vet.zootec. 4(1): 63-82, 2010

Defecto espontáneo crónico del epitelio corneal en caninos: patofisiología y terapéutica

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Lina María Delgado-García[1], Sergio Linares-Villalba[1,2], José Luiz Laus[3]

[1]Grupo de Investigación en Estudios en Ciencias Básicas y Clínicas Veterinarias. CIENVET Universidad de Caldas, Manizales, Caldas, Colombia.
[2]Departamento de Salud Animal, Programa de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad de Caldas. Manizales, Caldas, Colombia.
[3]Departamento de Clínica y Cirugía Veterinaria, FCAV, Universidad Estatal Paulista UNESP, CEP 14884-900, Jaboticabal SP, Brasil.

linadelgadomvz@gmail.com

(Recibido: enero 16, 2010; aprobado: mayo 2, 2010)

RESUMEN: Las patologías del segmento anterior del ojo representan uno de los motivos más frecuentes de consulta oftalmológica en pequeños animales, dada su evidencia y fácil observación de signos clínicos. En Colombia, su estudio, se encuentra más avanzado en el campo de la medicina humana. El defecto espontáneo crónico del epitelio corneal se describe como una úlcera corneal superficial que cicatriza pobremente tendiendo a recidivas. El propósito de este trabajo es caracterizar su patofisiología y diagnóstico en caninos y enumerar los tratamientos médicos y quirúrgicos utilizados actualmente. Además se abordará un capítulo previo sobre anatomía y cicatrización corneal. Planear el tratamiento de esta entidad de forma inteligente, como en muchas otras enfermedades, requiere conocer previamente todas las condiciones que podrían estar produciendo y empeorando las lesiones que son evidentes, su forma de solucionarlas y el control minucioso del paciente.

Palabras clave: córnea, distrofia, oftalmología, perros, úlcera

Spontaneous chronic corneal epithelial defects in canines: pathophysiology and therapeutics

ABSTRACT: The eye anterior segment pathologies represent one of the most frequent reasons for ophthalmologic examination in small animals because of its evidence and the easy observation of clinic signs. Its study in Colombia is more advanced in the field of human medicine. The Spontaneous Chronic Corneal Epithelial Defect is described as superficial corneal ulcer that heals poorly and tends to relapse. The purpose of this work is to characterize its pathophysiology and diagnosis in dogs and to enumerate the medical and surgical treatments used recently. Furthermore, a previous chapter on anatomy and corneal scarring will be discussed. To plan the treatment for this pathology from an intelligent way, as in many other diseases, requires to know previously, all the evident conditions that might be producing and worsen the lesion, the way to solve them and the detailed control of the patient.

Key words: cornea, dystrophy, ophthalmology, dogs, ulcer

Introducción

Las patologías del segmento anterior del ojo representan uno de los motivos más frecuentes de consulta oftalmológica en pequeños animales. Según los registros clínicos del Hospital Veterinario "Diego Villegas Toro" de la Facultad de Ciencias Agropecuarias de la Universidad de Caldas, el número de casos con sintomatología oftalmológica atendidos durante el año 2010 correspondió a 224 animales entre caninos, felinos y silvestres; distribuyéndose la casuística así: anexos (aparato lacrimal 82, párpados 40, conjuntiva 28), túnica fibrosa (córnea 24, esclera 3), lente (19), bulbo (13), túnica vascular (cámara anterior 9 y úvea 3) y túnica nerviosa (retina 5) siendo que dos casos presentaron afecciones a diferente nivel.

La córnea junto con la película precorneal proveen al ojo, tanto, de una superficie refractiva anterior, como, de una barrera contra la infección y daño estructural profundo (Slatter, 2005; Giordano & Crotti, 2008; Farjo, 2009; Laus, 2009). En Colombia, su estudio, se encuentra más avanzado en el campo de la medicina humana, donde se han desarrollado trabajos en torno a queratopatías bullosas, úlceras córneoesclerales, reconstrucción de superficie ocular, cultivo de células endoteliales corneales, entre otros tópicos realizados por el Grupo de Investigación en Oftalmología del CES.

El defecto espontaneo crónico del epitelio corneal o *Spontaneous Chronic Corneal Epithelial Defect* en caninos (SCCED*)*, se describe como una úlcera corneal superficial que cicatriza pobremente tendiendo a recidivas (Gelatt, 2003). Es llamado también como: síndrome de erosión corneal superficial, úlcera corneal refractaria, úlcera o erosión del bóxer, erosión o úlcera indolente, erosión epitelial recurrente canina o corneal persistente, úlcera corneal refractaria y erosión corneal persistente idiopática (Gelatt, 2003; Slatter, 2005; Giordano & Crotti, 2008; Laus, 2009). Según el Colegio Americano de Oftalmología Veterinaria (ACVO) es la patología ocular de naturaleza hereditaria más común junto con la distriquíasis, el ectropión y la catarata.

El SCCED clínicamente guarda similitud con la úlcera neurotrófica y las erosiones epiteliales recurrentes en el ser humano (Murphy et al., 2001) pudiéndose extrapolar algunos de los conceptos aquí descritos. El propósito de este trabajo es caracterizar la patofisiología del SCCED y enumerar los tratamientos médicos y quirúrgicos utilizados actualmente.

1. Aspectos previos: anatomía, cicatrización corneal

Anatomía de la cornea

En el perro, la córnea ocupa usualmente el 20% de la superficie anterior del globo ocular. Presenta entre cuatro y cinco capas: película precorneal, epitelio y su membrana basal, estroma, membrana de Descemet, y endotelio. Está constituida de 81% de agua, 18% de colágeno, y 0,04% de lípidos. Presenta un grosor entre 0,5 y 0,6 mm (Vestre, 1996; Gelatt, 2003; Slatter, 2005; Kafarnik et al., 2007, 2008; Laus, 2009).

El epitelio corneal es simple, escamoso, no queratinizado. Está compuesto por una capa de células superficiales o poligonales, dos a cuatro capas de células alares o supra-basales y una capa de células basales. La capa basal está formada por células columnares con largas extremidades perpendiculares a la superficie corneal, esta última además de su gran capacidad mitótica, posee uniones intercelulares caracterizadas por zónulas de adherencia o hemidesmosomas que se articulan en zonas de estroma modificado (Vestre, 1996; Gelatt, 2003; Slatter, 2005; Kafarnik et al., 2007; Farjo, 2009; Pal-Ghosh et al., 2004) citando literatura previa, definen los hemidesmosomas como complejos de adhesión que median la unión tanto del epitelio de la piel como el de la córnea a su membrana basal, respectivamente.

El estroma está compuesto por fibrocitos, queratocitos, colágeno y sustancia fundamental, siendo el 90% del grosor de la córnea. Las fibras de colágeno forman capas intercaladas con linfocitos, macrófagos y neutrófilos, son tan

Downloaded from https://cabidigitallibrary.org by 188.119.23.24, on 11/08/24.
Subject to the CABI Digital Library Terms & Conditions, available at https://cabidigitallibrary.org/terms-and-conditions

densas que los vasos sanguíneos no las consiguen penetrar, ubicándose los capilares en la región del limbo. Los queratocitos son capaces de sintetizar colágeno, glicosaminoglicanos y mucoproteínas de la sustancia fundamental; transformarse en fibrocitos y producir colágeno no transparente después de una lesión (Vestre, 1996; Gelatt, 2003; Montiani-Ferreira et al., 2003; Slatter, 2005; Kafarnik et al., 2007; Laus, 2009).

La membrana de Descemet, se localiza posterior al estroma y anterior al endotelio. Es una membrana naturalmente oscura y elástica, secretada por el endotelio de la córnea; es hidrofóbica y, por tanto, no se tiñe con la fluoresceína (Vestre, 1996; Slatter, 2005; Kafarnik et al., 2007; Laus, 2009). El endotelio es una capa única de células mesenquimales, de forma poligonal (Gelatt, 2003) o hexagonal (Kafarnik et al., 2007) que reviste la superficie posterior de la córnea y se continua con la capa anterior del iris (Vestre, 1996) delimitando la córnea.

Inervación

La córnea canina, contiene un rico plexo nervioso en el limbo, que se extiende en dirección radial en el estroma y el epitelio (Marfurt et al., 2001). La inervación sensitiva de la córnea está compuesta por el quinto par craneal o trigémino, que, por su rama oftálmica, pasa por el ganglio ciliar y termina en la córnea. Las fibras nerviosas se distribuyen en dos capas, la capa superficial en la membrana basal del epitelio, volviéndola sensible al contacto y la capa profunda encima de la membrana de Descemet sensible a las alteraciones de presión intraocular, su estímulo, resulta en espasmos del iris y el cuerpo ciliar, siendo responsable de gran parte del dolor causado en defectos epiteliales (Vestre, 1996; Marfurt et al., 2001; Kafarnik et al., 2007; Laus, 2009).

Las fibras nerviosas sensoriales, expresan una variedad de sustancias biológicamente activas, como: Sustancia P (SP), Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP), y Péptido Activador Adenil-Ciclasa (PACAP); de los cuales, según resultados reportados (Marfurt et al., 2001), más del 99% de las fibras nerviosas corneales en caninos contenían CGRP y SP, péptidos que igualmente están presentes en córneas de otros mamíferos. A su vez, las fibras nerviosas autonómicas, expresan neurotransmisores típicos, como noradrenalina, serotonina y Neuropéptido Y (NPY) (Müller et al., 2003).

La importancia de estos estudios radica en que, tanto las células epiteliales corneales como las fibras nerviosas, se auxilian unas a otras por medio de la liberación mutua de sustancias. Müller et al. (2003) mencionan estudios previos, que demuestran cómo las fibras nerviosas sensoriales liberan neurotransmisores y neuropéptidos que estimulan el crecimiento corneal epitelial, su proliferación, y diferenciación. Por su parte, las células epiteliales liberan factores como Nerve Growth Factor (NGF) y Factor Neurotrófico Derivado de células Gliales (GDNF) que promueven la prolongación de la neuritis y su supervivencia.

Cicatrización corneal

El epitelio corneal presenta gran capacidad de regeneración (Vestre, 1996; Slatter, 2005; Woo et al., 2005; Laus, 2009) En un estudio donde se crearon lesiones extensas en ratas, los autores Pal-Ghosh et al., (2004) sugirieron que el epitelio se ve forzado a desensamblar sus hemidesmosomas para migrar, permitiendo que la capa epitelial quede pobremente adherida; una vez la migración se completa, los hemidesmosomas restauran dicha adhesión.

Rápidamente se forman en la superficie de la lesión proteínas de la matriz extracelular (fibronectina, fibrina y laminina), que permiten la adherencia del epitelio durante la fase migratoria y el proceso de cicatrización. La fibronectina y la fibrina motivan la liberación de activadores de plasminógeno, el cual una vez convertido en plasmina cataboliza las adhesiones celulares adyacentes, permitiéndole a las células migrar sobre la lesión y producir nuevas adhesiones. El epitelio inicial posee uniones que son fácilmente desarticuladas; después se crean uniones

Downloaded from https://cabidigitallibrary.org by 188.119.23.24, on 11/08/24.
Subject to the CABI Digital Library Terms & Conditions, available at https://cabidigitallibrary.org/terms-and-conditions

permanentes a través de fibrillas de anclaje. Hasta que las adhesiones permanentes del epitelio son formadas, la relación entre la matriz extracelular y la migración de las células es crítica para la cicatrización (Willeford et al., 1998).

Por otra parte, la SP, junto con otros compuestos citoactivos, promueven la cicatrización corneal (Murphy et al., 2001; Bentley et al., 2002). En particular, estimula la expresión de α*5integrina*, una subunidad de los receptores de fibronectina que ayuda a la adhesión epitelial.

Ocurre una fase inicial de reepitelización del primer día hasta el tercero, cuando la migración se completa y la proliferación celular disminuye pero se mantiene elevada las siguientes tres semanas, hasta que el epitelio recobra su grosor inicial (Bentley et al., 2002). Según algunos estudios (Gelatt, 2003; Pal-Ghosh et al., 2004; Woo et al., 2005) si todo el epitelio corneal fuera removido, la córnea será recubierta por epitelio conjuntival pasadas 48 a 72 h, en la mayoría de las especies.

Los defectos en el estroma superficial son ocupados por mitosis de capas epiteliales; en defectos profundos, el epitelio rápidamente recubre la superficie y ocurre infiltración y regeneración por el estroma subyacente (Slatter, 2005; Laus, 2009). La cicatrización es avascular y comprende:

Los neutrófilos se infiltran y envuelven la lesión por influencias quimiotácticas a través de la película lacrimal y el estroma a partir de los vasos conjuntivales. Los queratocitos del área afectada mueren. En las áreas circundantes, los queratocitos se transforman en fibrocitos y migran para el área lesionada, en la cual sintetizan colágeno y mucopolisacáridos de la matriz extracelular o sustancia fundamental.

Generalmente se encuentra acompañado de un recubrimiento epitelial que auxilia este proceso, pues secreta factores de crecimiento y citoquinas, incluyendo factor de crecimiento transformador B (TFGB), el cual se une a los receptores de superficie de las células e inicia una cascada de señales múltiples de transducción.

Cuando los queratocitos son activados, estos tienen la capacidad de transformarse en miofibroblastos que invaden la lesión, y se organizan en una red interconectada de células que depositan simultáneamente matriz extracelular (Myrna et al., 2009).

Después de 48 h de la lesión, los macrófagos y los miofibroblastos participan en la remodelación, a través de la fagocitosis, la expresión de transglutaminasa y la matriz de metaloproteinasas MMPs (Myrna et al., 2009). Según literatura revisada (Couture et al., 2006), la MMPs está compuesta por cuatro clases enzimáticas: colagenasas, gelatinasas, estromalisinas y MPs de membrana MTMPs; las colagenasas digieren las fibrillas de colágeno tipo I, II y III; las gelatinasas digieren fibras de colágeno desnaturalizadas y componentes de la membrana basal; las estromalisinas y MTMPs no son específicas y activan muchas clases de MPs. El mantenimiento y reparación de la matriz extracelular estromal requiere un balance coordinado entre la síntesis, degradación y remodelación de la misma. Las enzimas proteolíticas o proteinasas, desarrollan una función fisiológica importante en la remodelación del estroma corneal, siendo naturalmente expresadas en el tejido normal como MMP2, degradando moléculas de colágeno que ocasionalmente pueden ser dañinas, su regulación se da por inhibidores naturales presentes en el filme precorneal y la córnea como son: inhibidor de proteinasas α1, macro globulina α2 y tejidos inhibidores de MMPs (TIMMPs). La MMPs puede ser producida por microorganismos, células inflamatorias, células del epitelio corneal y fibroblastos activados, llamándose MMPs endógenas; si hay infección, la matriz liberada por estos organismos es llamada MMPs exógenas (Ollivier et al., 2007).

El reemplazo de los queratocitos estromales en fibroblastos y/o miofibroblastos altera la transparencia resultando en nubosidad corneal (Myrna et al., 2009).

Downloaded from https://cabidigitallibrary.org by 188.119.23.24, on 11/08/24.
Subject to the CABI Digital Library Terms & Conditions, available at https://cabidigitallibrary.org/terms-and-conditions

Membrana de Descemet y endotelio

A raíz de su elasticidad, la membrana de Descemet se tracciona cuando es lesionada y se enrolla. Las células endoteliales adyacentes se deslizan y recubren el área y se asienta una nueva membrana. El endotelio corneal del ser humano, de los primates y de los carnívoros es limitadamente regenerable, en el caso de perros jóvenes forma una capa seis semanas después del 90% de destrucción. En los perros, la regeneración del endotelio emplea dos mecanismos simultáneos: la división mitótica y el aumento en el tamaño de las células (Vestre, 1996; Gelatt, 2003; Slatter, 2005; Laus, 2009).

2. Patofisiología del SCCED

El *SCCED* sin causa aparente fue descrito por primera vez por Magrane en 1954 y desde entonces es encontrado a menudo en la práctica veterinaria en animales de compañía (Bentley et al., 2001; Marfurt et al., 2001; Moore, 2003; Woo et al., 2005). La característica principal de la patofisiología del *SCCED*, reconocida en la mayoría de estudios (Moore, 2003; Bentley et al., 2001, 2002; Slatter, 2005; Giordano & Crotti, 2008; Laus, 2009), es la falta de adhesión del epitelio corneal al estroma subyacente, así, la córnea afectada presenta cambios morfológicos que perpetúan el defecto y que podrían explicar esta condición (Willeford et al., 1998; Bentley et al., 2001, 2002; Gelatt, 2003; Moore, 2003; Slatter, 2005). Se menciona principalmente:

Capa epitelial y membrana basal defectuosa

Específicamente un trabajo realizado por Bentley et al., (2001) mencionó que, de las córneas enfermas, el 81% presentaron una capa de células epiteliales no adherida a la matriz extracelular adyacente (39/48) y el 94% exhibieron epitelio inmaduro (45/48), caracterizado por la pérdida de su arquitectura normal, ausencia o discontinuidad de la membrana basal y disminución en los componentes de la matriz extracelular (laminina, colágeno IV y VII) en la superficie de la erosión (25/37). En el hallazgo de estas anormalidades en el epitelio y su membrana basal, fue sugerente para los autores que los complejos de adhesión o los componentes de la matriz extracelular que promueven la unión epitelial, no eran los adecuados aún antes de la erosión, o que la membrana basal y/o sus uniones no se produjeron (Bentley et al., 2001, 2002; Gelatt, 2003; Moore, 2003; Pal-Ghosh et al., 2004; Slatter, 2005). Esta idea se soporta en estudios como:

En la evaluación de la actividad proteolítica; lágrimas y córneas caninas sanas y con queratitis fueron examinadas, demostrando que la MMP2 es usual en córneas sanas, mientras que córneas enfermas presentaron MMP9 y actividad gelatinasa elevada (Arican & Ceylan, 1999; Ollivier et al., 2007). Otro trabajo (Willeford et al., 1998), examinó fluido lacrimal de perros sin enfermedad corneal evidente y con SCCED, mostrando que en el fluido lacrimal de perros con SCCED los niveles de proteólisis se duplicaron. En pacientes con SCCED dicho aumento en la actividad proteolítica, continuamente erosionará el epitelio en desarrollo, si la matriz de fibrina/fibronectina o la membrana basal son continuamente erosionadas, no habrá un soporte para la unión de las células epiteliales al estroma y el proceso de cicatrización se verá afectado (Willeford et al., 1998).

Estos hallazgos, difieren con el síndrome de erosión corneal recurrente en humanos. Las muestras de pacientes humanos examinados presentaron normalidad en la membrana basal, la membrana de Bowman, los hemidesmosomas, las placas y las fibrillas de anclaje; aunque el epitelio se encontraba suelto en algunas secciones (Aitken et al., 1995).

Zona acelular hialina

Esta característica ha sido descrita en la mayoría de córneas (44/48) con diagnóstico de SCCED (Bentley et al., 2001, 2002); donde, la zona acelular era continua o intermitente en la superficie estromal con un promedio en su grosor de 4,405 um. Estos segmentos mostraron

Downloaded from https://cabidigitallibrary.org by 188.119.23.24, on 11/08/24.
Subject to the CABI Digital Library Terms & Conditions, available at https://cabidigitallibrary.org/terms-and-conditions

tener material amorfo, fibrillas de colágeno y fibroblastos; siendo que, en su mayoría (n = 18), dicha proliferación fue de tipo generalizada; encontrándose también de tipo moderada (n = 11) (fibroblastos en 2-3 capas) y leve (n = 5) (fibroblastos en pocas cantidades y de forma desorganizada). La zona acelular hialina evita la penetración de los complejos de anclaje o interfiere con la producción de matriz extracelular, siendo evidente además que los procesos de degradación pueden aumentar dicha zona, aunque en algunos casos puede estar presente por la cronicidad de la lesión (Willeford et al., 1998; Bentley et al., 2001).

Alteraciones en inervación

Estas alteraciones pueden estar relacionadas con cambios en la morfología del estroma corneal (Bentley et al., 2002), que, en el caso de la inervación, se reflejan en un déficit anatómico y funcional (Marfurt et al., 2001).

Las anormalidades en la inervación varían de paciente a paciente y se refieren principalmente a la densidad y distribución nerviosa. Según observaciones (Murphy et al., 2001), son comunes áreas de hiperinervación en el estroma y el epitelio adyacente; patrones de distribución interrumpidos, aleatorios, tortuosos y con uniones prominentes.

Los niveles de SP en el borde epitelial de la erosión, fueron tres veces mayores al encontrado en córneas control, resultados que no fueron iguales en lágrimas de dichas corneas. El aumento en la SP se asoció con factores neurotróficos liberados del epitelio muerto, degenerado y metabólicamente comprometido que rodea el margen de la erosión, sin embargo, no mostró una relación con el aumento en la sensibilidad corneal ni con la magnitud de los síntomas clínicos, como la duración de la úlcera y la presencia o ausencia de neovascularización (Murphy et al., 2001).

Infiltrado leucocitario

Según un estudio morfológico del epitelio y estroma corneal, en caninos diagnosticados con SCCED (Bentley et al., 2002) el infiltrado leucocitario se encontró predominantemente en el estroma; el cual fue de tipo supurativo, pero también incluyo linfocitos y células plasmáticas; que sugirió, que los perros afectados tienen una respuesta inflamatoria crónica debido a la naturaleza no cicatrizante del defecto.

Por su parte, un estudio ultraestructural del epitelio corneal en pacientes humanos con síndrome de erosión corneal recurrente (Aitken et al., 1995), describió presencia de leucocitos polimorfonucleares con cambios degenerativos localizados en todos los niveles del epitelio y quistes con detritos celulares; para los autores, los constituyentes lisosomales de estas células inflamatorias liberan proteasas que causan la degradación del estroma y la membrana basal.

Diagnóstico

Edad, este disturbio acomete animales de edad media a mayores$_5$; en el Bóxer se menciona una edad media de 4,9 años. (Stanley et al., 1998; Bentley et al., 2001; Murphy et al., 2001; Bacchini & Simonazzi, 2006; Ledbetter et al., 2006).

Raza, parece existir una predisposición racial por: Bóxer, Welsh Corgi Cardigan, Poodle, Samoyedo, y Golden Retriever, mestizo y Australian Cattle Dog (Stanley et al., 1998; Bentley et al., 2001; Moore, 2003; Murphy et al., 2001; Slatter, 2005; Bacchini & Simonazzi 2006; Ledbetter et al., 2006). En particular, según un estudio retrospectivo de la patología ocular del Bóxer (Bacchini & Simonazzi, 2006), en esta raza son frecuentes los problemas localizados en el segmento anterior del ojo (97,9%), específicamente la córnea (33,9%) y los párpados (24,9%). Destacándose que aproximadamente la mitad corresponden a SCCED y el resto se distribuye entre distrofias corneales, heridas corneales penetrantes, distriquíasis, ectropión y entropión.

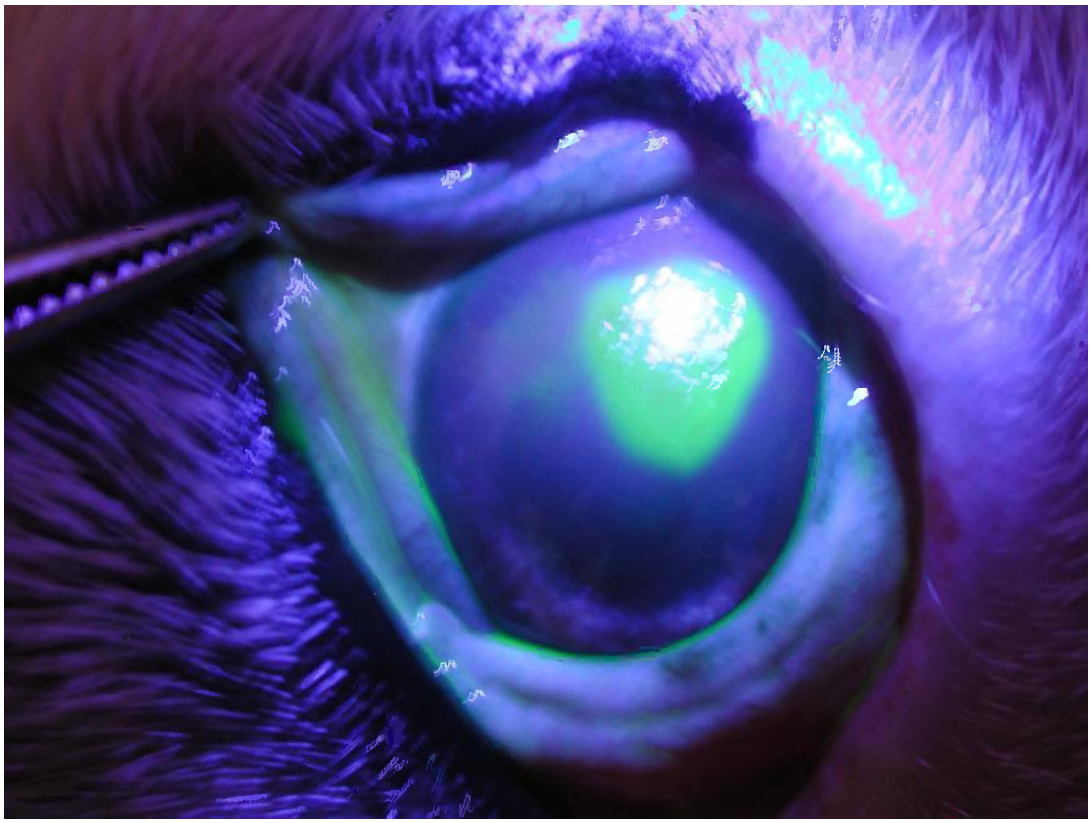
Anamnesis. En cuanto a la anamnesis, el SCCED posee similitud con pacientes humanos con

Downloaded from https://cabidigitallibrary.org by 188.119.23.24, on 11/08/24.
Subject to the CABI Digital Library Terms & Conditions, available at https://cabidigitallibrary.org/terms-and-conditions

erosión epitelial recurrente (espontáneamente), sin embargo, otros disturbios ocasionalmente parecen precipitar la erosión: distriquíasis, cilio ectópico, triquíasis, el histórico de trauma y, eventualmente, la afección es bilateral. Puede ser una consecuencia de la remoción de más del 50% del epitelio corneal por un proceso injurioso inicial (Murphy et al., 2001; Gelatt, 2003; Pal-Gosh et al., 2004; Slatter, 2005; Giordano & Crotti, 2008).

Examen oftalmológico. Se encuentran lesiones características, bordes levantados rodeando el epitelio damnificado principalmente de la región de la fisura interpalpebral de la córnea, el cual no estaba adherido al estroma o a la membrana basal epitelial. Es de localización axial o paraxial, aunque también se menciona el área periférica de la córnea. La tinción con fluoresceína (Fotografía 1) ayuda en la delimitación de la úlcera y su grado de no adherencia (Willeford et al., 1998; Bentley et al., 2001, 2002; Murphy et al., 2001; Gelatt, 2003; Moore, 2003; Slatter, 2005; Giordano & Crotti, 2008; Farjo et al., 2009).

Signología. La mayoría de los animales presentan un inicio agudo de dolor ocular, evidenciado por epifora, fotofobia, y blefarospasmo, hiperemia conjuntival, edema corneal, miosis y pérdida de la transparencia del humor acuoso, con presencia o no de uveítis y vasos que pueden localizarse en el estroma de forma rápida y marcada, característica diagnóstica en el Bóxer (Gelatt, 2003; Slatter, 2005; Giordano & Crotti, 2008) (Fotografías 2 y 3).



Fotografía 1. Canino, Bóxer, macho, 4 años, *SCCED* de localización paraxial y positiva en la tinción con fluoresceína. Cortesía Servicio de Oftalmología Veterinaria. HV-GLN/FCAV/UNESP/Jaboticabal (2010).

Downloaded from https://cabidigitallibrary.org by 188.119.23.24, on 11/08/24.
Subject to the CABI Digital Library Terms & Conditions, available at https://cabidigitallibrary.org/terms-and-conditions



Fotografía 2. Canino, Mestizo, macho, 9 años de edad, Blefarospasmo, fotofobia. Cortesía Servicio de Oftalmología Veterinaria. HV-GLN/FCAV/UNESP/Jaboticabal (2010).



Fotografía 3. Canino, Mestizo, hembra, 7 años de edad, epifora, entropión de intención en canto nasal. Cortesía Servicio de Oftalmología Veterinaria. HV-GLN/FCAV/UNESP/Jaboticabal (2010).

Downloaded from https://cabidigitallibrary.org by 188.119.23.24, on 11/08/24.
Subject to the CABI Digital Library Terms & Conditions, available at https://cabidigitallibrary.org/terms-and-conditions

Duración de la erosión. La duración de la erosión tuvo un promedio de 9,22 semanas, aunque, úlceras corneales superficiales que no cicatrizan en cuestión de 5 a 7 días son consideradas SCCED (Murphy et al., 2001; Moore, 2003).

Tratamiento médico y quirúrgico del SCCED

El tratamiento se debe encaminar a prevenir posibles complicaciones y recidivas (Gelatt, 2003; Giordano & Crotti, 2008). La inadecuada cicatrización de las lesiones epiteliales permite el desarrollo de úlceras profundas, perforaciones, e incluso la pérdida de la función visual (Hu et al., 2009). Las opciones terapéuticas deben abarcar varios aspectos de la fisiopatología del SCCED, como el control de la MMPs y la regeneración del epitelio; estudios sugieren, que el éxito del tratamiento médico y quirúrgico se refleja en la actividad proteolítica en las lágrimas. Un buen tratamiento permite una rápida reducción en la actividad proteolítica que se asocia con el mejoramiento de los signos clínicos de la lesión corneal (Ollivier, 2005).

Tratamiento médico

AntiMMPs

Debido a que cada tratamiento utiliza diferentes mecanismos para inhibir familias de proteinasas, es recomendable asociarlos para aumentar sus beneficios y normalizar la actividad proteolítica en el filme lacrimal (Tabla 1). En general, los inhibidores de proteinasas como el suero autólogo y el EDTA deben ser instilados cada 1 a 2 horas hasta que el epitelio se forme, después puede reducirse cada 4 a 6 (Ollivier, 2005; Ollivier et al., 2007).

Estimuladores de crecimiento epitelial

Antibióticos

El uso de antibióticos (Tabla 2) en el tratamiento de SCCED en caninos, no se asocia con una infección bacteriana instalada, sino para prevenir sus potenciales secuelas devastadoras (Moore, 2003; Slatter, 2005; Ledbetter et al., 2006), por otro lado algunos compuestos ejercen una acción inhibitoria sobre la MMPs (Giordano & Crotti, 2008).

Normalmente, se utilizan antibióticos oftálmicos de amplio espectro antes y después de tratamientos quirúrgicos (Slatter, 2005); algunos suelen ser levemente epitelio tóxico y deben ser administrados en baja frecuencia (BID o TID), están disponibles comercialmente combinaciones de: cloranfenicol, ácido fusídico, gentamicina, neomicina-polimixinaB-gramicidina o bacitracina, terramicina, y tobramicina (Gelatt, 2003; Giordano & Crotti, 2008). Pueden encontrarse también asociaciones con estimuladores de crecimiento epitelial (Ledbetter et al., 2006) como tobramicina/condroitín sulfato y ciprofloxacina/condroitín sulfato para el tratamiento de SCCED y queratitis ulcerativa en caninos; este estudio concluyó que el antibiótico ideal para combinar con condroitín sulfato, debe presentar el mínimo de inhibición de la cicatrización corneal, proveer un amplio espectro, y no contribuir a la resistencia bacteriana.

Analgésicos

*Atropina 1%, e*s utilizada en equinos en el tratamiento de queratitis ulcerativa; úlceras profundas o *melting*; en caninos en el tratamiento del SCCED después del desbridamiento o queratectomía. La atropina se usa para controlar el espasmo del músculo ciliar a través de su relajación, estabilizar la barrera sangre-humor acuoso y prevenir sinéquias, debe ser instilada (BID o TID) durante 3 a 5 días hasta que la midriasis se establezca (Gelatt, 2003; Moore, 2003; Ollivier, 2005; Slatter, 2005).

Corticoides, los glucocorticoides no son indicados pues influyen negativamente sobre procesos como: la regeneración epitelial, la infiltración de células inflamatorias, la actividad fibroblástica y la regeneración endotelial, además aumentan la actividad colagenasa (Werner et al., 2008; Laus, 2009).

Downloaded from https://cabidigitallibrary.org by 188.119.23.24, on 11/08/24.
Subject to the CABI Digital Library Terms & Conditions, available at https://cabidigitallibrary.org/terms-and-conditions

Tabla 1. Sumario de los principales agentes antiMMPs.

Agente antiMMPs	Lesión	Mecanismo de acción	Eficacia %	Estudios
Suero autólogo	Lesiones oculares alcalinas; *SCCED*; úlceras profundas o *melting.*	AntiMMPs; inhibiendo la proteasa plasmina.	90*	Campos et al. (2003), Moore (2003), Ollivier (2005), Couture et al. (2006), Barros et al. (2007), Olliver et al.(2007).
EDTA	*SCCED*; úlceras profundas o *melting* en caballos.	AntiMMPs; quelación del *Zn* y el *Ca.*	99,4*	Ollivier (2005), Couture et al. (2006), Barros et al. (2007), Ollivier et al.(2007).
NAC	Lesiones oculares alcalinas; úlceras profundas o *melting.*	AntiMMPs; quelación del *Ca* y el *Zn.*	98,9*	Campos et al. (2003), Ollivier (2005), Couture et al. (2006), Barros et al. (2007).
Tetraciclinas	*SCCED*; úlceras profundas o *melting.*	AntiMMPs; quelación del *Ca* y el *Zn.*	96,3**	Ollivier (2005), Couture et al. (2006), Barros et al. (2007), Ollivier et al. (2007), Giordano & Crotti (2008).
FGFb	Lesiones corneales; *SCCED.*	Inhibidor de plasmina.	NR	Moore (2003), Giordano & Crotti (2008), Hu et al. (2009).
PSGAG	*SCCED*; queratopatías bullosas.	Inhibición de proteasas.	83***	Hendrix et al. (2002), Moore (2003), Couture et al. (2006), Ledbetter et al. (2006), Giordano & Crotti (2008) .
Ácido aminocaproico	*SCCED.*	Inhibe la proteasa plasmina.	94,1****	Regnier et al. (2006).

* *in vitro*, Ollivier (2005) Ollivier et al. (2007). ** en 11,97 días, Ollivier (2005). *** en 12 días. **** en tres semanas. NR. No Reporta.

Downloaded from https://cabidigitallibrary.org by 188.119.23.24, on 11/08/24.
Subject to the CABI Digital Library Terms & Conditions, available at https://cabidigitallibrary.org/terms-and-conditions

Tabla 2. Sumario estimuladores de crecimiento epitelial.

Estimulador de crecimiento	Tipo de lesión	Mecanismo de acción	Eficacia %	Estudios
Desbridamiento mecánico y químico	*SCCED*; queratopatías bullosas.	Remover el epitelio corneal anormal y su membrana basal, así como los detritos del estroma expuesto.	63*	Stanley et al. (1998), Gelatt (2003), Moore (2003), Hendrix (2005), Slatter (2005), Giordano & Crotti (2008).
FGFb	Lesiones corneales *in vitro* e *in vivo*; *SCCED.*	Actividad mitogénica e inhibidor de plasmina.	100**	Giordano & Crotti (2008), Hu et al. (2009).
PSGAG	*SCCED*; queratopatías bullosas.	Promueve la migración de fibroblastos en la matriz, inhibe enzimas proteolíticas, posee efecto antiinflamatorio e inmunomodulatorio.	83***	Hendrix et al. (2002), Moore (2003), Couture et al. (2006), Ledbetter et al. (2006), Giordano & Crotti (2008).
SP	*SCCED.*	Liberación de neurotransmisores y neuropéptidos que estimulan el crecimiento, proliferación, y diferenciación.	70****	Murphy et al. (2001), Moore (2003), Müller et al. (2003)
Fibronectina	*SCCED.*	Estimula la adhesión celular, migración celular, la síntesis proteica y la cicatrización.	NR	Gelatt (2003), Moore (2003), Slatter (2005).

* en 23,4 días, Stanley et al. (1998). ** en 7 días, Hu et al. (2009). *** en 12 días, Moore (2003). **** en 2,66 semanas, Murphy et al. (2001). NR. No Reporta.

Tratamiento quirúrgico

En el caso de que el tratamiento médico no sea suficiente para estimular la cicatrización, se hace uso de tratamientos de tipo quirúrgico entre los que se mencionan:

Queratectomía

En general, es practicada para remover opacidades, tejidos que no cicatrizan, abscesos locales fúngicos o bacterianos, tejidos necróticos localizados en el caso de secuestro corneal felino, neoplasias focales y en SCCED en caninos (Vestre, 1996; Stanley et al., 1998; Moore, 2003). En equinos, se reporta para el tratamiento quirúrgico de úlceras corneales profundas o descementoceles y úlceras refractarias (Barros et al., 2005; Ollivier, 2005). En el caso del SCCED, hay dos teorías que explicarían la eficacia de la queratectomía, por un lado, aumentando el contacto del epitelio con el estroma subyacente por la disrupción de la membrana basal y, por otro lado, alterando el colágeno estromal superficial, permitiendo la mejor adherencia del epitelio (Stanley et al., 1998). Además, es un método comprobado, altamente satisfactorio que alivia el paciente con mucho dolor, siendo infrecuente la recidiva con esta terapia (Slatter, 2005).

Downloaded from https://cabidigitallibrary.org by 188.119.23.24, on 11/08/24.
Subject to the CABI Digital Library Terms & Conditions, available at https://cabidigitallibrary.org/terms-and-conditions

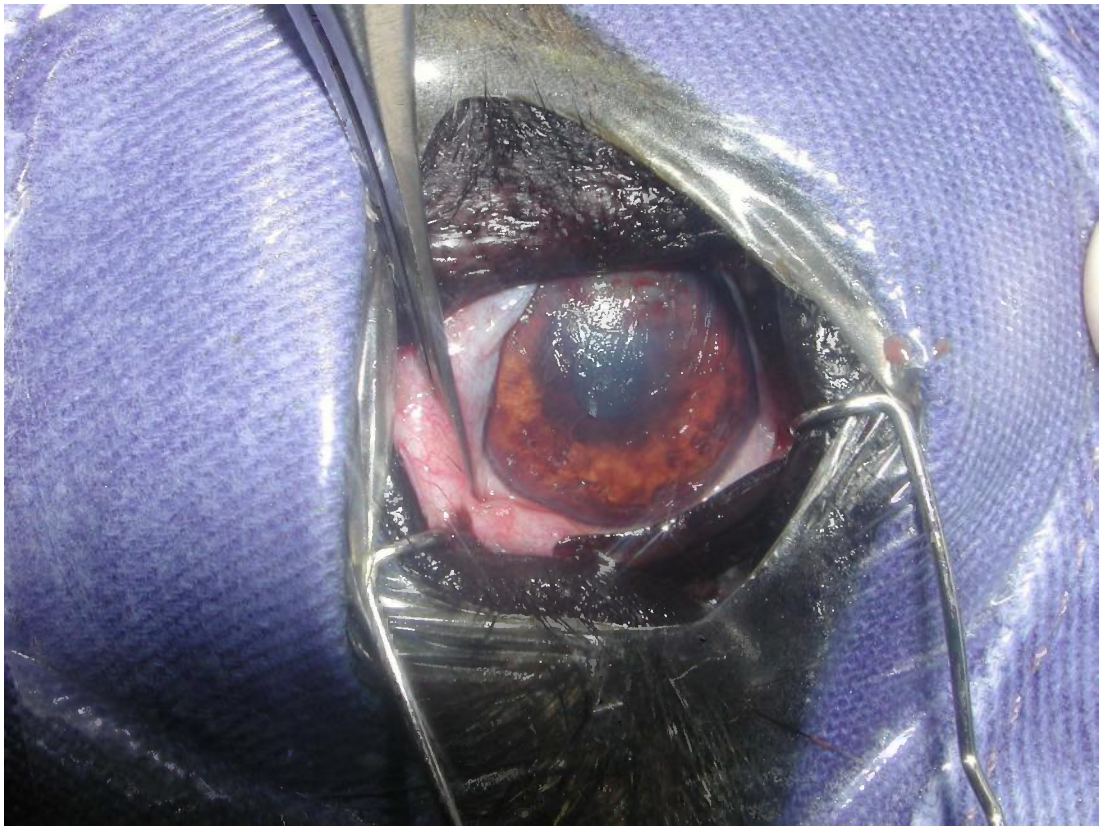
Queratectomía superficial o en cuña: involucra la escisión de segmentos de la córnea, sin la substitución por injertos (Vestre, 1996; Moore, 2003; Slatter, 2005). Cuando se compara con el desbridamiento como única terapia, la combinación de ambas técnicas aumenta la tasa de curación (Bentley et al., 2001; Murphy et al., 2001; Moore, 2003). La extensión de la lesión determina la cantidad de tejido a ser retirado, en general se debe remover un margen de 1 a 2 mm de tejido no afectado junto a la lesión (Vestre, 1996; Stanley et al., 1998).

Queratectomía puntillada y en grilla (Fotografías 4 y 5)*:* ambas exponen el estroma corneal normal, en el cual el nuevo epitelio podrá adherirse y permitir la formación de hemidesmosomas normales. La queratectomía puntillada involucra la creación de puntillados múltiples en el estroma expuesto y alrededor; la queratectomía en grilla consiste en la confección de cuadrículas, grillas o ranuras sobre la úlcera, con una aguja hipodérmica. En caninos con *SCCED*, tanto los casos tratados con queratectomía superficial como los tratados con queratectomía en grilla tienen una buena respuesta con un solo procedimiento, aunque los resultados con queratectomía superficial son significativamente mejores a los resultados obtenidos con la queratectomía en grilla (Vestre, 1996; Stanley et al., 1998).



Fotografía 4. Canino, Bóxer, macho, 4 años de edad, Queratectomía en grilla. Cortesía Servicio de Oftalmología Veterinaria. HV-GLN/FCAV/UNESP/Jaboticabal (2010).

Downloaded from https://cabidigitallibrary.org by 188.119.23.24, on 11/08/24.
Subject to the CABI Digital Library Terms & Conditions, available at https://cabidigitallibrary.org/terms-and-conditions



Fotografía 5. Canino, Bóxer, hembra, 5 años de edad, Queratectomía en grilla.
Cortesía Servicio de Oftalmología Veterinaria. HV-GLN/FCAV/UNESP/Jaboticabal (2010).

Queratectomía láser: el láser de CO_2 puede ser usado igualmente para realizar la grilla o la exéresis de la membrana basal y el estroma superficial; la ventaja de este tratamiento es la disminución en el *discomfort* pos-operatorio, pues térmicamente se sellan las terminaciones nerviosas; sin embargo, existen ciertas desventajas que lo hacen menos deseable en procedimientos de rutina, como el tiempo prolongado de reparación del defecto por la disminución en la liberación de factores neurotróficos como la SP, el aumento de tejido de granulación corneal, la contractura del colágeno estromal (deformando la córnea) y el daño celular endotelial (Gilmour, 2003).

Queratoplastias

Actualmente, las membranas biológicas han sido usadas como alternativas quirúrgicas para reparar defectos en la superficie ocular (córnea y esclerótica) (Vicenti et al., 2003; Barros et al., 2005; Ollivier, 2005; Kim et al., 2009).

Membrana amniótica (MA): la MA es la capa más profunda de la membrana fetal, en contacto directo con el feto. Histológicamente tiene un epitelio columnar, una membrana basal que se conecta con el corion por tejido conectivo y un estroma avascular (Barros et al., 2005; Ollivier, 2005; Tsuzuki et al., 2008).

La MA en forma de trasplante o injertos ha sido usada exitosamente en la reconstrucción de defectos de la superficie ocular en humanos por quemaduras (Ma et al., 2009); en caninos en reconstrucción pos-escisión de neoplasias oculares (Barros et al., 2005; Ollivier et al., 2006; Choi et al., 2010), y úlceras corneales superficiales (Kim et al., 2009), en felinos con simblefaron (Barros et al., 2005), y en equinos con úlceras corneales profundas o descementoceles (Ollivier, 2005; Plummer, 2009).

En forma de revestimiento, ha sido utilizada en caninos para reducir la inflamación en

Downloaded from https://cabidigitallibrary.org by 188.119.23.24, on 11/08/24.
Subject to the CABI Digital Library Terms & Conditions, available at https://cabidigitallibrary.org/terms-and-conditions

estados agudos de quemaduras corneales (Kim et al., 2009; Ma et al., 2009), en estudios experimentales para proteger células epiteliales remanentes pos-inducción de ulceración corneal profunda (Wichayacoop et al., 2009), y evaluar la respuesta inflamatoria por MA exógena (Tsuzuki et al, 2008), evaluada igualmente en lagomorfos (Sampaio et al., 2006), en humanos para el cultivo y posterior trasplante de epitelio corneal con defectos epiteliales persistentes, quemaduras químicas, o síndrome de Steven-Johnson (Kim et al, 2008).

Una de las ventajas para su uso, es que una gran cantidad de MA puede ser almacenada y congelada, además es un material quirúrgico alternativo cuando no hay suficiente conjuntiva bulbar[47]; sin embargo, la preservación de la MA es cara y poco factible para la práctica general, y por tanto su uso no es común en Oftalmología Veterinaria (Tsuzuki et al., 2008; Kim et al., 2009).

El mecanismo por el cual actúan, se relaciona con la inhibición de mediadores pro inflamatorios (Wichayacoop et al., 2009), comparando el trasplante de células epiteliales de membrana amniótica humana (HAEC), soluciones tópicas de corticoide y antibiótico; tanto los corticoides como el HAEC disminuyeron gradualmente aminas vasoactivas como la IL-1B (del día 1 al 9) siendo estos resultados estadísticamente significativos, además también suprimió las concentraciones de Óxido Nítrico (NO) en el fluido lacrimal. Resultados similares fueron encontrados (Sampaio et al., 2006) con MA frescas y conservadas, en estos el infiltrado inflamatorio y la proliferación vascular de la córnea lesionada con injertos frescos tuvo menos intensidad, en la periferia, la región subepitelial central y el estroma expuesto, demostrando que la MA en forma de implantes como en HAEC ejerce una acción antiinflamatoria y angiogénica. Este último estudio, concluyó que el HAEC tuvo una efectividad del 100% (40/40 animales) entre 10 y 12 días pos-tratamiento.

Otra ruta para explicar el efecto terapéutico de la MA es el efecto inhibitorio en la actividad de las proteinasas corneales, así como también proveyendo colágeno exógeno como segundo substrato para las proteasas del filme lacrimal, evitando la destrucción estromal severa e irreversible (Ollivier, 2005), además, presenta altas concentraciones de factor de crecimiento fibroblástico y componentes de membrana basal como el colágeno.

Según Sampaio et al., (2006) la tolerancia inmunológica observada en la superficie ocular de conejos con queratoplastia con MA de bovino, demuestra la viabilidad de la utilización de MA exógena fresca y conservada, para el tratamiento de las lesiones de la superficie ocular.

Adhesivo tisular de cianoacrilato (BCTA): ha sido usado exitosamente en el tratamiento de úlceras crónicas y refractarias en caballos, conejos, perros, gatos y pájaros, siendo o no, acompañado con *flaps* de membrana nictitante o conjuntival y en la reparación de laceraciones corneales (Bromberg, 2002). Este adhesivo estimula la neovascularización corneal y el desbridamiento químico de la córnea; removiendo tanto el epitelio como la membrana basal anómala y alterando el estroma anterior. El BCTA debe asociarse con desbridamiento previo de la superficie lesionada, terapia antibiótica de amplio espectro, y analgésica. Los resultados reportados con BCTA arrojan una eficacia del 100%; el periodo de reepitelización es variable, de 10 a 14 días hasta 23,8 días, determinado como el desprendimiento del adhesivo tisular y el test de fluoresceína negativo (Bromberg, 2002; Moore, 2003).

Trasplante de células del epitelio de la mucosa oral (COMET): este tipo de trasplante ha mostrado favorecer los resultados de la reconstrucción de la superficie corneal después de quemaduras o enfermedades autoinmunes en seres humanos. Un estudio realizado en seres humanos (Ma et al., 2009), concluyó que el COMET en quemaduras agudas severas promueve la reepitelización, reduce la inflamación, inhibe el *melting* y estabiliza la superficie corneal; con quemaduras crónicas es capaz de reconstruir la superficie conjuntival y corneal, en ambas situaciones, la claridad corneal

Downloaded from https://cabidigitallibrary.org by 188.119.23.24, on 11/08/24.
Subject to the CABI Digital Library Terms & Conditions, available at https://cabidigitallibrary.org/terms-and-conditions

así como la visión, se mejoraron sustancialmente y no se presentaron reacciones pos-trasplante. Dentro de los puntos desfavorables, la actividad angiogénica puede resultar en la disminución de la transparencia corneal, que limita la capacidad visual. Los resultados de este estudio mostraron un tiempo de reepitelización de 6 días en el 60% de los pacientes evaluados.

Injerto de pericardio equino en glicerina 98%: Texeira et al., (2004) evaluó la queratoplastia laminar con pericardio equino y ciclosporina A tópica en corneas caninas; con este tejido se produjo disminución gradual del blefarospasmo, la fotofobia y la secreción seromucosa, la opacificación corneal en forma de leucoma se redujo a los dos meses pos-operatorio, sin presentar pigmentación. Sin embargo, la formación vascular corneal en el limbo, fue evidente hasta el final de la evaluación. Los resultados histopatológicos mostraron reepitelización completa, hipertrofia fibroblástica con aumento de matriz colágena en el estroma e infiltrado inflamatorio predominantemente polimorfonucleares. Su efectividad fue del 100% (10/10) a los 3 días pos-tratamiento.

Implante de atelocolageno: este implante fue evaluado como cicatrizante en defectos corneales experimentales en caninos (Nagayasu et al., 2008). Es un material que se extrae de la piel, principalmente del cerdo y la vaca. Los resultados del estudio sugieren que el atelocolageno actúa como una lecho para la proliferación de queratocitos, consecuentemente, en corneas lesionadas naturalmente se espera que la reparación del área lesionada del estroma corneal con atelocolageno ayudará en la migración de los queratocitos y la cicatrización se verá acelerada, siendo que no se reportó reacción inflamatoria. Su efectividad fue del 100% (4/4) al cuarto día pos-tratamiento.

Tratamientos complementarios

Flap de tercer párpado y tarsorrafia temporal: estos procedimientos son usados solos o en combinación con otras terapias en el tratamiento de *SCCED*; siendo una protección natural de la superficie corneal (Moore, 2003). El *flap* de tercer párpado (Fotografía 6) provee mayor soporte a la lesión corneal que la tarsorrafia temporal, sin embargo, no son una fuente de nutrientes o colágeno, pues no provee un aporte sanguíneo y por lo tanto están contraindicados en úlceras profundas (*melting*) en equinos (Ollivier, 2005). La tarsorrafia temporal (Fotografía 7) es reportada (Ollivier, 2005) para minimizar el movimiento del párpado sobre las suturas en la córnea y los *flaps* conjuntivales, reduciendo el micro trauma y promoviendo la adherencia de los trasplantes; según este autor, en el caso de los equinos es recomendada después de la mayoría de procedimientos oftalmológicos.

Flap conjuntival (Fotografía 8)*:* es reportado para el tratamiento de *SCCED* en caninos[20], y ulceraciones profundas en equinos (Ollivier, 2005). Impulsa la cicatrización corneal proveyendo un suplemento vascular y de epitelio. Consisten en la disección de una fina capa de tejido conjuntival posteriormente reubicado en la córnea para cubrir una lesión corneal. Existen diferentes tipos de *flap* conjuntival (mucosa bulbar o palpebral; y el tipo de injerto: total o 360º, puente o pedículo, en 180º, o en isla).

Ultrasonido de baja intensidad: el ultrasonido terapéutico induce la reparación de heridas, a través de la estimulación de fibroblastos, macrófagos, degranulación de mastocitos, inducción de angiogénesis, y reducción en la fase exudativa (inflamatoria) de la cicatrización de una lesión, utilizados en el tratamiento de lesiones infectadas, úlceras corneales supurativas y quemaduras químicas. Se estudiaron (Vicenti et al., 2003) dichos efectos en los puntos de transición de los injertos de córnea, ya que la mayoría de las interacciones entre el tejido del receptor y el implante ocurren a este nivel. Los resultados del estudio concluyen que es posible asumir que el ultrasonido tiene propiedades analgésicas. Morfológicamente las corneas tratadas mostraron mejor respuesta en la arquitectura del epitelio y el estroma, poca reacción tisular y vascularización moderada; características que favorecieron la incorporación del implante.

Downloaded from https://cabidigitallibrary.org by 188.119.23.24, on 11/08/24.
Subject to the CABI Digital Library Terms & Conditions, available at https://cabidigitallibrary.org/terms-and-conditions



Fotografía 6. Canino, Bóxer, hembra, 5 años de edad, *flap* de tercer párpado con fijación en la conjuntiva bulbar. Cortesía Servicio de Oftalmología Veterinaria. HV-GLN/FCAV/UNESP/Jaboticabal (2010).



Fotografía 7. Canino, Cocker spaniel, hembra, 3 meses de edad, *flap* de tercer párpado y tarsorrafia temporal. Cortesía Servicio de Oftalmología Veterinaria. HV-GLN/FCAV/UNESP/Jaboticabal (2010).

Downloaded from https://cabidigitallibrary.org by 188.119.23.24, on 11/08/24.
Subject to the CABI Digital Library Terms & Conditions, available at https://cabidigitallibrary.org/terms-and-conditions



Fotografía 8. Canino, mestizo, macho, 5 años de edad, *flap* conjuntival en pedículo. Cortesía Servicio de Oftalmología Veterinaria. HV-GLN/FCAV/UNESP/Jaboticabal (2010).

Conclusión

En Oftalmología Veterinaria, la córnea, como estructura exterior del globo ocular, es el blanco de agresiones provenientes del exterior o del mismo individuo; desencadenándose una serie de mecanismos que le permiten recuperarse, sin embargo, se presentan casos en los cuales tal recuperación se ve alterada, llevando a un proceso de cicatrización deficiente, así, lesiones ulcerativas con pobre cicatrización y recidivantes llamadas como *"SCCED"* deben su nombre a cambios ultraestructurales en las capas más superficiales de la córnea que perpetúan el problema, presentes en el epitelio y su membrana basal, en la interacción epitelio-estroma y en la inervación; como resultado de niveles inadecuados de sustancias degradativas (MMPs) y asociado con actividad mitogénica insuficiente. Abordar el tratamiento de este defecto, como en muchas otras enfermedades, requiere conocer previamente todas las condiciones que podrían estar produciendo y empeorando las lesiones evidentes, su forma de solucionarlas y el control del paciente.

Agradecimientos

A los estudiantes de postgrado del servicio de Oftalmología Veterinaria: Miguel Ladino, Roberta Renzo y Alexandre Andrade (HVGLN/FCA/UNESP).

Referencias

Aitken, D.A.; Beirouty, Z.A; Lee, W.R. Ultra structural study of the corneal epithelium in the recurrent erosion syndrome. **British Journal of Ophthalmology**, n.79, p.282-289, 1995.

Arican, M.; Ceylan, C. Metalloproteinases in Canine Experimental Traumatic Keratoconjuntivitis. **Journal of Veterinary Medicine**. Berlin. Ed Blackwell Wissenschafts-Verlag, n.46, p.527-532, 1999.

Downloaded from https://cabidigitallibrary.org by 188.119.23.24, on 11/08/24.
Subject to the CABI Digital Library Terms & Conditions, available at https://cabidigitallibrary.org/terms-and-conditions

Bacchini, M.; Simonazzi, B. Le Patologie Oculari del Boxer: Studio Retrospettivo. **Annais Facoltà di Medicina Veterinaria di Parma**, Università Studi di Parma. Parma, Italia, v .26, p.341-358. 2006.

Barros, L.F.M.; Barros, P.S.M.; Ropke, C.D.; Silva, V.V.; Sawada, T.C.H.; Barros, S.B.M.; Belfort Jr., R. Dose-dependent *in vitro* inhibition of rabbit corneal matrix metalloproteinases by an extract of *Pothomorphe umbellata* after alkali injury. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research.** São Paulo. Brazil, n.40, p.1129-1132, 2007.

Barros, P.S.M.; Safatle, A.M.V.; Godoy, C.A.; Souza, M.S.B.; Barros, L.F.M.; Brooks, D.E. Amniotic Membrane transplantation for the reconstruction of the ocular surface in three cases. **Veterinary Ophthalmology**, American College of Veterinary Ophthalmologists (ACVO), v.8, n.3, p.189-192, 2005.

Bentley, E.; Abrams, G.A.; Covitz, D.; Cook, C.S.; Fischer, C.A.; Hacker, D.; Stuhr, C.M.; Reid, T.W.; Murphy, C.J. Morphology and Immunohistochemistry of Spontaneous Chronic Corneal Epithelial Defects (SCCED) in Dogs. **Investigative Ophthalmology & Visual Science (IOVS)**, Association for Research in Vision and Ophthalmology, v.42, n.10, p.2262-2269, 2001.

Bentley, E.; Campbell, S.; Woo, H.M.; Murphy, C.J. The Effect of Chronic Corneal Epithelial Debridement on Epithelial and Stromal Morphology in Dogs. **Investigative Ophthalmology & Visual Science (IOVS)**, Association for Research in Vision and Ophthalmology, v.43, n.7, p.2136-2142, 2002.

Bromberg, N.M. Cyanoacrylate tissue adhesive for treatment of refractory corneal ulceration. **Veterinary Ophthalmology**, American College of Veterinary Ophthalmologists (ACVO), v.5, n.1, P.55-60, 2002.

Campos, C.F.; Jorge, A.T.; Talieri, I.C.; Mendes, F.A.; Toledo-Piza, E.; Laus, J.L. Ocular alkali lesions in dogs. Acetylcysteine and blood serum effects. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, São Paulo, Brazil. n.40, p.36-44, 2003.

Choi, S.U.; Labelle, P.; Kim, S.; Kim, J.; Cha, J.; Lee, K.Ch.; Lee, H.B.; Kim, N.S.; Kim, M.S. Case Report. Successful treatment of an unusually large corneal epithelial inclusion cyst using equine amniotic membrane in a dog. **Veterinary Ophthalmology**, American College of Veterinary Ophthalmologists (ACVO), v.13, n.2, p.122-125, 2010.

Couture, S.; Doucet, M.; Doucet, M.M.; Carrier, M. Topical effect of various agents on gelatinase activity in the tear film of normal dogs. **Veterinary Ophthalmology**, American College of Veterinary Ophthalmologists (ACVO), v.9, n.3, p.157-164, 2006.

Farjo, Q.A. Preface. In: Yanoff, M.; Duker, J.S. **Ophthalmology**. 3. Ed. United States. Editorial Mosby Elsevier. 2009. p.318-328.

Gelatt, K.N. **Manual de oftalmologia Veterinária**. 3.ed. São Paulo, Brasil: Ed Manole Ltda., 2003. p.1-27, 125-165, 531-550.

Gilmour, M.A. Laser Applications for Corneal Disease. **Clinical Techniques in Small Animal Practice**. Ed. Elsevier Inc, v.18, n.3, p.199-202, 2003.

Giordano, C.; Crotti, A. Le patologie dell segmento anteriore dell'occhio ed il loro trattamento nella pratica medica negli animali d'affezione. **Rivista Zootecnia e Veterinaria**, v.39, n.2, p.41-54, 2008.

Hendrix, D.V.H. Eye examination Techniques in Horses. **Clinical Techniques in Equine Practice**, College of Veterinary Medicine, The University of Georgia. Ed. Elsevier Saunders Company, n.4, p.2-10, 2005.

Hendrix, D.V.H.; Ward, D.A.; Barnhill, M.A. Effects of anti-inflammatory drugs and preservatives on morphologic characteristics and migration of canine corneal epithelial cells in tissue culture. **Veterinary Ophthalmology**, American College of Veterinary Ophthalmologists (ACVO), v.5, n.2, p.127-135, 2002.

Hu, CH.; Ding, Y.; Chen, J.; Liu, D.; Zhang, Y.; Ding, M.; Wang, G. Basic fibroblast growth factor stimulates epithelial cell growth and epithelial wound healing in canine corneas. **Veterinary Ophthalmology**, American College of Veterinary Ophthalmologists (ACVO), v.12, n.3, p.170-175, 2009.

Kafarnik, C. Fritshe, J. Reese, S. Corneal Innervation in mesocephalic and brachycephalic dogs and cats: assessment using in vivo confocal microscopy. **Veterinary Ophthalmology**. American College of Veterinary Ophthalmologists (ACVO). N.11, pp 363-367. 2008.

Kafarnik, C. Fritshe, J. Reese, S. In vivo confocal microscopy in the normal corneas of cats, dogs and birds. **Veterinary Ophthalmology.** American College of Veterinary Ophthalmologists (ACVO). N.10, pp 222-230. 2007.

Downloaded from https://cabidigitallibrary.org by 188.119.23.24, on 11/08/24.
Subject to the CABI Digital Library Terms & Conditions, available at https://cabidigitallibrary.org/terms-and-conditions

Kim, J.Y.; Choi, M.Y.; Jeong, S.W.; Williams, D.L. Effect of bovine freeze-dried amniotic membrane (Amnisite-BA™) on uncomplicated canine corneal erosion. **Veterinary Ophthalmology**, American College of Veterinary Ophthalmologists (ACVO), v.12. n.1, p.36-42, 2009.

Kim, J.T.; Chun, Y.S.; Song, G.Y.; Kim, J.Ch. The effect of In Vivo Grown Corneal Epithelium Transplantation on Persistent Epithelial Defects with Limbal Stem Cell Deficiency. **Journal Korean Medicine Science**, The Korean Academy of Medical Science, n.23, p.502-508, 2008.

Laus, J.L. **Oftalmologia clinica e cirúrgica em cães e em gatos.** São Paulo, Brasil: Editorial Roca Ltda., 2009. p.69-75.

Ledbetter, E.C.; Munger, R.J.; Ring, R.D.; Scarlett, J.M. Efficacy of two chondroitin sulfate ophthalmic solutions in the therapy of spontaneous chronic corneal epithelial defects and ulcerative keratitis associated with bullous keratopathy in dogs. **Veterinary Ophthalmology**, American College of Veterinary Ophthalmologists (ACVO), v.9, n.2, p.77-87, 2006.

Ma, D.; Kuo, M-T.; Tsai, Y-J.; Chen, H-CJ.; Chen, X-L.; Wang, L.L.; Hsiao, C-H.; Lin, K-K. Transplantation of cultivated oral mucosal epithelial cells for severe corneal burn. Clinical study. **Eye.** Macmillan Publishers Limited. N.23, p.1442-1450, 2009.

Marfurt, C.F.; Murphy, C.J.; Florczak, J.L. Morphology and Neurochemistry of Canine Corneal Innervation. **Investigation Ophthalmology Visual Science**, v.42, n.10, p.2242-2251, 2001.

Montiani-Ferreira, F. Petersen-Jones, S. Cassotis, N. Ramsey, D. Gearhart, P. Cardoso, F. Early postnatal development of central thickness in dogs. **Veterinary Ophthalmology**. American College of Veterinary Ophthalmologists (ACVO). Vol. 6, N.1, pp 19-22. 2003.

Moore, P.A. Diagnosis and Management of Chronic Corneal Epithelial Defects (Indolent Corneal Ulcerations). **Clinical Techniques in Small Animal Practice**, United States. Ed. Mosby Elsevier. V.18, n.3, p.168-177, 2003.

Müller, L. Marfurt, C. Kruse, F. Tervo, T. Review. Corneal nerves: structure, contents and function. **Experimental Eye Research.** United States. Ed Elsevier Science Ltd.. N.76, pp 521-542. 2003.

Murphy, C.; Marfurt, C.F.; McDermott, A.; Bentley, E.; Abrams, G.A.; Reid, T.W.; Campbell, S. Spontaneous Chronic Corneal Epithelial Defects (SCCED) in Dogs: Clinical Features, Innervation, and Effect of Topical SP, with or without IGF-1. **Investigative Ophthalmology & Visual Science (IOVS)**, Association for Research in Vision and Ophthalmology. V.42, n.10, p.2252-2261, 2001.

Myrna, K. Pot, S. Murphy, C. Meet the corneal myofibroblast: the role of myofibroblast transformation in corneal wound healing and pathology. Review. **Veterinary Ophthalmology.** American College of Veterinary Ophthalmologists (ACVO). V. 12, Supplement 1, pp 25-35. 2009.

Nagayasu, A.; Hosaka, Y.; Yamasaki, A.; Tsuzuki, K.; Ueda, H.; Honda, T.; Takehana, K. A Preliminary Study of Direct Application of Atelocollagen into a Wound Lesion in the Dog Cornea. **Current Eye Research, Informa healthcare.** United States. Ed. Taylor & Francis ltd. V.22, p.727-735, 2008.

Ollivier, F.J.; Gilger, B.C.; Barrie, K.P.; Kallberg, M.E.; Plummer, C.E.; O'Reilly, S.; Gelatt, K.N.; Brooks, D.E. Proteinases of the cornea and preocular tear film. Invited Review. **Veterinary Ophthalmology**, American College of Veterinary Ophthalmologist (ACVO), v.10, n.4, p.199-206., 2007.

Ollivier, F.J.; Kallberg, M.E.; Plummer, C.E.; Barrier, K.P.; O´Reilly, S.; Taylor, D.P.; Gelatt, K.N.; Brooks, D.E. Amniotic membrane transplantation for corneal surface reconstruction after excision of corneolimbal squamous cell carcinomas in nine horses. **Veterinary Ophthalmology**, American College of Veterinary Ophthalmologists (ACVO), v.9, n.6, p.404-413, 2006.

Ollivier, F.J. Medical and Surgical Management of Melting Corneal Ulcers Exhibiting Hyperproteinase Activity in the Horse. **Clinical Techniques in Equine Practice**. Ed. Elsevier Saunders. n.4, p.50-71, 2005.

Pal-Ghosh, S. Pajoohesh-Ganji, A. Brown, M. Ann, M. A Mouse Model for the Study of Recurrent Corneal Epithelial Erosions: α9β1 Integrin Implicated in Progression of the Disease. **Investigation Ophthalmology Visual Science**, v.45, n.6, p.1775-1788, 2004.

Plummer, C.E. Review. The use of amniotic membrane transplantation for ocular surface reconstruction: a review and series of 58 equine clinical cases (2002-2008). **Veterinary Ophthalmology**, American College of Veterinary Ophthalmologists (ACVO), n.12, suppl.1, p.17-24, 2009.

Regnier, A.; Cazalot, G.; Cantaloube, B. Topical

Downloaded from https://cabidigitallibrary.org by 188.119.23.24, on 11/08/24.
Subject to the CABI Digital Library Terms & Conditions, available at https://cabidigitallibrary.org/terms-and-conditions

treatment of non-healing corneal epithelial ulcers in dogs with aminocaproic acid. **Vet. Rec.**, v.157, n.17, p.510-513, 2006.

Sampaio, R.L.; Ranzani, J.J.T.; Rodrigues Junior, V.; Stacciarini, M.S.; Braga, E.M.; Borrezzi, C. Aspectos clinicos e imunopatológicos da ceratoplastia com membrana amniotica xenógena fresca e conservada em glicerina. Estudo experimental em coelhos. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinaria e Zootecnia**, v.58, n.6, p.1077-1085, 2006.

Slatter, D. **Fundamentos de oftalmologia veterinária**. 3.ed. São Paulo, Brasil: Editorial Roca Ltda., 2005. p.283-339.

Stanley, R.G.; Hardman, Ch.; Johnson, B.W. Results of grid keratotomy, superficial keratotomy and debridement for the management of persistent corneal erosion in 92 dogs. **Veterinary Ophthalmology**, American College of Veterinary Ophthalmologists (ACVO), n.1, p.233-238, 1998.

Teixeira, R.B.; Barros, P.S.M.; Martins, M.C. Effects of topical 2% cyclosporine A on the corneas of dogs subjected to lamellar keratoplasty with a graft of equine pericardium preserved in glycerin: clinical and morphological evaluation. **Ciência Rural**, v.34, n.1, p.131-138, 2004.

Tsuzuki, K.; Yamashita, K.; Izumisawa, Y.; Kotani, T. Microstructure and glycosaminoglycan ratio of canine cornea after reconstructive transplantation with glycerin-preserved porcine amniotic membranes. **Veterinary Ophthalmology**, American College of Veterinary Ophthalmologists (ACVO), v.11, n.4, p.222-227, 2008.

Vestre, W.A. Olho. Cornea. En: Bojrab, M.J.; Birchard, S.J.; Tomlinson, J.L. **Técnicas Atuais em Cirurgia de Pequenos Animais**. 3.ed. São Paulo, Brasil: Editorial Roca Ltda., 1996. pp, ---.

Vicenti, F.A.; Laus, J.L.; Costa Neto, J.M.; Talieri, C.; Campos, C.F.; Jorge, A.T.; Ferreira, A.L.; Fantinatti, A.P. Effects of low-intensity pulsed ultrasound on wound healing in corneas of dogs following keratoplasty. **Veterinary Ophthalmology**, American College of Veterinary Ophthalmologists (ACVO), v.6, n.3, p.255-263, 2003.

Werner, A.; Braun, M.; Kietzmann, M. Isolation and cultivation of canine corneal cells for *in vitro* studies on the anti-inflamatory effects of dexamethasone. **Veterinary Ophthalmology**, American College of Veterinary Ophthalmologists (ACVO), v.11, n.2, p.67-74, 2008.

Wichayacoop, T.; Briksawan, P.; Tuntivanich, P.; Yibchok-Anun, S. Anti-inflammatory effects of topical supernatant from human amniotic membrane cell culture on canine deep corneal ulcer after human amniotic membrane transplantation. **Veterinary Ophthalmology**, American College of Veterinary Ophthalmologists (ACVO), v.12, n.1, pp 28-25, 2009.

Willeford, K.O.; Miller, W.W.; Abrams, K.L.; Vaughn, B.M. Modulation of proteolytic activity associated with persistent corneal ulcers in dogs. **Veterinary Ophthalmology**, American College of Veterinary Ophthalmologists (ACVO), v.1, n.1, p.5-8, 1998.

Woo, H.M.; Bentley, E.; Campbell, S.F.; Marfurt, C.F.; Murphy, C.J. Nerve growth factor and corneal wound healing in dogs. **Experimental Eye Research**. United States. Ed. Mosby Elsevier. N.80, p.633-642, 2005.

Downloaded from https://cabidigitallibrary.org by 188.119.23.24, on 11/08/24.
Subject to the CABI Digital Library Terms & Conditions, available at https://cabidigitallibrary.org/terms-and-conditions