. *Veterinary Ophthalmology* (2006) 9, 1, 53-57. <http://doi.org/10.1111/j.1463-5224.2005.00437.x>.

[26] AP Ribeiro et al (2008). Qualitative and quantitative tear film abnormalities in dogs. *Ciência Rural*, Santa Maria, v.38, n.2, p.568-575. <https://doi.org/10.1590/S0103-84782008000200048>

[27] L Sebbag, RF Sanchez (2022). The pandemic of ocular surface disease in brachycephalic dogs: The brachycephalic ocular syndrome. *Veterinary Ophthalmology*. 2022; 00:1-16. <http://doi.org/10.1111/vop.13054>

Dr+Vet[®]
PET CARE
By Böhmen Pharma

Böhmen Pharma S.L.U
Av. de la Llana, 123, 08191 Rubí,
Barcelona
Tel: 93 697 76 91
Email: drvet@groupandersen.com
www.drvet.pet