

REDVET. Revista Electrónica de Veterinaria
E-ISSN: 1695-7504
redvet@veterinaria.org
Veterinaria Organización
España

Trujillo Piso, Dunia; Jordão Guimãraes, Patricia; Lima de Andrade, Alexandre; Plazas Hernandez, Fernely
Manejo de úlceras corneales en animales domésticos: revisión de literatura
REDVET. Revista Electrónica de Veterinaria, vol. 18, núm. 12, diciembre, 2017, pp. 1-22
Veterinaria Organización
Málaga, España

Disponible en: http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=63654640004

Cómo citar el artículo
Número completo
Más información del artículo
Página de la revista en redalyc.org

Sistema de Información Científica
Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

REDVET Rev. Electrón. vet. http://www.veterinaria.org/revistas/redvet
2017 Volumen 18 Nº 12 - http://www.veterinaria.org/revistas/redvet/n121217.html

REDVET - Revista electrónica de Veterinaria - ISSN 1695-7504

Manejo de úlceras corneales en animales domésticos: revisión de literatura - Management of corneal ulcers in domestic animals: literature review

Trujillo Piso, Dunia *: Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad Cooperativa de Colombia, Ibagué Tolima, Colombia | **Jordão Guimãraes, Patricia** : Práctica privada, São Paulo- Brasil | **Lima de Andrade, Alexandre** : Facultad de Medicina Veterinária, Campus de Araçatuba, Universidad Estadual Paulista- Araçatuba, SP, Brasil. | **Plazas Hernandez, Fernely** : Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad Cooperativa de Colombia, Ibagué Tolima, Colombia.

* dunia.trujillop@campusucc.edu.co

Resumen

Las queratitis ulcerativas, también llamadas úlceras corneales, son las alteraciones más frecuentes en oftalmología veterinaria. Ocurren principalmente como resultado de diferentes etiologías y su importancia radica en la susceptibilidad de los pacientes a desencadenar graves secuelas, derivadas de las particularidades anatomo-fisiológicas y del proceso de reparación del tejido corneal. Esta afección incluye la pérdida de epitelio corneal, con consecuente exposición de las capas corneales subyacentes en diferentes grados de profundidad y extensión. Un gran número de estudios han sido desarrollados en medicina veterinaria, encaminados a conocer todos los factores que influyen en ella: fisiopatología, rol de las metaloproteinasas, métodos diagnósticos, etiología y tendencias en el tratamiento. Esta revisión pretende exponer y analizar información actualizada en relación a las úlceras corneales, útil en la toma de decisiones de médicos veterinarios que se enfrentan a este tipo de casos.

Palabras clave: queratitis ulcerativa, metaloproteinasas, reparación corneal, córnea, queratoplastia

Abstract

Ulcerative keratitis, also called corneal ulcers, are the most frequent alterations in veterinary ophthalmology. It occur as a result of different etiologies, and its importance should be to the susceptibility of patients to trigger serious sequelae, derived from the anatomo-physiology and to the repair process of the corneal tissue. This condition includes the loss of corneal epithelium, with consequent exposure of the underlying corneal layers in different degrees of

depth and extension. A large number of studies have been made in veterinary medicine, aimed at knowing all the factors that influence it: pathophysiology, role of metalloproteinases, diagnostic methods, etiology and trends in treatment. This review aims to present and analyze updated information regarding corneal ulcers, useful in the decision making of veterinarians who receive this cases.

Keywords: ulcerative keratitis, metalloproteinases, corneal healing, cornea, keratoplasty

INTRODUCCIÓN

La córnea es un tejido particular del organismo humano y animal. Sus características especiales, tales como ausencia de vascularización, presencia de un epitelio escamoso no queratinizado, película lacrimal, 5 diferentes capas, relativa deshidratación, disposición regular de las fibras de colágeno, alta sensibilidad e importante actividad de enzimas proteolíticas, conllevan a considerar y realizar, en caso de lesiones, una gran cantidad de procedimientos médicos y quirúrgicos, encaminados a ofrecer un proceso de reparación eficaz que garantice la menor cantidad de secuelas posibles evitando rupturas y pérdida de la visión (Slatter, 2005).

Un amplio grupo de enfermedades afectan la córnea de los animales. Dentro de este listado sobresalen las queratitis ulcerativas, cuya importante casuística ha llevado a considerarla como la enfermedad ocular más común en oftalmología veterinaria (Gilger et al., 2007).

Morfología corneana y queratitis ulcerativas

La córnea está compuesta por cinco diferentes capas. Una primera conocida como el filme o película lacrimal, constituida a su vez por lípidos, agua y moco, que proporciona lubricación y facilita la transferencia de oxígeno a la córnea (Records, 2002); la segunda capa, llamada epitelio corneal, posee a su vez, aproximadamente unas 6-8 capas celulares, colágeno, laminina, ácido hialurónico y fibronectina; una tercer capa, gruesa, relativamente acelular conocida como estroma, que comprende la mayor parte del espesor de la córnea y se compone de varias láminas de colágeno organizadas de forma uniforme, rodeado de matriz extracelular, glicosaminoglicanos, glicoproteínas y un número limitado de keratinocitos y fibroblastos; posteriormente se encuentra la elástica membrana de Descemet's, compuesta por colágeno, laminina, fibronectina y heparán sulfato y finalmente una monocapa de endotelio que produce la membrana de Descemet's y contiene una bomba dependiente de energía, que mantiene la deturgescencia corneal (Samuelson, 2002).

La pérdida de dos o más capas celulares del epitelio corneal es llamada erosión o abrasión corneal, mientras que la pérdida del grosor completo del epitelio con al menos una porción del estroma, es denominada úlcera de córnea (Kern, 1990).

Úlcera de córnea: clasificación

Las úlceras corneales, también conocidas como queratitis ulcerativas, han sido clasificadas de diferentes formas. Dentro de las propuestas, la clasificación más utilizada es la que lo hace de acuerdo a la profundidad o capas de la córnea perdidas y por ello, son denominadas como: a.Superficiales: aquellas en las que se pierde el epitelio corneal y membrana basal sin afectación estromal significativa (Figura 1); b.Estromales superficiales cuando se extienden hasta la mitad del estroma o menos; c.Profundas que se extienden a la mitad de la profundidad del estroma, d.Descemetocele cuando se extienden hasta la membrana de Descemet's y e.Úlceras perforantes que cursan con prolapso de iris (Whitley & Gilger, 1999).

Figura 1.
Úlcera corneal superficial. Nótese el edema alrededor de la úlcera.



De acuerdo al tiempo y facilidad de curación, las úlceras corneales pueden clasificarse en no complicadas, cuando se resuelven en 5-7 dias, mientras que aquellas que tardan más tiempo en curarse y no responden a la terapia convencional son consideradas refractarias. Las úlceras que progresan en tamaño y profundidad, son consideradas como complicadas (Whitley & Gilger, 1999).

La etiología de las queratitis ulcerativas también establece su clasificación. La ruptura mecánica de la continuidad de la córnea ocupa el primer lugar y consecuentemente, el trauma juega el papel más importante dentro de estas causas. Estos traumas pueden afectar el epitelio y el estroma de forma puntual o envolver áreas extensas e incluso llevar a perforación ocular con serias complicaciones. Si los traumas afectan la membrana basal del epitelio, el proceso de reparación corneal será más demorado (Kern, 1990).

Traumas agudos causados por arañazos de gatos son una causa frecuente de úlcera de córnea en perros (Startup, 1984), aunque traumas cerrados también pueden ocasionar daño corneal (Seruca et al., 2012).

Anormalidades conformacionales de párpados y rostro como entropión, cilios ectópicos, distiquiasis (Figura 2), lagoftalmo, pliegues nasales y triquiasis son importantes condiciones que pueden también causar úlceras corneales (Slatter, 2005).

Figura 2.
Distiquiasis en un canino. Nótese el cilio em la porción media del párpado inferior y Descemetocele con vascularización corneal perilímbica tipo "cepillo".



A pesar de que las úlceras corneales no siempre son infectadas de forma primaria, estas, frecuente y rápidamente son contaminadas por bacterias (Whitley, 2000); esta situación puede llevar a una profundización y ampliación de la lesión porque algunos microorganismos invasores y polimorfonucleares infiltrados liberan enzimas proteolíticas (Brooks & Matthews, 2007).

Debido a la importancia que tienen las bacterias, hongos y ocasionalmente los virus en las úlceras de córnea, ha sido propuesta una clasificación por la presencia de estos microorganismos en la afección.

Úlceras corneales bacterianas:

Staphylococcus es el género de bacterias más frecuente en queratitis ulcerativas en animales domésticos. *S. intermedius* predomina en estos casos. Otras especies de bacterias como *Streptococcus, Corynebacterium, Enterobacter, E.coli, Klebsiella, Pseudomonas, Micrococcus, Neisseria* entre otros, también han sido encontrados en perros con queratitis ulcerativa y se estima que su frecuencia está influenciada por la estación del año y la geografía de la región en que se ubican los animales (Andrade et al., 2002; Prado et al., 2005; Wang et al., 2008).

Resultados de recientes estudios sugieren cambios en el comportamiento de la microflora ocular en úlceras corneales de caninos y reportan que *Streptococcus* es el género de bacterias más comúnmente aislado, seguido de *Pseudomonas y Staphylococcus* (Hindley et al., 2016).

De las bacterias encontradas en las úlceras de córnea de caninos y equinos, requiere especial atención, debido a su alta virulencia, *Pseudomonas spp* (Ledbetter et al., 2009), puesto que causa rápida destrucción del tejido corneal, mediada por múltiples mecanismos, inlcuyendo la producción de proteasas. Estas proteasas: Elastasa A y B, alkaline proteasas y proteasa IV (Engel et al., 1998; Hobden, 2002) pueden destruir directamente el tejido, pero también pueden actuar de forma indirecta, por activación de respuestas destructivas del huesped, tales como la producción de metaloproteinasas (Marquart *et al*., 2005).

Pseudomona aeruginosa produce otras 2 proteasas un poco menos estudiadas: Elastasa modificada y proteasa pequeña (*P. aeruginosa small*

proteasa PASP) (Marquart et al, 2005; Tang et al 2013). La elastasa modificada ha sido claramente identificada pero su virulencia no ha sido aún descrita. "PASP" se adhiere al colágeno, causa erosiones corneales y de esta forma contribuye significativamente a la patogénesis de las keratitis (Tang et al., 2013).

En equinos con úlcera corneal, la microflora difiere de la descrita en pequeños animales, puesto que *Pseudomona aeruginosa* ocupa el lugar más importante cuando de prevalencia se habla, seguida por *Streptococcus equi* y *Staphylococcus aureus* (Wada et al., 2010).

Úlceras corneales micóticas:

Los hongos son microorganismos frecuentes en las queratitis ulcerativas de los equinos y se presentan muy a menudo en sinergia con bacterias. Cuando esto ocurre impactan negativamente la salud corneal, pues las keratomicosis desencadenan queratolisis, úlceras crónicas recidivantes e inducen la formación de abscesos (Moore et al, 1983).

El principal patógeno fungal aislado en las keratitis ulcerativas de los equinos es el *Aspergillus spp*, especie que si bien se ha reconocido como habitante de la flora normal del ojo de los equinos (Rosa et al., 2003; Johns et al., 2011), estudios recientes sugieren que solo se encuentra en ojos ulcerados (Zeiss et al., 2013).

Aspergillus spp y Fusarium spp son los microorganismos fungales de mayor importancia en las úlceras corneales, y su protagonismo tal vez se deba a su capacidad de producir Serine proteasas (Gopinathan et al., 2001), como la neutrofil elastasa (NE) y plasmina, enzimas que degradan el colágeno III y IV y otros componentes de la matriz extracelular tales como la laminina y fibronectina (Barletta et al., 1996).

En felinos, si bien no es frecuente la presentación de keratomicosis ulcerativas, éstos microorganismos hacen parte de su flora normal y pueden actuar como oportunistas, en concordancia a lo reportado por Labelle et al (2009), quien describió un caso de keratitis ulcerativa en un felino inmunosuprimido, complicada por *Aspergillus flavus*.

Las keratitis micóticas son infrecuentes en los caninos, pero a pesar de ello han sido aislados hongos filamentosos, como *Aspergillus, Fusarium, Cruvularia Pseudallescheria y Scedosporium,* de los cuales, *Aspergillus* es el patógeno aislado con mayor frecuencia (Qualls et al., 1985).

Queratitis ulcerativas de orígen viral

El Herpesvirus felino 1 es el virus más importante en las afecciones de la superficie ocular de los gatos, de tal manera que se ha sugerido que cualquier

ulcera corneal en estos pacientes es secundaria a FHV-1 hasta que se demuestre lo contrario (Hartley, 2010).

El FHV-1 tiene tropismo por el epitelio conjuntival, nasal y faríngeo principalmente, pero el epitelio corneal también es invadido por este virus, pues ahí se replica causando inicialmente una patognomónica úlcera de forma dendrítica que progresa rápidamente a una amplia e irregular úlcera "geográfica", afecciones comunes incluso durante la reactivación del virus (Nasisse, 1982).

Otros virus como el Calicivirus Felino solo o en combinación con otros agentes también podría considerarse como patógeno ocular primario y causa desordenes de la superficie ocular tales como úlceras corneales (Gerriets et al., 2012).

Dentro de los virus responsables por queratitis ulcerativas en caninos, principalmente en los pacientes inmunosuprimidos se reconoce al Herpesvirus Canino 1 (CHV-1), como causante de ulceras corneales similares a las producidas por FHV-1, con presentación de úlceras dendríticas (Gervais et al., 2012), aunque no en todos los casos este signo es observado (Ledbetter et al., 2009).

FHV-1, Calicivirus felino, y Herpesvirus Equino sobreviven en soluciones oftálmicas empleadas para diagnóstico, por tanto, medidas profilácticas para iatrogenias deben ser tomadas (Storey et al., 2002).

Defecto epitelial corneal crónico espontáneo

Aunque en la mayor parte de los casos de queratitis ulcerativas es posible establecer su causa, existe una alteración excepcional de la cual no se reconoce con claridad la etiología subyacente. Se trata del Defecto Corneal Crónico Epitelial Espontáneo (SCCED), una patología que afecta principalmente a caninos de mediana edad, en promedio entre 8 y 9 años (Murphy et al., 2001) y que también ha sido relatada en equinos (Michau et al., 2003).

Clínicamente, los animales con SCCED se caracterizan por presentar una erosión epitelial, con porciones de epitelio corneal suelto alrededor o cubriendo parcialmente el mismo, dando como resultado una adhesión anormal entre el epitelio y el estroma, con signos clínicos de incomodidad evidenciados blefarospasmo y epifora de carácter crónico, en algunos pacientes incluso por más de 6 meses (Campbell, 1999).

Los primeros intentos por explicar la fisiopatología de la SCCED indicaron que hay una anormalidad en la adhesión entre el epitelio y el estroma corneal, donde juegan un importante papel las células basales, la membrana basal y los hemidesmosomas, pues el epitelio y membrana basal de pacientes con SCCED muestra degeneración de la capa basal de células epitelialies, una membrana basal engrosada y deforme y disminución de la densidad de los

hemidesmosomas, lo que explica el por qué del epitelio suelto, puesto que la adhesión corneal epitelial es dependiente de una población normal de células basales, de los hemidesmosomas que están compuestos por placas y filamentos que conectan el citoplasma de la célula basal con el estroma corneal anterior y de la membrana basal propiamente dicha, compuesta por glicoproteínas localizadas debajo del epitelio que actúan como un "pegante" del epitelio al estroma (Kirschner et al., 1989).

Nuevas pesquisas afirman que en pacientes con SCCED las anormalidades corneales son debidas a inmadurez epitelial, infiltración leucocitaria, membrana basal ausente o discontinua, una zona hialina acelular en el estroma corneal anterior (Bentley et al., 2001); fibroplasia estromal, vascularización (Bentley et al., 2002), hiperinervación alrededor del defecto epitelial, elevación de la actividad de las metaloproteinasas y células epiteliales que no forman uniones normales, a pesar de que hay producción de componentes de matriz extracelular y complejos de anclaje (laminina, colágeno IV y VII) (Murphy et al., 2001).

Métodos de diagnóstico de úlceras corneales

Signos clínicos

Las lesiones en el epitelio corneal provocan signos clínicos clásicos como dolor, reflejado por blefarospasmo, debido a que la córnea es ricamente inervada por nervios sensoriales derivados del quinto par craneal y cuyas terminaciones nerviosas llegan al epitelio de forma libre, lo cual explica por qué las úlceras corneales superficiales cursan con un más dolor que las úlceras corneales estromales (Gilger et al, 2007).

Fotofobia y epífora también de origen doloroso son observados en animales con úlcera de córnea, y son manifestación de sensaciones dolorosas originadas en el epitelio, pero también se presentan en decorrencia a espasmo del músculo ciliar (Gilger et al., 2007).

El edema de córnea presente en las queratitis ulcerativas ocurre porque una vez perdido el epitelio corneal, de naturaleza hidrofóbica, queda expuesto el estroma que es altamente hidrofílico (Helper, 1989). Algunos autores sugieren que el edema corneano también es reflejo de la infiltración leucocitaria (Startup, 1984).

Invasión de vasos sanguíneos o inyección ciliar también es frecuente en úlceras corneales, principalmente en aquellas donde las lesiones son extensas y los vasos sanguíneos originados en el plexo límbico invaden la úlcera, formando un notable tejido de granulación y una cicatriz densa. Esta vascularización disminuye la transparencia corneana, porque también hay depósito de pigmento y células inflamatorias (Slatter, 2005).

Tinciones o colorantes vitales

Las tinciones son rutinariamente usadas durante el examen oftálmico para caracterizar y evaluar la integridad corneal, estos evidencian y cuantifican la severidad de los daños epiteliales y células desvitalizadas (Korb et al., 2008).

Las tinciones más empleadas en oftalmología incluyen a la fluoresceína, verde lisamina y rosa bengala (Hamrah et al., 2011; Murube, 2013; 2014).

Fluoresceína

La fluoresceína se encuentra disponible en forma de colirio o de tiras de papel impregnadas en la sustancia. Cuando son usadas las tiras, estas deben humedecerse con solución salina estéril. Independientemente de la forma de presentación, la gota se pone en contacto con la conjuntiva bulbar dorsal, así el colorante se distribuye por la superficie corneal y conjuntival y puede ser examinado con biomicroscopio o fuente de luz con filtro de azul cobalto (Ollivier et al., 2007).

La fluoresceína es un colorante hidrosoluble y por tanto no tiñe la córnea normal debido al epitelio corneal hidrofóbico, mientras que en presencia de lesiones epiteliales, penetra el estroma, que es un tejido hidrofílico (Figura 3). La membrana de Descemet al igual que el epitelio es hidrofóbica, por tanto los descemetoceles no colorean con fluoresceína a pesar de que los bordes pueden ser evidenciados por su afinidad con el estroma expuesto (Maggs, 2008).

La contaminación de las soluciones de fluoresceína por bacterias, específicamente por *Pseudomonas aeruginosa* ha causado gran preocupación en oftalmología por la gravedad de las queratitis en las que interviene esta bacteria. Múltiples esfuerzos han sido realizados con el objetivo de minimizar el riesgo de una córnea ya comprometida que recibe un inóculo de esta bacteria cuando se le aplica la fluoresceína durante el diagnóstico. De acuerdo esto, tiras de papel impregnadas de fluoresceína son las más recomendadas para realizar un correcto diagnóstico de úlcera corneal (Ollivier et al., 2007).

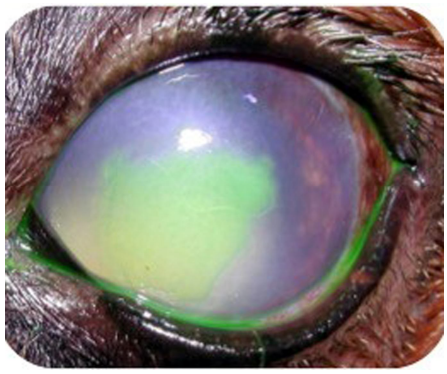


***Figura 3**. Imágen fotográfica de una úlcera corneal superficial. Nótese la opacidad corneal (edema). El área verde corresponde al test de fluoresceína positivo.*

Verde Lisamina

Verde lisamina es un colorante producido sintéticamente que tiñe células degeneradas o muertas y fibras de moco de forma similar a la rosa bengala, por lo que ha sido empleado en casos de queratitis seca (Clode, 1987).

Úlceras corneales, principalmente aquellas muy superficiales tiñen con verde lisamina (Ollivier et al., 2007), colorante que posee una ventaja adicional: no tiene potencial carcinogénico o propiedades tóxicas (Clode, 1987).

Rosa Bengala

Diversos estudios sugieren el uso de rosa bengala en oftalmología, debido a que tiñe el núcleo de células moribundas o muertas, siendo entonces junto a la fluoresceína, los colorantes más empleados para detectar daños en el epitelio corneal, tales como ojo seco y queratitis ulcerativas (Bron et al., 2003).

La rosa bengala una vez aplicada en la córnea también puede ocasionar toxicidad puesto que induce a pérdida de la vitalidad, manifestada con cambios celulares morfológicos y muerte celular, efectos que pueden incrementarse por la exposición a la luz pero pese a esto su uso es difundido, debido a la facilidad de observación de las lesiones de superficie ocular (Feenstra & Tseng, 1992).

Fisiopatología de las úlceras corneales: el rol de las metaloproteinasas

Las proteinasas son enzimas que realizan funciones fisiológicas importantes en la renovación y remodelación de la córnea. Su papel específico es la vigilancia, detección, reparación y remoción de células epiteliales corneales dañadas, colágeno estromal alterado y componentes anormales de la matriz extracelular (Ye & Azar, 1998). Estas enzimas son producidas por células inflamatorias, células epiteliales corneales, fibroblastos y microorganismos: Bacterias y hongos, donde se destaca la *Pseudomona aeruginosa*, (Fini et al., 1998).

Las proteinasas están divididas en: matriz metalloproteinasas (MMPs), serine proteasas, aspartic proteinasas y cistein proteinasas. Las MMPs y serin proteinasas son notablemente expresadas en procesos patológicos y en la reparación corneal (Strubbe et al., 2000).

En las úlceras corneales ha sido comprobada una sobreexpresión de ciertas proteinasas, principalmente de matriz metaloproteinasas; estas, son una familia de enzimas dependientes de zinc y calcio, clasificadas de acuerdo a la especificidad de su substrato que incluye gelatinasas, colagenasas, estromelisinasas y tipo membrana (Wong et al., 2002).

Dos gelatinasas: MMP-2 o Gelatinasa A y MMP-9 o gelatinasa B se expresan y tienen actividad contra colágeno dañado y contra diferentes tipos de colágeno (Strubbe et al., 2000). En las úlceras de córnea, la actividad de estas dos metaloproteinasas es sobreexpresada, mientras que ocurre una reducción en la actividad antiproteinasa por parte de los inhibidores tisulares, lo cual conlleva a una rápida degradación de colágeno y otros componentes de la matriz extracelular; por tanto, las úlceras corneales pueden ser

consideradas como un desorden en la homeostasis de las proteinasas y de ahí la importancia de incluir dentro del protocolo terapéutico de esta patología sustancias que las inhiba y por tanto eviten sus complicaciones (Piso et al., 2014).

Tratamiento

En el tratamiento de las úlceras corneales, el paso más importante es determinar y eliminar la causa, posteriormente se debe crear un ambiente ideal para el proceso de reparación de la lesión, prevención de la progresión y prevención de la ruptura corneal (Slatter, 2005). Un gran número de medicamentos y técnicas quirúrgicas pueden apoyar el proceso de reparación (Laus et al., 2009; Kim et al., 2009; Pumphrey et al., 2011).

Kim et al (2009) realizaron un estudio retrospectivo de queratitis ulcerativas en 32 perros y sus resultados, en lo concerniente a tratamiento, demostraron que en casos de queratitis ulcerativas superficiales, la medicación simple proporciona buen control, mientras que en úlceras corneales profundas, el tratamiento médico sin cirugía, no es efectivo.

Tratamiento clínico de las úlceras corneales

El tratamiento clínico de las úlceras de córnea debe incluir, guardando las particularidades de cada caso: antimicrobianos, midriáticos/ciclopléjicos, inhibidores de metaloproteinasas, antiinflamatorios no esteroidales locales y sistémicos (Laus et al., 2007).

Antibióticos locales deben ser empleados en el tratamiento de úlceras corneales, puesto que la mas mínima ruptura del epitelio corneal resulta en infección por la adherencia de bacterias al estroma (Brooks, 1999).

Antibióticos de amplio espectro tales como neomicina, polimixina B, gentamicina, cloranfenicol, gentamicina, amikacina, tobramicina, ciprofloxacina, norfloxacina y ofloxacina son opciones válidas en la terapéutica de estos pacientes (Regnier, 1999).

Según Morales et al. (2009), de forma empírica, profesionales veterinarios emplean principalmente: cloranfenicol (30,23%), ciprofloxacina (16,27%), tobramicina (13,95%), además de tetraciclinas, gentamicina, neomicina y polimixina B, gatifloxacina y ofloxacina.

Estudios realizados para evaluar los efectos de los antibióticos sobre la morfología y la migración de células corneales epiteliales sugieren que la tobramicina tiene mínimos efectos citopáticos en este tejido, comparado con la gentamicina, lo que justifica el uso de la tobramicina en oftalmología veterinaria. La cefazolina y ciprofloxacina no son antibióticos recomendados en el tratamiento o profilaxis de úlceras corneales, debido a que causan severos efectos citopáticos, (Hendrix et al., 2001).

Midriáticos o ciclopléjicos deben emplearse para el alivio del espasmo ciliar y la uveítis refleja presentes en las queratitis ulcerativas. La atropina es el medicamento más empleado con este objetivo, puesto que reduce el dolor originado en las terminaciones nerviosas corneales que desencadenan uveítis anterior secundarias y que a su vez induce a espasmo del músculo ciliar. Su uso también es indicado con el objetivo de evitar la formación de sinequia anterior (Slatter, 2005).

Antiinflamatorios no esteroidales locales y sistémicos reducen la inflamación y proporcionan analgesia por bloqueo de la síntesis de prostaglandinas; no obstante, los AINES pueden retardar la reparación y potencializar la degradación del estroma corneal, por tanto, su uso debe ser moderado o limitado, principalmente en caninos gerontes, en los que la reparación corneal tarda más tiempo (Guidera, Luchs & Udel, 2001).

Indometacina, diclofenaco, flurbiprofeno, suprofeno y ketorolaco de trometamina son algunos AINEs disponibles para oftalmología veterinaria (Giuliano, 2004).

Hersh et al. (1990), observó que el diclofenaco y el flurbiprofeno, retrasan la reparación del epitélio corneal; de forma similar, Lima et al (2015) demostró que el ketorolaco de trometamina en úlceras corneales inducidas en conejos, si bien reduce la inflamación, retrasa la epitelización corneal.

Los corticoides disminuyen la resistencia de la herida, potencializan las colagenasas hasta 15 veces y aumentan el riesgo de infección, por tanto, el uso de corticoides está prácticamente prohibido en úlceras corneales, pero estos podrán ser empleados después de completar la cicatriz corneal, para reducir su formación (Slatter, 2005).

Inhibidores de metaloproteinasas son recomendados para el tratamiento de las queratitis ulcerativas con el objetivo de reducir la progresión de la ulceración estromal, acelerar la reparación epitelial y minimizar las cicatrices corneales (Brooks & Ollivier, 2004).

Dentro de las sustancias capaces de inhibir las MMPs se encuentra la N-acetilcisteina, ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), doxiciclina, suero sanguíneo, ilomostat, α-1 inhibidor de proteinasas (IP), de quienes se conoce su actividad in vitro con impactantes resultados, puesto que la inhibición de la MMP-2 y MMP-9 con estas sustancias es de 99,4% con el EDTA, 96,3% cuando se empleó la doxicilcina, 98,8% con N-acetilcisteína, 98,8% con ilomostat, 52,4% con el α-1 inhibidor de proteinasas y 90% con el suero sanguíneo (Ollivier et al., 2003).

Estudios de la actividad de algunas de estas sustancias *in vivo* concluyen que el EDTA empleado en úlceras corneales es la sustancia más efectiva en la inhibición de las metaloproteinasas sobreexpresadas en estos pacientes (Piso et al., 2014). El EDTA basa su mecanismo de acción en la quelación de Calcio

y Zinc, esenciales para la actividad y preservación estructural de las MMPs, adicional a esto disminuye la migración de polimorfonucleares a la úlcera corneal (Ollivier et al., 2007).

La N-acetilcisteína 10% y las tetraciclinas 0,1% también son denominados agentes metal-quelantes y su actividad se basa en la inhibición específica de las MMPs. Algunas investigaciones sugieren que la efectividad de la N-acetilcisteína *in vivo* es cuestionable, puesto que en animales sanos no reduce la actividad de las gelatinasas (Couture, 2006) y en ratones con úlcera corneal por álcali hubo sobreexpresión de MMP2 y MMP9 (Piso et al., 2014). Perros con úlcera corneal inducida por álcali tratados con esta sustancia sufrieron perforación (Campos et al., 2003).

Las propiedades del suero sanguíneo autólogo, empleado frecuentemente en el tratamiento de las úlceras corneales lo convierten en uno de los inhibidores de metaloproteinasas más atractivo dentro de los disponibles para este fin. Posee α-2 macroglobulina, que tiene actividad contra las MMPs y las serine proteasas y es considerado como inhibidor multifactorial pues es capaz de inhibir la mayor parte de las enzimas proteolíticas (Borth, 1992). También posee α1- antitripsina que inhibe las serine proteinasas (Twinning, 1994). Otras propiedades del suero autólogo incluyen la presencia de factores de crecimiento, vitaminas, inmunoglobulinas y sustancias bacteriostáticas que pueden propiciar un efecto epiteliotrópico para la superficie ocular (Razani et al., 2006). Ésta sustancia debe ser aplicada cada 2 horas y su conservación será realizada en refrigeración a 4°C, con el objetivo de evitar contaminación bacteriana o fúngica (Bambirra, et al., 2011).

Glicosaminoglicanos polisulfatados y ciclosporina A, han sido empleados *in vivo* y contribuyen al proceso de reparación de las úlceras corneales de caninos y equinos pero sin un efecto conocido sobre las metaloproteinasas (Gratzek et al., 1995; Miller, 1996).

Otras sustancias también han sido empleadas en el tratamiento de las úlceras corneales, y aunque su uso aún es poco frecuente los resultados experimentales son prometedores: Garlardin® (Ilomostat), un inhibidor sintético de metaloproteinasas (Barletta et al., 1996), plasma rico en plaquetas (Merlini et al., 2014), toxina antitetánica (Haffner et al., 2003), extracto de *Tricum vulgare* (Galera et al., 2006), sulfato de condroitina (Piso et al., 2014) entre otros.

Tratamiento quirúrgico de las úlceras corneales

Tradicionalmente se ha considerado que las úlceras corneales superficiales no complicadas raramente requieren de tratamiento quirúrgico, mientras que las úlceras profundas, descemetocele y prolapso de iris de forma obligatoria deben incluir además de tratamiento clínico, una técnica quirúrgica, con el objetivo de impedir su progresión y ruptura corneal (Slatter, 2005).

En úlceras corneales superficiales, el flap de tercer párpado es uno de los procedimientos mejor indicados. Ofrece protección a la córnea, facilita la cicatrización, colabora en el control del dolor, minimiza los efectos del parpadeo y evita la progresión de la lesión. Su uso debe ser limitado a ulceraciones que no sobrepasen la mitad del espesor del estroma corneal puesto que no provee soporte trófico y limita la inspección de la córnea (Kern, 1990).

Pacientes con úlceras corneales refractarias o SCCED no responden a la terapia convencional. Dentro de las opciones quirúrgicas, se debe considerar: desbridamiento del epitelio corneal suelto con swab de algodón seco o lámina de bisturí, cauterización química empleando swabs impregnados con ácido tricloroacético, fenol líquido, tintura de yodo o yodopovidona diluida (Slatter, 2005). Importante resaltar que óptimos resultados para estos casos se obtienen cuando se combina debridamiento o cauterización con la aplicación tópica de agentes inhibidores de metaloproteinasas, antibióticos tópicos y vitamina C oral (Hvenegaard et al., 2011). La terapia de estos pacientes puede incluir además, flap de tercer párpado (Morgan, 1994), lentes de contacto blandos que protegen la córnea y disminuyen el dolor “soft collagen corneal shield” (lentes de contacto de colágeno) (Shaker et al., 1989) y queratotomía en rejilla o punctata, (Cutler, 2004).

La queratotomía en rejilla es un procedimiento en el cual se realizan incisiones superficiales en la córnea de forma horizontal y vertical con la ayuda de una aguja hipodérmica. Estas incisiones se realizan a una distancia de 1-2mm e incluyen 1-2mm de la periferia de la lesión (Moore et al., 2003), este procedimiento aumenta el contacto del epitelio con el estroma subyacente al interrumpir la membrana basal. Otra teoría asegura que con este procedimiento se altera el colágeno estromal superficial, permitiendo una mejor adherencia al epitelio (Stanley et al., 1998; Gilger et al., 2007). La queratotomía en rejilla ha sido realizada en caninos, felinos, equinos y en llamas (Stanley et al., 1998; Lacroix et al., 2001; Cutler, 2004; Jones et al., 2007). En felinos este procedimiento no es recomendado, puesto que puede conllevar a un secuestro corneal (Lacroix et al., 2001).

Existe una variante de la queratotomía en rejilla: la queratotomía punctata, procedimiento que consiste en realizar con ayuda de una aguja hipodérmica, pequeñas punciones en la córnea ulcerada y en la córnea saludable que la rodea. La tasa de éxito obtenida con esta técnica es inferior a la obtenida con la queratotomía en rejilla, debido a que el área estromal expuesta es menor (Magrane, 1954).

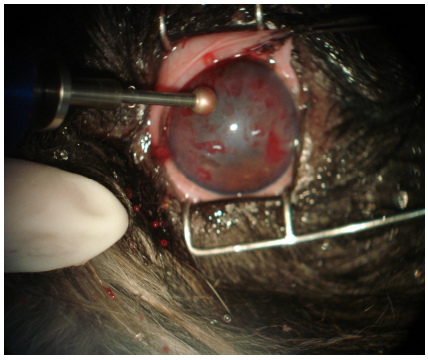
Una vez realizada la queratotomía, las áreas afectadas de la córnea deben ser protegidas y que dentro de las alternativas para lograrlo, pueden aplicarse lentes de contacto de colágeno o debe realizarse flap de tercer párpado (Brooks, 2003).

La queratectomía superficial es otro procedimiento quirúrgico recomendable en defecto epitelial corneal superficial espontáneo. Es una técnica en la que después de debridar el epitelio desprendido, se realiza una incisión rodeando el área debridada, área que posteriormente será removida a una profundidad de 2 o 3 capas corneales. El defecto se cubre con flap de tercer párpado. Los resultados obtenidos con ésta técnica son similares a los obtenidos con la queratotomía en rejilla (Stanley et al., 1998).

La fresa de diamante o "diamond burr" es una importante herramienta terapéutica originalmente empleada en humanos para el tratamiento de erosiones corneales recurrentes con resultados superiores al debridamiento simple y descrita como una terapia económica, segura y conveniente (Wong, 2009). El diamond burr es un dispositivo manual que permite realizar debridamiento mecánico de la córnea, probada en perros con SCCED donde demostró ser eficaz, puesto que comparada con la queratotomía en rejilla conlleva a un tiempo de curación más rápido y se reportan pocas complicaciones (Figura 4) (Sila et al., 2009). Este implemento es relativamente económico, no deja ninguna cicatriz y es más seguro que emplear agujas sobre la córnea (Gosling et al., 2013).

En 2014, Lassanine-Utter et al. relataron los resultados del uso del diamond burr en equinos con úlceras corneales recurrentes. Sus hallazgos hacen considerarlo como un efectivo tratamiento en equinos que cursan con esta alteración.

Figura 4.
Queratotomía empleando el equipo ALGER BRUSH II (diamond burr) en una úlcera indolente.



Otras alternativas terapéuticas quirúrgicas han sido empleadas en los casos de erosiones epiteliales recurrentes dentro de las que se destaca el uso de isobutil cyanoacrilato adhesivo, un tratamiento no invasivo prometedor, de fácil administración y sin efectos adversos o riesgos y con una alta tasa de curación (Bromberg, 2002).

Un importante número de procedimientos quirúrgicos se pueden llevar a cabo con el fin de mejorar el proceso de reparación de úlceras corneales profundas. Dentro de estos procedimientos sobresalen aquellos que emplean conjuntiva. El uso del tejido conjuntival como técnica para estabilizar úlceras corneales profundas y perforantes ha sido descrito en cirugía veterinaria y se destacan técnicas como flap conjuntival pediculado, una técnica que ofrece alto soporte trófico a la lesión, útil no solo en úlceras corneales profundas sino también en casos de descemetocele y queratomalacia y cuya tasa de suceso es de hasta el 93% (Sootornvipart et al., 2003), injerto conjuntival en isla o libre obtenido de la conjuntiva bulbar o palpebral que ofrece soporte mecánico, empleado cuando no hay conjuntiva vascularizada disponible (Figura 5) (Whitley, 1999), flap conjuntival en 360 grados también llamado recubrimiento

de Gundersen indicado en úlceras extensas y melting corneal (Figura 6) (Pumprey et al., 2011), recubrimiento conjuntival en 180 grados o de Hood, útil en lesiones corneales periféricas y que por su localización no restringen la visión (Hendrix, 2007), flap conjuntival en puente o bipediculado que no es más que una variación del injerto pediculado, indicado en úlceras largas o lineales y laceraciones (Van Der Woerdt, 2001); todos estos procedimientos aplicados con favorables resultados. La clave para escoger la técnica adecuada está en la localización y extensión de la lesión y de la habilidad del cirujano (Hendrix, 2007).

Figura 5.
Apariencia clínica de un injerto libre de conjuntiva para el tratamiento de una úlcera corneal profunda.





Figura 6.
Aspecto final del recubrimiento conjuntival em 360 grados. Nótese que la conjuntiva bulbar cubre completamente la córnea.

Membranas biológicas o biomateriales se encuentran disponibles y constituyen una excelente opción para acelerar la reparación corneal en diferentes tipos de úlceras corneales. Estas membranas biológicas son tejidos compuestos principalmente por colágeno, de fácil obtención, almacenamiento, bajo costo y mínima reacción en los tejidos donde son implantadas (Alvarenga, 1992). En úlceras corneales se destaca por sus resultados favorables, el uso de pericardio canino (Hünning et al., 2009), capsula renal de equino (Figura 7) (Andrade et al., 1999), membrana amniótica (Barros et al., 2005), pericardio bovino (Dulaurent et al., 2014), submucosa intestinal (Featherson et al., 2001), matriz extracelular de vejiga urinaria de porcinos ACell Vet® (Mancuso et al., 2014), entre otras.

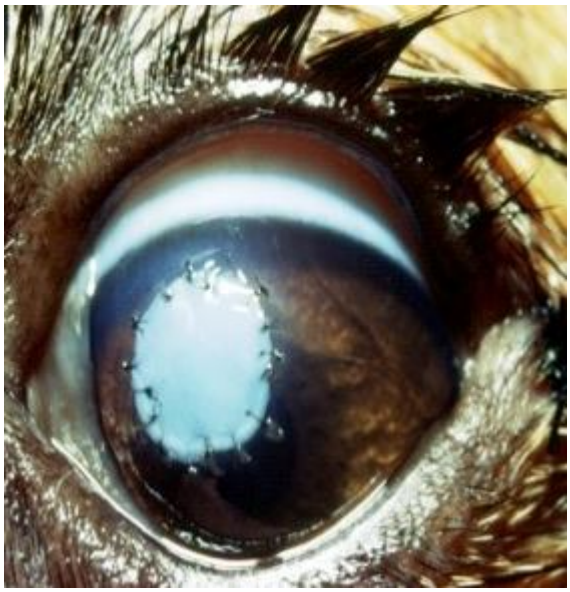


Figura 7.
Queratoplastia empleando membrana biológica (cápsula renal equina preservada en glicerina) en una úlcera corneal profunda. Postoperatorio de 3 días.

REFERENCIAS

1. Alvarenga J. Possibilidades e limitações da utilização de membranas biológicas preservadas em cirurgia. En: Daleck CR, Mukay LS, Baptista LC. Tópicos em cirurgia de cães e gatos. Jaboticabal: FUNEP-UNESP, 1992: 33-42
2. Andrade AL, Laus JL, Figueiredo F, Batista CM. The use of preserved equine renal capsule to repair lamellar corneal lesions in normal dogs. Vet Ophthalmol 1999; 2: 79–82.
3. Bambirra AL, Oriá AP, Bahia R, Neto FAD, Pinna MH. Viabilidade microbiológica do soro sangüíneo autólogo como coadjuvante no tratamento de úlceras de córnea em cães (Canis familiaris, LINNAEUS, 1758). Pubvet 2011; 5: Ed.187, Art.1261.
4. Barletta JP, Angella G, Balch KC, Dimova HG, Stern GA, Moser MT, van Setten GB, Schultz GS. Inhibition of pseudomonal ulceration in rabbit corneas by a synthetic matrix metalloproteinase inhibitor. Invest Ophthalmol Vis Sci 1996; 37: 20–28.
5. Barros PS, Safatle AM, Godoy CA, Souza MS, Barros LF, Brooks DE. Amniotic membrane transplantation for the reconstruction of the ocular surface in three cases. Vet Ophthalmol 2005; 8: 189–192.
6. Bentley E, Abrams GA, Covitz, Cook CS, Fischer CA, Hacker D, Stuhr CM, Reid TW, Murphy CJ. Morphology and immunohistochemistry of spontaneous chronic corneal epithelial defects (SCCED) in dogs. Invest Ophthalmol Vis Sci 2001; 42: 2262–2269.
7. Bentley E, Campbell S, Woo HM, Murphy CJ. The effect of chronic corneal epithelial debridement on epithelial and stromal morphology in dogs. Invest Ophthalmol Vis Sci 2002; 43: 2136–2142.
8. Borth, W. Alfa- macroglobulin, a multifunctional binding protein with target characteristics. FASEB J 1992; 6: 3345-3353.
9. Bromberg NM. Cyanoacrylate tissue adhesive for treatment of refractory corneal ulceration. Vet Ophthalmol 2002; 5: 55–60.
10. Bron AJ, Evans VE, Smith JA. Grading of corneal and conjunctival staining in the context of other eye tests. Cornea 2003; 22: 640-50.
11. Brooks DE, Ollivier FJ. Matrix metalloproteinase inhibition in corneal ulceration. Vet Clin North Am Small Anim Pract 2004; 34: 611–622.
12. Campbell S, Murphy C. Clinical characterization of spontaneous, chronic, non-septic corneal epithelial defects in dogs. Invest Ophthalmol Vis Sci 1999; 40: 337.
13. Campos CF, Jorge AT, Talieri IC, Vicenti FAM, Toledo-Piza E, Laus JL. Ocular alkali lesions in dogs. Acetylcysteine and blood serum effects. Braz. J. Vet. Res. Anim. Sci 2003; 40: 36-44.
14. Clode SA. Teratogenicity and embryotoxicity study of Green S in rats. Food Chem Toxicol 1987; 25: 995-7.
15. Couture S, Doucet M, Moreau M, Carrier M. Topical effect of various agents on gelatinase activity in the tear film of normal dogs. Vet Ophthalmol 2006; 9: 157–164.
16. Cutler TJ. Corneal epithelial disease. Veterinary Clinics: Equine Practice 2004; 20: 319–343.

17. Dulaurent T, Azoulay T, Goulle F, Dulaurent A, Mentek M, Peiffer RL, Isard PF. Use of bovine pericardium (Tutopatch®) graft for surgical repair of deep melting corneal ulcers in dogs and corneal sequestra in cats. Vet Ophthalmol 2014; 17: 91-9.
18. Engel LS, Hill JM, Caballero AR, Green LC, O'Callaghan RJ. Protease IV, a unique extracellular protease and virulence factor from Pseudomonas aeruginosa. J Biol Chem 1998; 273: 16792–16797.
19. Featherstone HJ, Sansom J, Heinrich CL. The use of porcine small intestinal submucosa in ten cases of feline corneal disease. Vet Ophthalmol 2001; 4:147–153.
20. Feenstra RP, Tseng SC. What is actually stained by rose bengal? Arch. Ophthalmol 1992a; 110: 984-993.
21. Fini ME, Cook JR, Mohan R. Proteolytic mechanisms in corneal ulceration and repair. Archives of Dermatological Research 1998; 290 (Suppl.): S12–S23.
22. Galera PD, Rocha TST, Falcao MSA, Almeida ACVR, Medeiros LQ. Utilização do extrato aquoso de Tricum vulgare em ceratite ulcerativa superficial em caes. Arq. Bras. Med. Vet. Zootec 2006; 58: 87-88.
23. Gerriets W, Joy N, Huebner-Guthardt J, Eule JC. Feline calicivirus: a neglected cause of feline ocular surface infections?. Vet Ophthalmol 2012; 15: 172–179.
24. Gervais KJ, Pirie CG, Ledbetter EC, Pizzirani S. Acute primary canine herpesvirus-1 dendritic ulcerative keratitis in an adult dog. Vet Ophthalmol 2012; 15: 133–138.
25. Gilger BC, Ollivier FJ, Bentley E. Diseases and Surgery of the Canine Cornea and Sclera. En: Gellatt KN, editor. Veterinary ophthalmology. 4th ed. Iowa: Blackwell, 2007: 690-752.
26. Giuliano EA. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in veterinary ophthalmology. Vet Clin North Am Small Anim Pract 2004; 34: 707-723.
27. Gopinathan U, Ramakrishna T, Willcox M, Rao CM, Balasubramanian D, Kulkarni A, Vemuganti GK, Rao GN. Enzymatic, clinical and histologic evaluation of corneal tissues in experimental fungal keratitis in rabbits. Exp Eye Res 2001; 72: 433–442.
28. Gosling AA, Labelle AL, Breaux CB. Management of spontaneous chronic corneal epithelial defects (SCCEDs) in dogs with diamond burr debridement and placement of a bandage contact lens. Vet Ophthalmol 2013; 16: 83–88.
29. Gratzek AT, Kaswan RL, Martin CL, Champagne ES, White SL. Ophthalmic cyclosporine in equine keratitis and keratouveitis: 11 cases. Equine Veterinary Journal 1995; 27: 327–333.
30. Guidera AC, Luchs JL, Udel LJ. Keratitis, ulceration and perforation associated with topical nosteroidal anti-inflammatory drugs. Ophthalmology 2001; 108: 936-944.
31. Haffner JC, Fecteau KA, Eiler H. Inhibition of collagenase breakdown of equine corneas by tetanus antitoxin, equine serum and acetylcysteine. Vet Ophthalmol 2003; 6: 67–72.

32. Hamrah P, Alipour F, Jiang S, Sohn JH, Foulks GN. Optimizing evaluation of Lissamine Green parameters for ocular surface staining. Eye (Lond) 2011; 25: 1429-1434.
33. Hartley C. Aetiology of corneal ulcers: assume FHV-1 unless proven otherwise. J Feline Med Surg 2010; 12: 24–35
34. Helper JC. Diseases and surgery of the cornea and sclera. En: __. Magrane's canine ophthalmology. 4ed. Philadelphia. Lea & Febiger,1989:102-149.
35. Hendrix DV, Ward DA, Barnhill MA. Effects of antibiotics on morphologic characteristics and migration of canine corneal epithelial cells in tissue culture. Am J Vet Res 2001; 62: 1664-9.
36. Hendrix DVH. Canine conjunctiva and nictitating membrane. In Gelatt KN editor. Veterinary Ophthalmology. 4 edition. Oxford: Blackwell publishing, 2007: 662-689.
37. Hersh PS, Rice BA, Baer JC, Wells PA, Lynch SE, Mcguigan LJB, Foster S. Topical nonsteroidal agents and corneal wound healing. Arch. Ophtalmol 1990; 108: 577-583.
38. Hindley KE, Groth AD, King M, Graham K. and Billson FM. Bacterial isolates, antimicrobial susceptibility, and clinical characteristics of bacterial keratitis in dogs presenting to referral practice in Australia. Vet Ophthalmol 2016; 19: 418–426.
39. Hobden AF. Pseudomonas aeruginosa Proteases and Corneal Virulence. Dna and cell biology 2002; 21: 391–396.
40. Hünning PS, Rigon GM, Beheregaray WK, Presser D, Muccillo M & Pigatto JAT. Homologous pericardium preserved in glycerin used to repair ocular perforation in a dog. Acta Sci Vet 2009; 372: 195-199.
41. Hvenegaard AP, Vieira JE, Leandro DC, Góes AC; Safatle AMV; Barros PSM. Retrospective study on clinical management of indolent ulcers in Boxer dogs. Pesq. Vet. Bras 2011; 31: 910-915.
42. Johns IC, Baxter K, Booler H, Hicks C, Menzies-Gow N. Conjunctival bacterial and fungal flora in healthy horses in the UK. Vet Ophthalmol 2011; 14: 195–199.
43. Jones ML, Gilmour MA, Streeter RN. Use of grid keratotomy for the treatment of indolent corneal ulcer in a llama. Can Vet J 2007; 48: 416-419.
44. Kern TJ. Ulcerative keratitis. Vet Clin North Am Small Anim Pract 1990; 20: 643-66.
45. Kim JY, Won H-J. Jeong S-W. A Retrospective Study of Ulcerative Keratitis in 32 Dogs. Intern J Appl Res Vet Med 2009; 7: 27-31.
46. Kirschner S, Niyo Y, Betts DM. Idiopathic persistent corneal erosions: clinical and pathological findings in 18 dogs. J Am Vet Med Assoc 1989; 25: 84–90.
47. Korb DR, Herman JP, Finnemore VM, Exford JM, Blackie CA. An evaluation of the efficacy of fluorescein, rose bengal, lissamine green, and a new dye mixture for ocular surface staining. Eye Contact Lens 2008; 34: 61–4.
48. Labelle AL, Hamor RE, Barger AM, Maddox CW, Breaux CB. Aspergillus flavus keratomycosis in a cat treated with topical 1% voriconazole. Vet Ophthalmol 2009; 12: 48–52.

49. Lacroix NC, van der Woerdt A, Olivero DK. Nonhealing corneal ulcers in cats: 29 cases (1991–1999). J Am Vet Med Assoc 2001; 218: 733–735.
50. Lassaline-Utter M, Cutler TJ, Michau TM, Nunnery CM. Treatment of nonhealing corneal ulcers in 60 horses with diamond burr debridement (2010–2013). Vet Ophthalmol 2014; 17 (Suppl. 1): 76–81.
51. Laus JL. Afecções da túnica fibrosa. En: Galera PD, Laus JL, Pontes Oriá A editors. Oftalmología clínica e cirúrgica em cães e em gatos. São Paulo: Roca. 2007: 97-110.
52. Ledbetter EC, Mun JJ, David Kowbel D, Fleiszig SM. Pathogenic Phenotype and Genotype of Pseudomonas aeruginosa Isolates from Spontaneous Canine Ocular Infections. Invest Ophthalmol Vis Sci 2009; 50: 729-736.
53. Lima TB, Ribeiro AP, Conceição LF, Bandarra M, Manrique WG, Laus JL. Ketorolac eye drops reduce inflammation and delay re-epithelization in response to corneal alkali burn in rabbits, without affecting iNOS or MMP-9. Arq Bras Oftalmol 2015; 78: 67-72.
54. Maggs D. Cornea and sclera. En: Maggs D, Miller PE, Ofri R, editors. Slatter's Fundamentals of Veterinary Ophthalmology. 4th ed. St. Louis: Saunders Elsevier, 2008: 175-202.
55. Magrane WG. Keratitis in dogs. Vet Scope 1954; 1:2-20.
56. Mancuso LA, Lassaline M, Scherrer NM. Porcine urinary bladder extracellular matrix grafts (ACell Vet_ Corneal Discs) for keratomalacia in 17 equids (2012–2013). Vet Ophthalmol 2014; 19: 3-10.
57. Marquart ME, Caballero AR, Chomnawang M, Thibodeaux BA, Twining SS, O'Callaghan RJ. Identification of a novel secreted protease from Pseudomonas aeruginosa that causes corneal erosions. Invest Ophthalmol Vis Sci 2005; 46: 3761–3768.
58. Merlini MB, Fonzar JF, Perches CS, Sereno MG, Souza VL, Estanislau CA, Rodas NR, et al. Uso de plasma rico em plaquetas em úlceras de córnea em cães. Arq. Bras. Med. Vet. Zootec 2014; 66: 1742-1750.
59. Michau TM, Schwabenton B, Davidson MG, Gilger BC. Superficial non-healing corneal ulcers in horses: 23 cases (1989–2003). Vet Ophthalmol 2003; 6: 291–297.
60. Miller WW. Using polysulfated glycosaminoglycans to treat persistent corneal erosion in dogs. Vet Med 1996; 91: 916–922.
61. Moore CP, Fales WH, Whittington P, Bauer L. Bacterial and fungal isolates from Equidae with ulcerative keratitis. J Am Vet Med Assoc 1983; 182: 600–603.
62. Moore PA. Diagnosis and Management of Chronic Corneal Epithelial Defects (Indolent Corneal Ulcerations). Clin Tech Small Anim Pract 2003; 18: 168-177.
63. Morales A, Valinhos M, Salvadego M, Levy C. Microbiological and clinical aspects of corneal ulcers in dogs. In: Proceedings of the 34th WSAVA Congress july 21-24, São Paulo, Brazil. 2009: 530.
64. Morgan RV. Abrams KL. A comparison of six different therapies for persistent corneal erosions in dogs and cats. Vet comp ophthalmol 1994; 4: 38- 43.
65. Murphy CJ, Marfurt CF, McDermott A, Bentley E, Abrams GA, Reid TW, Campbell S. Spontaneous chronic corneal epithelial defects (SCCED)

in dogs: clinical features, innervation, and effect of topical SP, with or without IGF-1. Invest Ophthalmol Vis Sci 2001; 42: 2252–2261.
66. Murube J. Fluorescein: The Most Commonly Used Surfocular Vital Stain. Ocul Surf 2013; 11: 144-9.
67. Murube J. Rose Bengal: The Second Most Commonly Used Surfocular Vital Stain. Ocul Surf 2014; 12: 14-22.
68. Nasisse MP. Manifestations, diagnosis, and treatment of ocular herpes - virus infection in the cat. Comp Cont Ed Pract Vet 1982; 4: 962–70.
69. Ollivier FJ, Plummer CE, Barrie KP. Ophthalmic examination and diagnostics. Part 1: the eye examination and diagnostic procedures. En: Gelatt KN, editor. Veterinary Ophthalmology. 4th ed. Ames, IA: Blackwell Publishing, 2007: 438–83.
70. Ollivier FJ, Brooks DE, Kallberg ME, Komaromy AM, Lassaline ME, Andrew SE, Gelatt KN, Stevens GR, Blalock TD, van Setten GB, Schultz GS. Evaluation of various compounds to inhibit activity of matrix metalloproteinases in the tear film of horses with ulcerative keratitis. Am J Vet Res 2003; 64:1081-7.
71. Piso DY, Ribeiro AP, Silva ML, Guimarães PJ, Morales A, Martins BC, Padua IM, et al. Effects of antiproteolytic agents on corneal epithelial viability and matrix metalloproteinase-2 and metalloproteinase-9 activity in alkali-burned corneas of rats. Vet Ophthalmol 2014; 17: 23–31.
72. Prado MR, Rocha MF, Brito EH, Girão MD, Monteiro AJ, Teixeira MF, Sidrim JJ. Survey of bacterial microorganisms in the conjunctival sac of clinically normal dogs and dogs with ulcerative keratitis in Fortaleza, Ceará, Brazil. Vet Ophthalmol 2005; 8: 33–37.
73. Pumphrey SA, Pizzirani S and Pirie CG. 360-degree conjunctival grafting for management of diffuse keratomalacia in a dog. Vet Ophthalmol 2011; 14: 209–213.
74. Qualls CW Jr, Chandler FW, Kaplan W, Breitschwerdt EB, Cho DY. Mycotic keratitis in a dog: concurrent Aspergillus sp and Curvularia sp infections. J Am Vet Med Assoc 1985; 186: 975–976.
75. Ranzani JJT, Cremonini DN, Brandão CVS, Siqueira AK, Chiurciu JLV. Controle microbiológico do soro eqüino para o tratamento de lesões corneanas. Arq. Bras. Med. Vet. Zootec 2006; 58 (Suppl.2): 100-113.
76. Records RE. The tear film. En: Tasman W, Jaeger EA, editors. Duane's clinical ophthalmology on CD-ROM. Foundation, vol. 2. Baltimore: Lippincott, Williams & Wilkins 2002.
77. Regnier A. Antimicrobials, anti-inflammatory agents, and antiglaucoma drugs. In Gelatt KN editor. Veterinary Ophthalmology 3rd edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1999: 297-336.
78. Rosa M, Cardozo LM, da Silva Pereira J Martines AL, Florido PS, Stussi JS. Fungal flora of normal eyes of healthy horses from the State of Rio de Janeiro, Brazil. Vet Ophthalmol 2003; 6: 51–55
79. Samuelson DA. Ophthalmic anatomy. En: Gelatt KN, editor. Veterinary ophthalmology. 3rd edition. Baltimore: Lippincott, Williams & Wilkins, 2002: 45–59.

80. Seruca C, Molina-López R, Peña T, Leiva M. Ocular consequences of blunt trauma in two species of nocturnal raptors (Athene noctua and Otus scops). Vet Ophthalmol 2012; 15: 236-44.
81. Shaker GJ, Ueda S, LoCascio JA, Aquavella JV. Effect of a Collagen Shield on Cat Corneal Epithelial Wound Healing. Invest Ophthalmol Vis Sci 1989; 30: 1565-8.
82. Sila GH, Morreale RJ, Lorimer DW et al. A retrospective evaluation of the diamond burr superficial keratectomy in the treatment of spontaneous chronic corneal epithelial defects in dogs from 2006 to 2009. En 40th American College of Veterinary Ophthalmologists Annual Meeting. Vet Ophthalmol 2009; 12: 404.
83. Slatter D. Córnea e sclera. En: Fundamentos de Oftalmologia Veterinária. 3ed. São Paulo, 2005: 318.
84. Sootornovipart K, Tuntivanich N, Kecová H, Rauser P. Conjunctival pedicle graft in dogs and cats: a retrospective study of 88 cases. Acta Vet Brno 2003; 72: 63-69.
85. Stanley RG, Hardman C, Johnson BW. Results of grid keratotomy, superficial keratectomy and debridement for the management of persistent corneal erosions in 92 dogs. Vet Ophthalmol 1998; 1: 233–238.
86. Startup FG. Corneal ulceration in the dog. J small animal practice 1984; 25: 737-752.
87. Storey ES, Gerding PA, Scherba G, Schaeffer DJ. Survival of equine herpesvirus-4, feline herpesvirus-1, and feline calicivirus in multidose ophthalmic solutions. Vet Ophthalmol 2002; 4: 263–267.
88. Strubbe DT, Brooks DE, Schultz GS, Willis-Goulet H, Gelatt KN, Andrew SE, et al. Evaluation of tear film proteinases in horses with ulcerative keratitis. Vet Ophthalmol 2000; 3:111–9.
89. Tang A, Caballero AR, Marquart ME, O'Callaghan RJ. Pseudomonas aeruginosa Small Protease (PASP), a Keratitis Virulence Factor. Invest Ophthalmol Vis Sci 2013; 54: 2821-8.
90. Twining SS. Regulation of proteolytic activity in tissues. Critical reviews in biochemistry and molecular biology 1994; 29: 315-83.
91. Van Der Woerdt, A. Management of intraocular inflamatory dissease. Clin. Tech. Small Anim. Pract 2001; 16: 58-61.
92. Wada S, Hobo S, Niwa H. Ulcerative keratitis in thoroughbred racehorses in Japan from 1997 to 2008. Vet Ophthalmol 2010; 13: 99–105.
93. Wang L, Pan Q, Zhang L, Xue Q, Cui J, Qi C. Investigation of bacterial microorganisms in the conjunctival sac of clinically normal dogs and dogs with ulcerative keratitis in Beijing, China. Vet Ophthalmol 2008; 11: 145–149.
94. Whitley RD, Gilger BC. Diseases of the canine cornea and sclera. En Gelatt KN (ed): Veterinary Ophthalmology (ed 3). Philadelphia, PA, Lippincott Williams & Wilkins, 1999: 635-671.
95. Whitley RD. Canine and feline primary ocular bacterial infections. Vet Clin North Am (Small Anim Pratt) 2000; 30: 1151-167.
96. Wong TT, Sethi C, Daniels JT, Limb GA, Murphy G, Khaw PT. Matrix metalloproteinases in disease and repair processes in the anterior segment. Surv Ophthalmol 2002; 47: 239–56.

97. Wong VW, Chi SC, Lam DS. Diamond burr polishing for recurrent corneal erosions: results from a prospective randomized controlled trial. Cornea 2009; 28: 152-6.
98. Ye HQ, Azar DT. Expression of gelatinase A and B, and TIMPS 1 and 2 during corneal wound healing. Invest Ophthalmol Vis Sci 1998; 39: 913–21.
99. Zeiss C, Neaderland M, Yang FC, Terwilliger G, Compton S. Fungal polymerase chain reaction testing in equine ulcerative keratitis. Vet Ophthalmol 2013; 16: 341–351.

REDVET: 2017, Vol. 18 Nº 12

Este artículo Ref. 121715_REDVET (Ref. prov. 111117_ulcerascorneales) está disponible en http://www.veterinaria.org/revistas/redvet/n121217.html
concretamente en http://www.veterinaria.org/revistas/redvet/n121217/121715.pdf

REDVET® Revista Electrónica de Veterinaria está editada por Veterinaria Organización®.

Se autoriza la difusión y reenvío siempre que enlace con Veterinaria.org® http://www.veterinaria.org y con REDVET®- http://www.veterinaria.org/revistas/redvet