



Facultad de Veterinaria
Universidad Zaragoza



Trabajo Fin de Grado en Veterinaria

Úlceras corneales indolentes en la especie canina.
Revisión de la casuística durante un año en el Hospital Veterinario
de la Universidad de Zaragoza.

Corneal indolent ulcers in dogs. Review of casuistry for a year at
the Veterinary Hospital of the University of Zaragoza.

Autor:

Marc Fortuny Clanchet

Director/es:

M^a Eugenia Lebrero Berna
Ángel L. Orillés Gonzalo

Facultad de Veterinaria
2016

ÍNDICE

I. RESUMEN	2
II. ABSTRACT	3
III. INTRODUCCIÓN	4
IV. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS	5
V. MATERIAL Y MÉTODOS	6
V.1. Revisión bibliográfica	6
V.2. Estudio retrospectivo de casos clínicos	6
VI. RESULTADOS	7
VI.1. Revisión bibliográfica	7
VI.1.1. Recuerdo anatómico y fisiológico de la córnea	7
VI.1.2. Cicatrización epitelial normal	8
VI.1.3. Queratitis ulcerativas	10
VI.1.4. Úlceras indolentes	10
VI.1.4.1. Etiopatogenia	11
VI.1.4.2. Signos clínicos	13
VI.1.4.3. Diagnóstico	14
VI.1.4.3. Tratamiento	15
VI.1.4.3.1. Tratamiento médico	16
VI.1.4.3.2. Tratamiento quirúrgico	17
VI.1.4.3.3. Técnicas de protección ocular	21
VI.2. Estudio retrospectivo de casos clínicos	23
VII. DISCUSIÓN	25
VIII. CONCLUSIONES	27
IX. CONCLUSIONS	28
X. VALORACIÓN PERSONAL	29
XI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	29
XII. ANEXO 1	32

I. RESUMEN

Las úlceras indolentes son lesiones corneales epiteliales, que se consideran complicadas, puesto que no resuelven con el proceso normal de cicatrización corneal. Suele afectar a perros de cualquier raza y de mediana edad, entre los 7 y 9 años, teniendo una elevada incidencia en la clínica de pequeños animales. Son lesiones crónicas con los bordes epiteliales de la herida no adheridos al estroma subyacente, no infectadas, poco o no vascularizadas y con signos de dolor que tienden a desaparecer. Son resistentes al tratamiento médico habitual y persisten en el tiempo, incluso en ausencia de factores perpetuantes. Es una patología que carece de un tratamiento completamente eficaz y de naturaleza refractaria.

El presente trabajo recoge el estudio retrospectivo de 25 casos clínicos diagnosticados de úlcera indolente, y atendidos por el Servicio de Oftalmología del Hospital Veterinario de la Universidad de Zaragoza durante un año. Se han analizado todos los datos disponibles en los historiales clínicos, seleccionando aquellos más relevantes y comparables con otros estudios publicados, observando que los datos obtenidos en el análisis estadístico se corresponden con la información recogida en la revisión bibliográfica.

Palabras clave: úlcera indolente; perro; canina; córnea.

II. ABSTRACT

Indolent ulcer is a corneal epithelial injury, which is considered complicated, since not solved with the normal healing corneal processes. It usually affects dogs of any breed and in middle aged, between 7 and 9 years, having a high incidence in small animal clinic. It's a chronic injury with epithelial wound edges not attached to the underlying stroma, non-infected, poorly or not vascularized and with pain signs that tend to disappear. It is resistant to standard medical treatment and persists over time, even in the absence of perpetuating factors. It is a condition that lacks a fully effective treatment and refractory nature.

This paper presents a retrospective study of 25 clinic cases diagnosed with indolent ulcer, and served by the Department of Ophthalmology of the Veterinary Hospital of the University of Zaragoza for a year. It has been analysed all available data in clinical records, selecting the most relevant and comparable with other published studies, noting that data obtained in the biostatistical analysis correspond to the information contained in the literature review.

Keyword: indolent ulcer; dog; canine; cornea.

III. INTRODUCCIÓN

La oftalmología es la especialidad veterinaria que estudia la anatomía y la fisiología de los ojos, así como las patologías que éstos pueden sufrir. La labor del oftalmólogo incluye tanto el diagnóstico de estas enfermedades, mediante la realización de diversas pruebas, como el tratamiento de sus trastornos y dolencias.

En cuanto al tratamiento, ciertas enfermedades oculares pueden requerir simplemente la aplicación de un tratamiento tópico y/o sistémico, como por ejemplo en procesos alérgicos, infecciosos o inflamatorios; mientras que en otras patologías es necesaria la intervención quirúrgica, como en el caso de las anomalías palpebrales, lesiones de la superficie ocular, cataratas o glaucoma.

En la práctica general, las patologías corneales son las que se presentan con mayor frecuencia. Éstas pueden dividirse a grandes rasgos en queratitis ulcerativas o no ulcerativas. Dentro de las queratitis ulcerativas en la especie canina, las úlceras indolentes se caracterizan por tener los bordes de la herida desprendidos debido a un defecto en la unión de las células del epitelio al estroma, siendo una patología que se observa frecuentemente en la clínica oftalmológica veterinaria.

IV. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

Dada la elevada incidencia de esta patología en la clínica de pequeños animales, es importante realizar una revisión del estado actual de su etiopatogenia, signos clínicos, diagnóstico y tratamiento; haciendo hincapié en los tratamientos más actuales y su eficacia.

Objetivos:

- Elaboración de una revisión bibliográfica sobre el estado actual de las úlceras indolentes en la especie canina.
- Realización de un estudio retrospectivo de los casos atendidos en el Servicio de Oftalmología del Hospital Veterinario de la Universidad de Zaragoza en el año 2015.
- Análisis de los resultados obtenidos en el estudio estadístico y comparación con los datos recogidos en la revisión bibliográfica.

V. MATERIAL Y MÉTODOS

V.1. Revisión bibliográfica

La revisión bibliográfica se ha realizado mediante la búsqueda exhaustiva de la información disponible en distintas bases de datos (*Pubmed* y *Science Direct*), así como artículos y libros de referencia en la especialidad.

V.2. Estudio retrospectivo de casos clínicos

Se han estudiado y analizado los casos clínicos de úlcera indolente en la especie canina atendidos por el Servicio de Oftalmología del HVUZ durante el año 2015. Se han analizado todos los datos disponibles en los historiales clínicos, tanto en papel como en la base de datos informática existente en el HVUZ, plasmando aquí únicamente los datos más relevantes y comparables con estudios anteriores publicados.

Los datos recogidos en cada uno de los pacientes han sido:

- Raza, edad y sexo (fértil/no fértil).
- Historia clínica (signos clínicos y/o patologías concomitantes).
- Resultados de pruebas diagnósticas realizadas.
- Tratamiento médico y quirúrgico.

VI. RESULTADOS

VI.1. Revisión bibliográfica

VI.1.1. Recuerdo anatómico y fisiológico de la córnea

El globo ocular está formado por tres túnicas: fibrosa, vascular y nerviosa. La túnica fibrosa está formada por la esclera y la córnea, y la zona de transición entre ambas se denomina limbo esclerocorneal.

La córnea es la primera superficie de refracción del haz de luz, contribuye al soporte y protección del contenido intraocular, y permite, junto al cristalino, el enfoque de la imagen en la retina. En el perro la córnea posee una forma elíptica con un radio de curvatura promedio de 8,5 mm. Su diámetro horizontal es mayor que el vertical y su espesor varía entre 0,45 y 0,65 mm siendo más delgada en el centro que en la periferia. Su espesor aumenta con la edad, siendo de menor espesor en las hembras que en los machos ¹.

La córnea consta de cuatro capas: epitelio, estroma, membrana de Descemet y endotelio (Figura 1). El epitelio es estratificado, escamoso y no queratinizado (células escamosas superficiales no queratinizadas, células poliédricas o aladas, y células basales). En su porción más profunda se encuentra la única capa de células basales, con capacidad mitótica, y unida a ésta por medio de hemidesmosomas, el estroma ². El estroma representa el 90% del espesor, siendo así la capa más gruesa de la córnea. Está compuesto por queratocitos, colágeno y sustancia fundamental. Las fibras de colágeno, glucosaminoglicanos y glucoproteínas forman el soporte extracelular. Los queratocitos son células capaces de sintetizar colágeno y glucosaminoglicanos, además de actuar como precursores de los fibroblastos. La membrana de Descemet es la membrana basal del endotelio, y es acelular y elástica. El endotelio consta de una sola capa de células, sin capacidad de regeneración, y posee una gran actividad metabólica de crucial importancia a la hora de mantener la transparencia de la córnea ³.

La inervación sensitiva procede de los nervios ciliares largos que derivan de la rama oftálmica del trigémino (V par craneal). Las capas más superficiales presentan mayor número de terminaciones nerviosas, por lo que existen más nociceptores en el epitelio y en

el estroma anterior que en las capas más profundas. Este hecho tiene especial relevancia a la hora de valorar las úlceras corneales, siendo más dolorosas aquellas más superficiales.

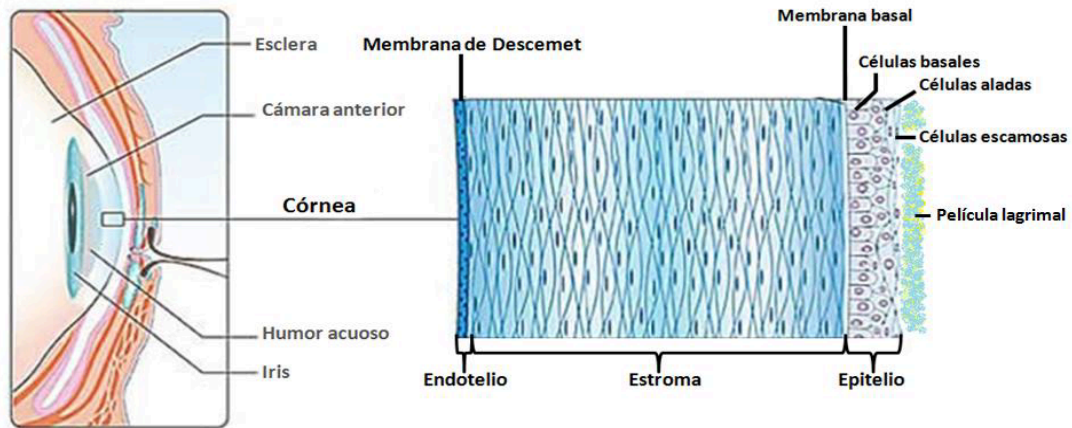


Figura 1. Estructura corneal normal. (Gradilone L. Estudio epidemiológico de las patologías corneales en la especie canina en el Hospital Docente Universitario durante el periodo 2001-2011. (Tesis doctoral). Departamento de patología animal, producción animal, bromatología y tecnología de los alimentos. Universidad de Las Palmas de Gran Canaria 2013)

Para desarrollar una función correcta, es fundamental que sea lisa, transparente, y carezca de vasos sanguíneos, linfáticos y pigmento. Para ello, es necesario que exista una buena cantidad y calidad de película lagrimal pre-ocular y humor acuoso, así como un epitelio y endotelio corneal intacto, y una correcta organización de las fibras de colágeno estromal. Dado que es avascular, su aporte de oxígeno y nutrientes es a partir de la película lagrimal, el humor acuoso, el plexo capilar límbico y los vasos sanguíneos conjuntivales.

VI.1.2. Cicatrización epitelial normal

El epitelio corneal presenta gran capacidad de regeneración. Esta regeneración es posible gracias a un complejo proceso que implica la acción integrada de células corneales, células inflamatorias y varios tipos de proteínas, factores de crecimiento, citoquinas y enzimas ⁴. Todo ello tiene como finalidad la conservación de la integridad del ojo, la restauración de la superficie epitelial corneal y al mismo tiempo el mantenimiento de una suficiente transparencia corneal que permita preservar la visión.

En condiciones normales el epitelio corneal se mantiene gracias a un constante ciclo de mitosis y transformación de las células basales hacia los estratos más superficiales. A su vez

las células basales son remplazadas continuamente por la migración centrípeta de las células germinales del limbo ⁵.

Son dos los procesos involucrados en la regeneración epitelial de la córnea: la migración celular hacia la lesión y la mitosis para poder restablecer el espesor normal del epitelio corneal. Cuando se produce un daño epitelial, el proceso de regeneración no es inmediato, durante las primeras horas se puede apreciar que el defecto original es mayor, debido a la retracción y al desprendimiento de las células necróticas que rodean la zona dañada, ocasionado por la acción de las células polimorfonucleares (neutrófilos). Pasadas las primeras horas, las células que circundan los márgenes de la lesión se deslizan para cubrir el área afectada. En un principio la barrera de células que recubre la zona de la lesión es más delgada que el epitelio corneal normal; es entonces cuando se produce la mitosis de las células basales, para reconstruir la superficie epitelial multiestratificada y recuperar el espesor normal (Figura 2).

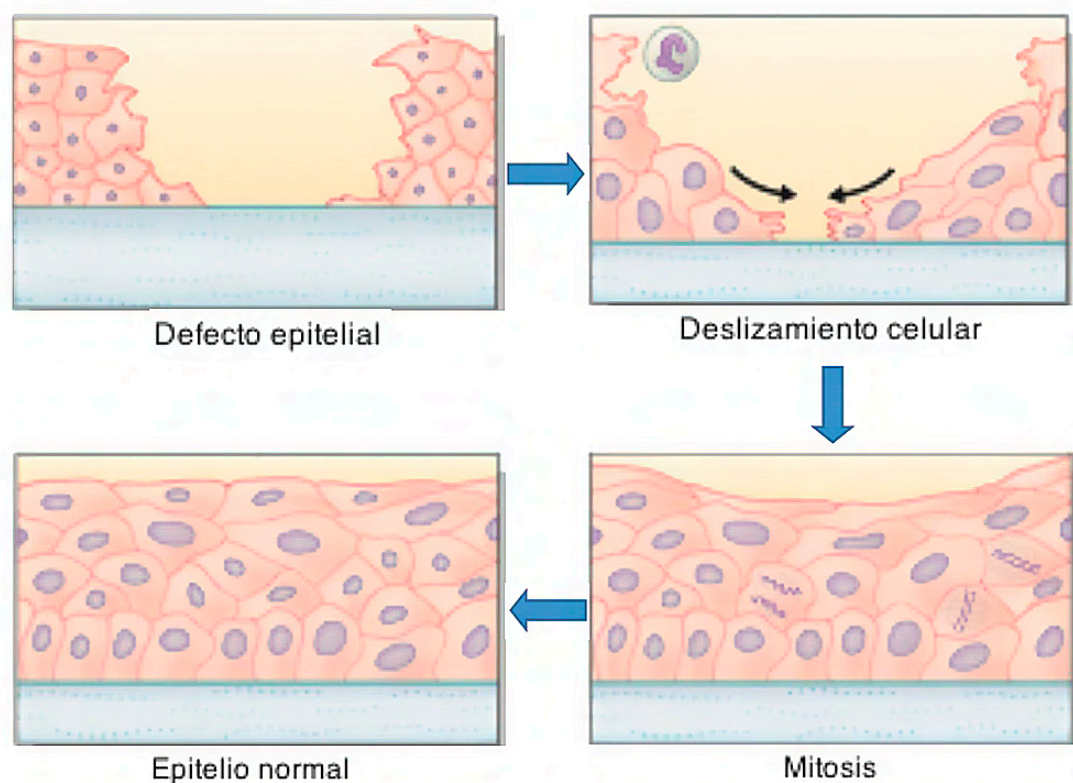


Figura 2. Etapas de la regeneración del epitelio corneal. (Turner SM. Oftalmología de pequeños animales. Barcelona: Elservier España S.L.: 2010)

VI.1.3. Queratitis ulcerativas

Las queratitis ulcerativas o úlceras corneales son una de las patologías oculares más comunes en la especie canina. Se pueden definir como una falta de integridad en alguna o algunas de las capas de la córnea.

Las úlceras corneales se pueden clasificar en simples o complicadas. Las simples son úlceras epiteliales y estromales superficiales, de las que se conoce la causa, no están infectadas, y no presentan infiltrado celular ni cuerpos extraños. Por otro lado, las complicadas son todas aquellas cuyos mecanismos de cicatrización están alterados, no se ha localizado y eliminado la causa, están infectadas, presentan infiltrado celular o afectan a la mitad o más del espesor corneal. Dentro de este grupo se incluyen las úlceras indolentes, estromales medias o profundas, descemetocel, perforaciones y queratomalacias.

Las úlceras superficiales afectan al epitelio, pudiendo afectar mínimamente al estroma. En cambio, las úlceras medias o profundas comprenden más de la mitad del espesor corneal. En los descemetocel, tal y como su nombre indica, el daño corneal llega a nivel de la membrana de Descemet. La perforación corneal es la pérdida de continuidad de todas las capas de la córnea, produciéndose una fuga del humor acuoso con un posible prolapso de iris asociado. Las úlceras indolentes son superficiales pero la cicatrización epitelial normal está alterada y la lesión persiste incluso en ausencia de factores perpetuantes. Las queratomalacias son aquellas en las que el colágeno estromal se destruye por la acción de proteasas y colagenasas. El resultado es una pérdida de la rigidez y de la estructura del colágeno quedando la córnea con un aspecto gelatinoso.

VI.1.4. Úlceras indolentes

Esta patología es denominada de muchas otras formas: úlcera del Bóxer, úlcera tórpid, úlcera corneal refractaria, úlcera recurrente, úlcera corneal idiopática y persistente o defecto espontáneo crónico del epitelio corneal ("SCCED" por sus siglas en inglés).

Se caracterizan por ser una lesión epitelial crónica con los bordes no adheridos al estroma subyacente, no infectada, poco o no vascularizada y con signos de dolor que tienden a desaparecer ⁶.

Este tipo de úlcera aparece de forma unilateral, aunque eventualmente la afección puede ser bilateral ⁷. Suele afectar a perros de mediana edad, entre los 7 y 9 años ^{3, 6, 7, 8}. A pesar de ser una patología que muestra predilección por la raza Bóxer, se ha documentado también en muchas otras como Caniche, Golden Retriever, Welsh Corgi Cardigan, Samoyedo, Labrador Retriever, Springer Spaniel, Australian Cattle Dog y Pastor Alemán ^{7, 9, 10, 11}. No obstante, su aparición se puede dar en cualquier raza ¹⁰.

VI.1.4.1. Etiopatogenia

La principal característica de éste tipo de úlcera es la falta de adhesión del epitelio corneal al estroma subyacente. La córnea afectada presenta cambios morfológicos que mantienen el defecto y que podrían explicar esta condición ⁷. Entre los distintos cambios morfológicos, podemos encontrar la presencia de una capa epitelial y una membrana basal defectuosa. Se ha observado que la mayoría de los pacientes presentan una capa de células epiteliales no adherida a la matriz extracelular adyacente, además de un epitelio inmaduro caracterizado por la pérdida de su arquitectura normal y ausencia o discontinuidad de la membrana basal, e incluso una disminución en los componentes de la matriz extracelular (laminina, colágeno IV y VII) en la superficie de la erosión ⁹.

Así mismo, se ha demostrado que los niveles de proteólisis en la película lagrimal de perros con úlcera indolente son el doble que sin enfermedad corneal. Este aumento en la actividad proteolítica afecta de forma continuada al epitelio en desarrollo, por lo tanto si la matriz de fibrina/fibronectina o la membrana basal son continuamente erosionadas, no permiten la existencia de un soporte para la unión de las células epiteliales al estroma, afectando al proceso de cicatrización ¹².

Por otro lado, se ha descrito la existencia de una zona acelular hialina de forma continua o intermitente en la superficie estromal en la mayoría de córneas diagnosticadas de úlcera indolentes. Esta zona acelular hialina actúa evitando la penetración de los complejos de anclaje e interfiere en la producción de matriz extracelular ^{9,13} (Figura 3).

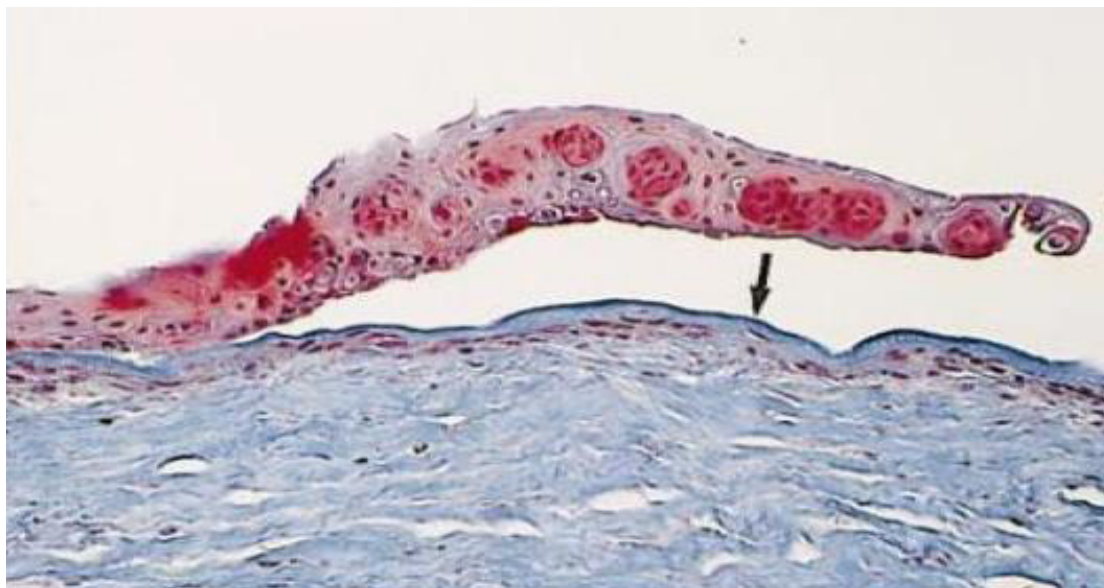


Figura 3. Microfotografía de una úlcera indolente (Bentley E, Abrams GA, Covitz D, Cook CS, Fischer CA, Hacker D, Stuhr, CM, Reid TW, Murphy CJ. Morphology and Immunohistochemistry of Spontaneous Chronic Corneal Epithelial Defects(SCCED) in Dogs. 2011)

Además en pacientes con este tipo de patología se observan anomalías en la innervación, tanto de densidad como en la distribución de las fibras nerviosas. Es muy común la aparición de áreas de hiperinnervación en el estroma y el epitelio adyacente, además de patrones de distribución irrumpidos, aleatorios, tortuosos y con uniones prominentes ¹³.

Recientemente se ha descrito la presencia, en el epitelio desprendido de estas úlceras, de niveles bajos de un tipo de proteínas denominadas “Heat-shock protein” (HSP), en comparación con los encontrados en el epitelio de úlceras normales, tanto agudas como crónicas. Estos hallazgos sugieren que las HSP son importantes en la reepitelización del epitelio corneal. La expresión de la HSP70, un tipo de estas proteínas, es importante para la inducción de la remodelación arquitectónica, la migración y la proliferación necesaria para la rápida resolución de las úlceras, y la disminución de su expresión puede contribuir en la fisiopatología de las úlceras indolentes ¹⁴.

La aparición espontánea es una de las principales características de las úlceras indolentes, sin embargo, ocasionalmente parece que ciertos trastornos o circunstancias pueden ser la causa, interfiriendo en la reepitelización e impidiendo la correcta adhesión de la membrana basal al estroma subyacente. Entre dichas patologías encontramos cualquier trastorno que produzca irritación mecánica en el epitelio corneal como la distiquiasis, cilios ectópicos, entropión o tumores palpebrales, entre otros. Además, cualquier circunstancia que

incapacite a los párpados para desarrollar correctamente su función protectora, como exoftalmia, buftalmia, déficit de los pares craneales V y VII, o una conformación anormal del propio párpado, también puede favorecer este tipo de lesión. La deficiencia de lágrima es un factor que puede prolongar su presencia, por ello patologías como la queratoconjuntivitis seca (QCS) cuantitativa y/o cualitativa, son circunstancias que hay que tratar previamente para conseguir resolver este tipo de queratitis ulcerativa. Existen otras patologías menos frecuentes que también interfieren en la adhesión del epitelio corneal con el estroma subyacente entre las que encontramos la queratopatía en banda cálcica, queratopatía lipídica y el edema corneal ⁶.

VI.1.4.2. Signos clínicos

La mayoría de los animales presentan un inicio agudo de dolor ocular, evidenciado por lagrimeo, fotofobia, enoftalmia, hiperemia conjuntival y blefaroespasma. El grado de dolor varia según los animales, aunque tiende a disminuir con el paso del tiempo.

El signo clínico más característico es la pérdida de continuidad del epitelio corneal con los bordes desprendidos rodeando la lesión. Además, es frecuente que aparezcan distintos grados de neovascularización superficial, correspondiente a capilares sanguíneos que se dirigen hacia la agresión, aunque en ocasiones puede no presentarse. Este signo se observa en el 58%-64% de las lesiones ^{9, 13}. Las úlceras localizadas en la periferia suelen estar más vascularizadas, mientras que las lesiones centrales pueden carecer de respuesta vascular debido en muchas ocasiones a su cercanía con el limbo esclerocorneal, lugar de origen de los neovasos (Figura 4).

Por último, puede aparecer edema corneal, que se manifiesta como una opacidad de color azul-nebuloso con pérdida de transparencia, suele ser leve y localizado en el área afectada.

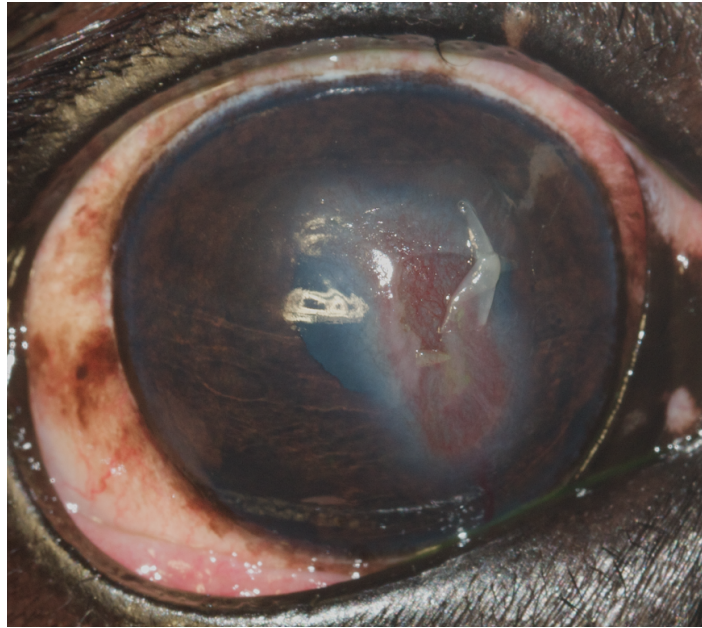


Figura 4. Úlcera indolente: úlcera superficial con bordes epiteliales desprendidos. Neovascularización superficial y edema localizado. En este caso el paciente presentaba distiquiasis en el párpado superior. (Servicio de Oftalmología del Hospital Veterinario de la Universidad de Zaragoza)

VI.1.4.3. Diagnóstico

Para un correcto diagnóstico es necesario realizar una exploración oftalmológica completa y ordenada. Ésta debe realizarse bilateralmente, tanto de lejos como de cerca y desde fuera hacia dentro, con el fin de incluir la valoración de todas las estructuras del globo ocular y los anejos. Se deberá hacer un estudio de los reflejos y respuestas oculares (neurooftalmología), así como el test de Schirmer y tonometría. Con la ayuda de un biomicroscopio o lámpara de hendidura, se valoran los anejos oculares y segmento anterior, permitiendo visualizar la profundidad de la úlcera y los bordes epiteliales no adheridos al estroma o a la membrana basal epitelial, característicos de las úlceras indolentes. A su vez hay que buscar e identificar cualquier causa que impida la correcta cicatrización o haya sido origen de la úlcera.

El diagnóstico se confirma mediante el uso de fluoresceína, un colorante vital hidrosoluble e hidrofílico. En condiciones normales, el epitelio corneal impide la fijación de la fluoresceína debido a sus propiedades hidrofóbicas, pero en ausencia de éste, se une al estroma (hidrofílico). En el caso de las úlceras indolentes no sólo se tiñe de color verde y delimita el área del estroma corneal desprotegido de epitelio, sino que además se aprecia un patrón de tinción en forma de halo menos intenso alrededor del defecto, ya que la fluoresceína se introduce por debajo del epitelio y se observa a través del mismo (Figura 5).

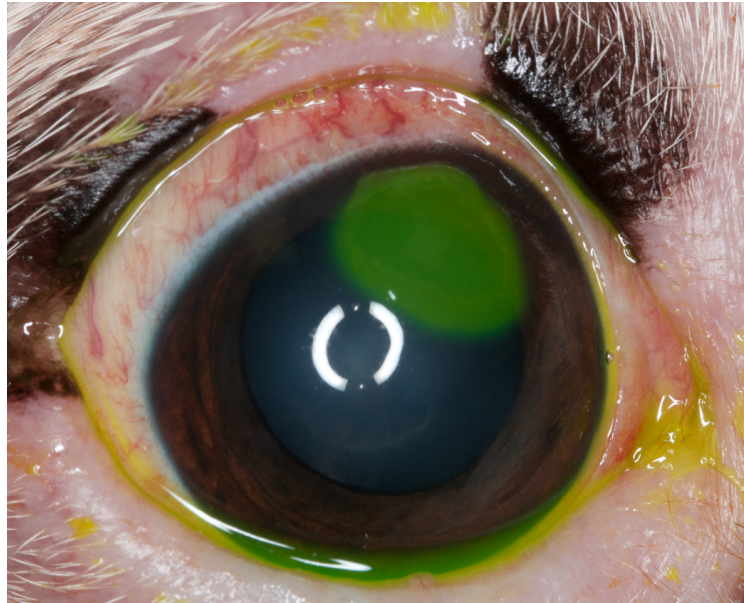


Figura 5. Úlcera indolente: tinción de fluoresceína en forma de halo menos intenso alrededor de la lesión. (Servicio de Oftalmología del Hospital Veterinario de la Universidad de Zaragoza)

VI.1.4.4. Tratamiento

En este tipo de patologías, la comunicación con el cliente es muy importante ya que debe ser consciente de que pueden ser necesarios múltiples tratamientos para resolver la úlcera, además de la posibilidad de recidivas debido a la naturaleza refractaria, el potencial de recurrencia y la aparición espontánea de este tipo de úlcera ⁶.

Antes de tratar la úlcera indolente, se deben corregir las posibles causas o condiciones que puedan estar impidiendo la correcta resolución de la úlcera, como distiquiasis, cilios ectópicos, entropión, déficit de lágrima, etc., siendo esto fundamental para una adecuada respuesta al tratamiento.

Para la resolución de las úlceras indolentes existen tanto tratamientos médicos como quirúrgicos. Éstos pueden combinarse dado que la aplicación de uno no excluye el uso de otros. Tienen como objetivo promover la curación estimulando la cicatrización y la correcta adhesión epitelial. Independientemente del tipo de tratamiento que se aplique, el uso de un antibiótico de cobertura y de un ciclopléjico-midriático debe ser de práctica obligatoria. Así, está indicada la administración de antibióticos oftálmicos de amplio espectro (triple antibiótico o ácido fusídico) o tetraciclinas de forma profiláctica con el objetivo de prevenir una infección secundaria de la córnea afectada ⁷. Éstas últimas han demostrado además favorecer la adhesión epitelial, tal y como se explica más adelante ¹⁹. La pauta de

administración recomendada es cada 8 ó 12 horas. Los ciclopléjicos-midriáticos (atropina, tropicamida o ciclopentolato) se usan para aliviar el dolor, pues controlan el espasmo del músculo ciliar que se produce de manera refleja en este tipo de lesiones ⁵. Entre ellos, el más adecuado en patologías corneales es el ciclopentolato, ya que tiene mayor efecto ciclopléjico que la tropicamida y similar a la atropina, pero no influye negativamente sobre la producción de lágrima como ésta última. Al igual que en cualquier otra queratitis ulcerativa, no está indicado el uso de glucocorticoides, ya que influyen negativamente en la regeneración epitelial, la infiltración de células inflamatorias y la actividad fibroblástica, además de aumentar la actividad colagenasa ⁷.

VI.1.4.4.1. Tratamiento médico

A continuación se citan las terapias más relevantes:

- El uso de **glicosaminoglicanos polisulfatados** (PSGAGs) se basa en el potencial inhibidor de las enzimas proteolíticas, reduciendo así la actividad proteolítica y la interferencia en la adhesión de la membrana basal. En un estudio se describió que el 82% de los perros tratados tópicamente con PSGAGs habían respondido con eficacia ¹⁵. Existen otros inhibidores de la proteólisis como la **aprotinina**, un polipéptido natural que se obtiene a partir de pulmón bovino, presentando valores de eficacia menores que en el caso de PSGAGs, en concreto un 33% ¹⁶. No obstante, en la lágrima se ha visto incremento en la acción proteolítica en solamente un porcentaje de los pacientes tratados con PSGAGs y aprotinina, siendo una terapia que no tiene porque ser beneficiosa para todos los perros afectados ¹². La combinación de antibiótico junto con condroitín sulfato (PSGAG) ha presentado porcentajes de eficacia del 81%, sin embargo este tratamiento debe mantenerse a lo largo de 4 semanas ¹¹.

- El **suero autólogo** se recomienda en el tratamiento de las úlceras corneales gracias a su contenido en fibronectina, factor de crecimiento epidérmico (EGF), sustancia P, vitamina A e inhibidores de la proteinasa ¹⁷. La obtención de suero autólogo se realiza a partir de la sangre del propio paciente. Se extrae la sangre (sin anticoagulante) y se deja reposar durante 30-60 min hasta la formación del coágulo. Posteriormente, se centrifuga y se obtiene el sobrenadante al que denominamos suero autólogo.

El factor de crecimiento epidérmico (EGF) favorece la estimulación de la mitosis celular epitelial y la síntesis de proteínas. Hay un estudio que demuestra su eficacia en el 80% de los

perros tratados con esta sustancia ¹⁸. La sustancia P estimula el crecimiento, la proliferación y diferenciación celular, y por lo tanto tiene un papel importante en el tratamiento de las úlceras indolentes. Con aplicaciones tópicas de este neurotransmisor o combinado con insulina como factor de crecimiento, se han obtenido resultados del 70 y 75% de eficacia, respectivamente ¹⁰. Por último, la fibronectina es una molécula que favorece la migración y la adhesión celular.

- Las **tetraciclinas** administradas de manera tópica promueven la reepitelización a través de la regulación de factores de crecimiento específicos, como los de la familia de los factores de crecimiento transformantes beta (TGF- β). Se ha visto una disminución de la concentración de éstos polipéptidos en la lágrima de los perros con úlcera indolente y se ha demostrado que perros tratados de manera tópica con oxitetraciclina en pomada han experimentado una reducción del tiempo de curación. La aplicación tópica de tetraciclinas es segura, económica y efectiva junto a otros tratamientos para la úlcera indolente ¹⁹.

- El adhesivo tisular de **cianoacrilato** estimula la neovascularización corneal y a su vez actúa como un desbridamiento químico de la córnea; removiendo tanto el epitelio como la membrana basal anómala y alterando el estroma anterior. Se describió un tiempo medio de resolución de 24 días en 20 ojos tratados con este adhesivo ²⁰.

- El uso de **terapias hormonales** también está descrito puesto que parecía existir una predisposición en la aparición de las úlceras indolentes en hembras esterilizadas o machos adultos. Actualmente se ha demostrado la inexistencia de esta predisposición, siendo ineficaz e innecesario el uso de suplementos hormonales ⁶.

VI.1.4.4.2. Tratamiento quirúrgico

Dejando a un lado la terapia médica, existen varias técnicas quirúrgicas para el tratamiento de las úlceras indolentes, de las cuales se exponen a continuación sus ventajas e inconvenientes:

- El **desbridamiento epitelial simple** con un hisopo de algodón seco y estéril es el tratamiento quirúrgico más sencillo para resolver las úlceras indolentes y el más comúnmente usado, sólo o en combinación con otras terapias médicas o quirúrgicas. Es necesario aplicar una gota de anestésico tópico antes de proceder al desbridamiento simple. Se debe empezar por el centro y hay que moverse hacia la periferia siguiendo un

movimiento radial (Figura 6). Si es necesario, se pueden utilizar fórceps corneales para facilitar la retirada del epitelio ya desprendido. El epitelio sano no se desprende, es por eso que se debe actuar de forma agresiva y continuar con el desbridamiento hasta eliminar la totalidad del epitelio anómalo alrededor del margen de la herida ⁵.

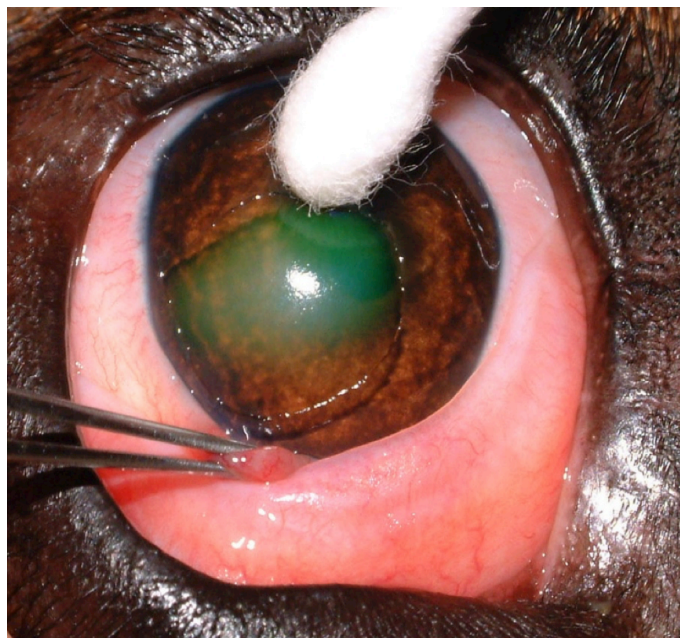


Figura 6. Desbridamiento epitelial simple con hisopo de algodón seco. (Servicio de Oftalmología del Hospital Veterinario de la Universidad de Zaragoza)

Este procedimiento facilita la cicatrización en el 63% de los casos ²¹. Por un lado, estimula la curación corneal removiendo el epitelio y la membrana basal anormales, así como los residuos de la superficie estromal. Por otro, da lugar a la proliferación del nuevo epitelio y promueve su adhesión. Existe la posibilidad de realizar el desbridamiento con hisopo de algodón impregnado en povidona yodada, con el objetivo de alterar el estroma favoreciendo nuevamente la adhesión epitelial ⁶.

- El **fresado/queratectomía superficial mediante Diamond Burr®** es un tipo de desbridamiento que se realiza mediante la aplicación de una fresa de diamante con movimiento rotacional sobre la zona afectada. Existen fresas de distintos tamaños (2,5 ó 3,5 mm), a elegir según el tamaño del paciente o de la úlcera. Previamente a su aplicación, se debe desbridar el área alrededor de la úlcera con un hisopo de algodón seco y estéril para elevar y remover el epitelio no adherido al estroma. Posteriormente, se debe preparar la superficie ocular con una solución de povidona yodada al 1:50. La fresa se pasa sobre la úlcera varias veces de forma circular para la eliminación del tejido epitelial no adherido. El tiempo de fresado se estima en unos 45-60 segundos por zona ²². Esta técnica se puede

realizar únicamente con la aplicación de anestésico tópico, y a veces puede ser necesaria la sedación del animal según el carácter del mismo. Permite un desbridamiento de forma segura y sin crear defectos en la membrana basal. Además, reduce significativamente la capa acelular hialina estromal que impide la correcta reepitelización de la úlcera indolente. Con el uso de esta técnica se han obtenido valores de eficacia del 92% tras 10-15 días de tratamiento ^{22, 23} (Figura 7). Actualmente es la técnica de elección por su eficacia, coste y facilidad de uso.



Figura 7. Fresado mediante Diamond Burr® (Servicio de Oftalmología del Hospital Veterinario de la Universidad de Zaragoza)

- La **queratotomía puntata** y/o **en rejilla** tienen como objetivo alterar la membrana basal y la zona hialina acelular del estroma proporcionando una superficie de estroma sana para favorecer la adherencia del epitelio ²¹. El mecanismo pretende aumentar la concentración extracelular de proteínas tales como colágeno IV, laminina y fibronectina. Para realizar la queratotomía puntata, primero se debe que aplicar anestésico tópico y desbridar el epitelio suelto, con las técnicas descritas anteriormente. Luego se hacen incisiones superficiales en forma de rejilla (queratotomía en rejilla) o puntiforme (queratotomía puntada) sobre la superficie de la membrana basal y estroma expuesto con la ayuda de una aguja hipodérmica de 25G. Para controlar la profundidad de la penetración de la aguja, la punta de ésta puede sujetarse con una pinza hemostática a la longitud deseada, aunque también existen agujas prefabricadas con una pequeña curva en el extremo que controlan la profundidad.

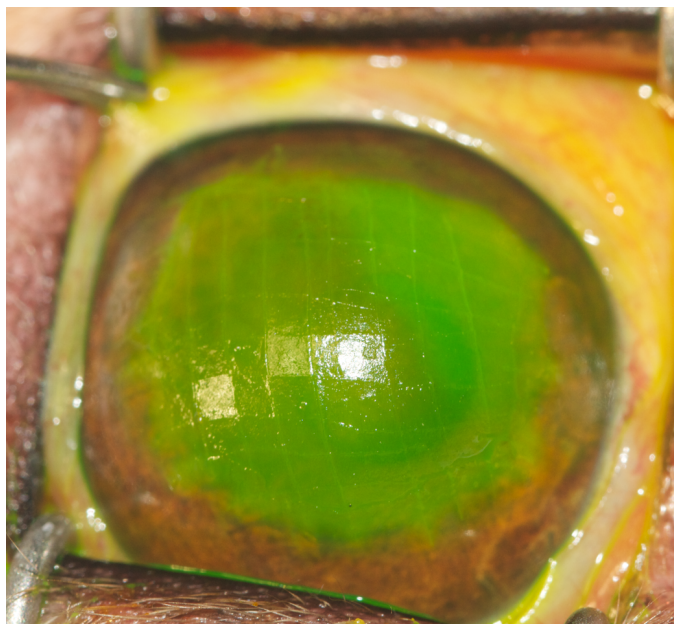


Figura 8. Queratotomía en rejilla. (Servicio de Oftalmología del Hospital Veterinario de la Universidad de Zaragoza)

En el caso de la queratotomía en rejilla las incisiones son lineales, se entrecruzan y extienden desde el epitelio sano hasta el defecto epitelial formando un patrón de rejilla. Se realizan a intervalos de 1-2 mm y se extienden 1-2 mm más allá del borde de la úlcera (Figura 8). Se han descrito tasas de éxito del 68% con el uso de la queratotomía puntata y del 87% usando queratotomía en rejilla ²⁴. El principal inconveniente de estas técnicas es que requieren cierta experiencia para evitar complicaciones, y las incisiones deben ser mínimas y prácticamente imperceptibles a simple vista para no generar una lesión excesiva que deje posteriormente una cicatriz que altere la visión, por lo que se recomienda utilizar medios de magnificación como microscopio o gafas lupa, y que el animal esté sedado o bajo anestesia general ²¹. En general, estas técnicas se reservan para casos no resueltos tras la realización de varios desbridamientos epiteliales simples o fresados mediante Diamond Burr®.

Todos estos tratamientos se pueden repetir a los 7-14 días, y el número de desbridamientos o queratotomías que se deben realizar para conseguir la cicatrización epitelial varía según la técnica y el paciente; sin embargo, parece ser menor con el fresado mediante Diamond Burr® que con la queratotomía en rejilla o puntata ²¹.

- La **queratectomía superficial** es otra técnica más invasiva y que requiere el uso de anestesia general y mayor experiencia en el campo de la microcirugía. La finalidad de la técnica es eliminar quirúrgicamente una capa que englobe el epitelio afectado y la capa superficial del estroma adyacente. Este procedimiento ha mostrado tasas de éxito del 100%

y un período de cicatrización relativamente corto ²¹. Aunque los resultados de la queratectomía superficial son muy buenos, no se recomienda como la primera opción debido a la necesidad de anestesia general y la reducción secundaria de la transparencia de la córnea. La queratectomía se puede combinar con el uso de **membranas biológicas** como alternativa para la reconstrucción del defecto creado en la superficie ocular. Entre los tratamientos de esta índole más utilizados encontramos el colgajo conjuntival y el recubrimiento o injerto de membrana amniótica ^{25, 26}. El colgajo conjuntival ejerce una función protectora a la vez que facilita un aporte sanguíneo para la correcta cicatrización. Se basa en la transposición de una delgada capa de tejido de la conjuntiva bulbar hacia la córnea cubriendo la lesión mediante su sutura a ésta. La membrana amniótica es la capa más profunda de la membrana fetal, en contacto directo con el feto, y se puede aplicar también sobre la superficie ocular como recubrimiento o como injerto suturada directamente a la lesión. Aporta factores de crecimiento, antiangiogénicos, citoquinas e inhibidores de las proteasas. Además, su membrana basal favorece la migración, la adhesión y la diferenciación de las células basales de la córnea. Otra de las ventajas de su uso es su posibilidad de almacenamiento en congelación, siendo un biomaterial alternativo cuando no hay suficiente conjuntiva bulbar o para conseguir menor opacidad corneal que la generada por el uso de ésta; sin embargo, su preservación es cara ⁷.

- La **cauterización térmica** altera la zona acelular hialina del estroma anterior para permitir la correcta reepitelización. Se utiliza un cauterizador térmico manual para realizar múltiples y pequeñas quemaduras superficiales en el área afectada. No obstante, con esta técnica se generan mayores cicatrices en comparación a la queratotomía puntata, en rejilla o queratectomía superficial, además de por supuesto con el resto de tipos de desbridamiento. Así mismo, es también necesaria experiencia en microcirugía y el uso de técnicas de magnificación, ya que ésta se realiza bajo anestesia general. Por estas razones, este tipo de tratamiento se reserva para los casos más difíciles y que no responden a las otras terapias, aunque actualmente no se utiliza ⁶.

VI.1.4.4.3. Técnicas de protección ocular

Además de los tratamientos médicos o quirúrgicos, se puede optar por el uso de técnicas de protección ocular. Entre ellas tenemos la tarsorrafia temporal, el colgajo de la membrana nictitante y la lentilla terapéutica, que tienen la función de proteger la córnea y eliminar la acción de los párpados sobre la cicatrización ^{21, 27}.

La tarsorrafia temporal consiste en la sutura a nivel del canto lateral de los bordes de los párpados superior e inferior. Por otro lado, el colgajo de la membrana nictitante se realiza fijando con 1 a 3 puntos la membrana nictitante al párpado superior o a la conjuntiva bulbar. El inconveniente de la tarsorrafia y del colgajo de la membrana nictitante es que no permiten visualizar la córnea parcial o totalmente, respectivamente, para valorar la evolución de la úlcera.

Las lentillas terapéuticas (sin corrección visual) están fabricadas con Polyxylon y su contenido es de un 75% de agua. Son fáciles de aplicar, ofrecen un riesgo mínimo para el ojo y están asociadas con una reducción del tiempo de curación, además de que permiten ver la evolución de la lesión. Así mismo, se ha observado que el tiempo de permanencia del blefaroespasma después del desbridamiento se reduce significativamente con el uso de éstas ^{27, 28}. Sin embargo, a pesar de que existen distintos tamaños para conseguir que se adapten mejor a la córnea de cada paciente, se pierden con facilidad, además de que son de elevado coste (Figura 9).



Figura 9. Lentilla terapéutica. (Servicio de Oftalmología del Hospital Veterinario de la Universidad de Zaragoza)

VI.2. Estudio retrospectivo de casos clínicos

Para la realización del presente estudio se han recogido datos de un total de 20 perros, obteniendo la cifra de 25 casos (ojos) diagnosticados de úlcera indolente. Los datos se encuentran recogidos en las tablas del **Anexo 1**.

De los casos estudiados, la distribución total en función del sexo fue de un 64% (n=16) de hembras y un 26% (n=9) de machos. El porcentaje de perros esterilizados fue de un 20%.

La edad de aparición varió entre los 2 a los 15 años, siendo la edad media de aparición de $9,16 \pm 3,44$ años. Entre las razas observadas predomina el Bulldog Francés con un 28% (n=7), seguido por Golden Retriever (n=3), Bóxer (n=3) y mestizos (n=3) con un 12% cada uno. El resto de razas afectadas son mostradas en el Gráfico 1.

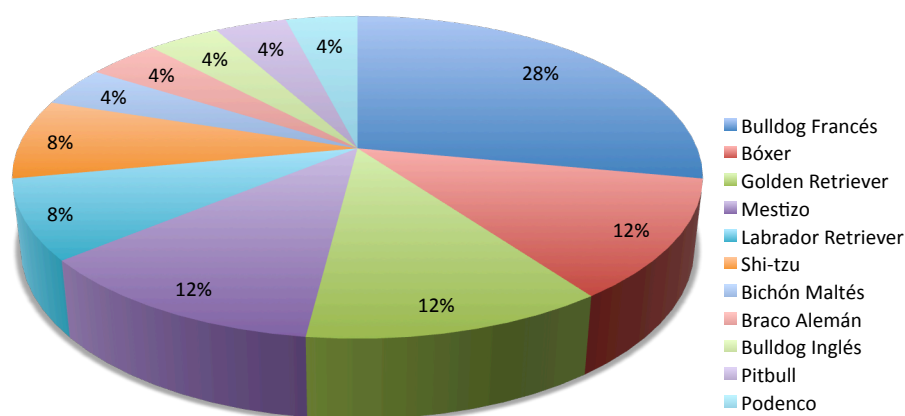


Gráfico 1. Distribución porcentual de razas afectadas.

La evolución de la úlcera antes de la llegada a la consulta fue de entre 0 y 90 días, con una media de $23,64 \pm 24,28$ días.

Durante la anamnesis se recogió que un 92% (n=23) de los casos recibieron tratamientos médicos o quirúrgicos previos sin éxito. Entre estos tratamientos los más utilizados fueron gentamicina en pomada (n=10; 15,2%), suero autólogo en colirio (n=9; 13,6%), tobramicina en colirio (n=6; 9,1%), carbómero en gel (n=6; 9,1%), triple antibiótico en colirio (n=6; 9,1%), ácido hialurónico en colirio (n=5; 7,6%), cianocobalamina en colirio (n=4; 6,1%), ciclopentolato en colirio (n=3; 4,5%), desbridamiento con hisopo de algodón (n=2; 3%), vitamina A en colirio (n=2; 3%), vitamina E en colirio (n=2; 3%), y por último acetato de prednisolona en colirio, ciprofloxacino en colirio, diclofenaco en colirio, firocoxib en

comprimidos, fresado corneal rotacional, lavados con manzanilla, oxitetraciclina en pomada, suero fisiológico en colirio y vitamina A en pomada (n=1; 1,5%).

La mayoría de los pacientes presentaron la patología de forma unilateral (n=21; 84%), sin embargo 2 animales la presentaron de forma bilateral (n=4; 16%). Por otro lado, se observó la aparición recurrente de la lesión después de un tiempo en el ojo contralateral (n=2; 8%) o en el ojo afectado anteriormente (n=1; 4%) en algunos pacientes. Así mismo, la patología se presentó con más frecuencia en el ojo derecho (n=15; 60%) que en el ojo izquierdo (n=10; 40%).

El 52,2% (n=13) de los casos estudiados presentaron una o más patologías oculares concomitantes, pudiendo ser éstas las causas de la aparición de la úlcera indolente y/o del retraso de la correcta reepitelización. Las más relevantes para el curso de la úlcera indolente fueron distiquiasis (n=5; 25%), queratoconjuntivitis seca (n=5; 25%), entropión (n=1; 5%), euriblefaron (n=1; 5%) y edema corneal severo difuso con bullas subepiteliales (n=1; 5%).

Los tratamientos utilizados tras su remisión y diagnóstico al HVUZ fueron clasificados como de tipo médico (Gráfica 2) y quirúrgico (Gráfica 3). Por otra parte, se analizó el uso adyuvante de otros métodos de protección ocular (Gráfica 4).

El tiempo medio de curación de la patología fue de $26,12 \pm 18,16$ días. Siendo el mínimo 2 y el máximo 90 días.

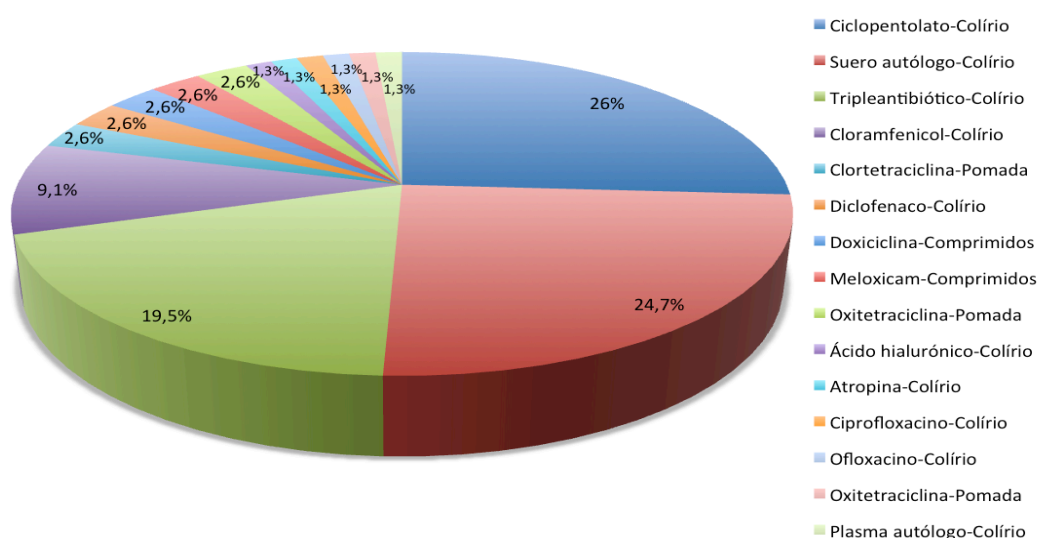


Gráfico 2. Tratamientos médicos

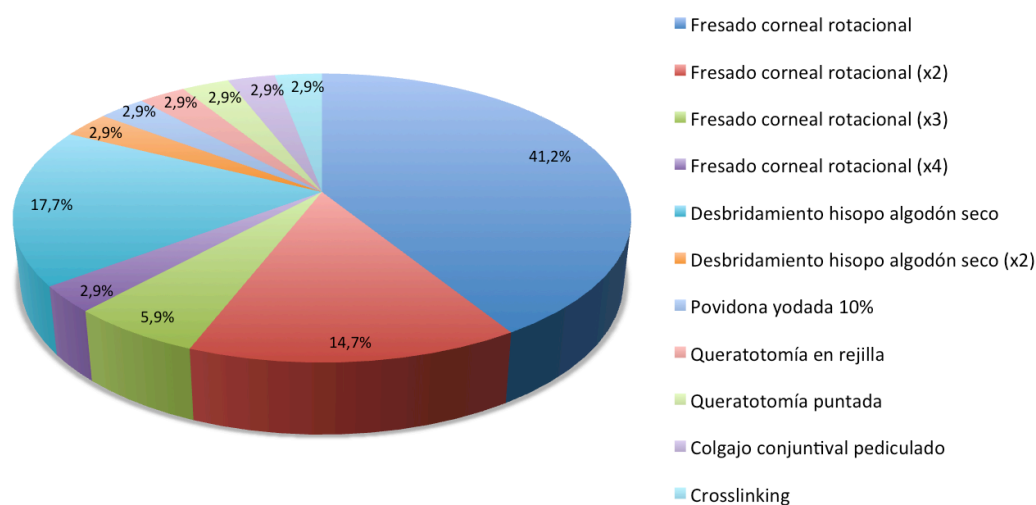


Gráfico 3. Tratamientos quirúrgicos

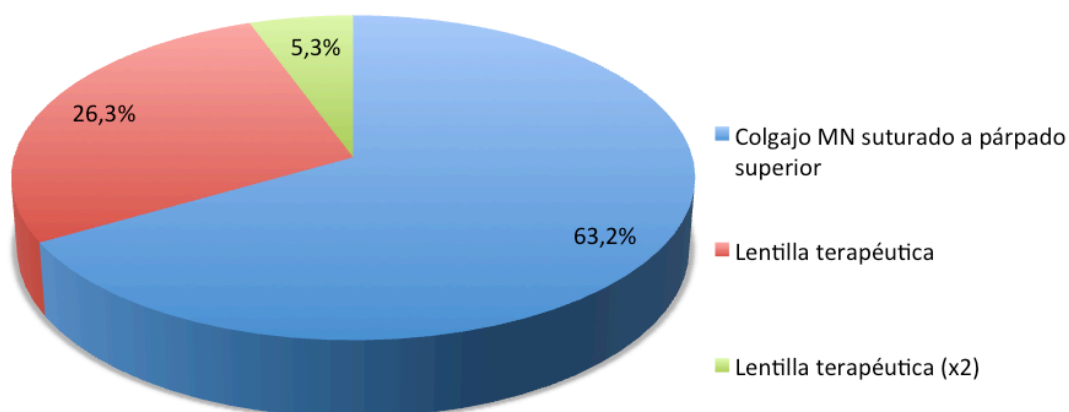


Gráfico 4. Métodos adyuvantes de protección ocular

VII. DISCUSIÓN

El objetivo del presente estudio retrospectivo de casos clínicos fue analizar las razas principalmente afectadas, valorar la predisposición por raza y edad, así como los tratamientos más frecuentemente utilizados para su resolución, entre otros.

Respecto a las razas afectadas en los casos tratados en el HVUZ, se ha observado una alta prevalencia de la patología en la raza Bulldog Francés (28%), raza que no es citada

frecuentemente en la literatura ^{7, 9, 10, 11}. Por lo que respecta a las demás razas más representadas en el estudio (Bóxer, Golden Retriever y Labrador Retriever) si que se ha visto coincidencia en su frecuencia de presentación. La edad de aparición varió entre 2 y 15 años, siendo la media entorno a los 9 años, coincidiendo con bibliografía consultada, donde se describe una mayor frecuencia de aparición en perros de mediana edad (7-9 años) ^{3, 6, 8, 9}. No se han encontrado datos bibliográficos en relación a la prevalencia según el sexo del animal, encontrando en nuestro estudio más porcentaje de hembras afectadas que de machos.

Como se ha indicado en la revisión bibliográfica, las úlceras indolentes puede aparecer espontáneamente o a consecuencia de ciertas patologías o circunstancias concomitantes ⁶. Respecto a este hecho, se ha podido observar en los datos obtenidos que el 52% de los casos presentaban patologías o circunstancias concomitantes a la úlcera indolente como distiquiasis, entropión o QCS, entre otras, siendo el restante 48% de los casos los clasificados como de aparición espontánea debido a la ausencia de otras causas asociadas. Así mismo, y al igual que se describe en la literatura, se ha observado que la mayoría de las úlceras fueron unilaterales, a excepción de dos animales en las que se presentó de forma bilateral ⁷. Por otro lado, la naturaleza recurrente de las úlceras indolentes descrita en la bibliografía ha sido observada en 3 casos en los que volvió a aparecer una vez resuelta ⁶.

Diferentes tipos de medicación fueron prescritos por otros veterinarios antes de su remisión al HVUZ, algunos de los cuales se mantuvieron, aunque otros fueron interrumpidos y sustituidos. En el HVUZ se utilizó, como base del tratamiento médico, la combinación tópica de lágrimas artificiales, antibiótico (triple antibiótico o cloramfenicol principalmente) y ciclopléjico (ciclopentolato mayoritariamente), sumado a los efectos beneficiosos del suero autólogo descritos en la bibliografía ¹⁷. Esta combinación es una de las más usadas en la literatura para el tratamiento médico coadyuvante de la úlcera indolente ⁷. Aunque estos son los tratamientos mas frecuentemente usados, cabe destacar que en un porcentaje significativo de casos se emplearon tetraciclinas tópicas en pomada, cuyo efecto se ha descrito en la literatura como favorecedor de la reepitelización en úlceras crónicas ¹⁹.

Los tratamientos quirúrgicos más utilizados fueron el fresado mediante Diamond Burr® y el desbridamiento epitelial simple con hisopo de algodón seco y estéril, por separado o en combinación con el uso del hisopo previamente en el caso del fresado. Se ha destacado la utilización del fresado en la mayoría de los casos, siendo necesaria la aplicación de una, dos

o más veces, en intervalos de 7 a 14 días hasta lograr la cicatrización. Esta situación es característica del tratamiento de las úlceras indolentes debido a la naturaleza refractaria que presentan, siendo el tratamiento más comúnmente utilizado y actualmente el de elección ^{6, 21, 22, 23}. Otros como la queratotomía en rejilla o puntata, fueron menos utilizados aunque también se referencian como tratamiento para este tipo de patología ^{21, 24}, reservándolos para casos en los que el fresado corneal es insuficiente. Dada la naturaleza descriptiva de este estudio, solo se ha podido observar que los tratamientos aplicados en el HVUZ son los que aparecen mayormente descritos en la revisión bibliográfica y la literatura actual publicada.

En relación a los métodos de protección ocular utilizados, se ha utilizado mayoritariamente el colgajo de la membrana nictitante al párpado superior. Por experiencia en los casos observados, aunque esta técnica requiere de sedación para su realización y es más agresiva que otras, a menudo muestra una mayor eficacia. Respecto al uso de lentillas protectoras, y a diferencia del uso del colgajo de la membrana nictitante, ha sido descrita su eficacia en este tipo de patología ^{27, 28}; sin embargo su elevado coste y la posible pérdida dado que se pueden caer con facilidad, hace que no se utilicen en muchas ocasiones. De hecho, en uno de los casos tuvo que ponerse otra lentilla a causa de la pérdida de la primera.

VIII. CONCLUSIONES

El análisis de la información obtenida a partir de esta revisión bibliográfica nos permite extraer las siguientes conclusiones:

- 1- La úlcera indolente puede afectar a perros de todas las razas y principalmente de mediana y avanzada edad, siendo más predispuestas razas como el Bóxer, Caniche, Golden Retriever, Labrador Retriever y Bulldog Francés.
- 2- Existen cambios morfológicos que impiden la cicatrización: la presencia de una capa epitelial y una membrana basal defectuosa, la existencia de una membrana acelular hialina, niveles de proteólisis elevados en la zona de la lesión y una débil expresión de las “heat-shock proteins”.
- 3- Las úlceras indolentes aparecen espontáneamente, sin embargo parece que patologías oculares concomitantes pueden inducir las e impedir su correcta curación.
- 4- El curso prolongado de la lesión, la presencia de los signos clínicos asociados y el patrón de tinción característico, son claves para su diagnóstico.

- 5- Antes de implantar un tratamiento se debe eliminar cualquier causa que pueda estar impidiendo la correcta cicatrización.
- 6- La existencia de los múltiples tratamientos descritos sumado a la naturaleza refractaria de las úlceras indolentes, indica que no hay un único tratamiento eficaz.
- 7- Los resultados del análisis bioestadístico descriptivo del presente estudio retrospectivo concuerdan con los datos recogidos en la revisión bibliográfica.
- 8- El uso de una terapia tópica que combine antibiótico de amplio espectro, ciclopléjico y suero autólogo, junto al desbridamiento con hisopo de algodón estéril y el fresado mediante Diamond Burr® son actualmente el tratamiento de elección, siendo un protocolo que permite la resolución de esta patología en la mayoría de los casos.

IX. CONCLUSIONS

The analysis of the information obtained from this review allows extracting the following conclusions:

1. Indolent ulcer can affect all breeds of dogs and mainly in middle and advanced age, being more predisposed breeds like Boxer, Poodle, Golden Retriever, Labrador Retriever and French Bulldog.
2. There are morphological changes that prevent from scarring: the presence of a defective epithelial layer and basement membrane, the existence of an acellular hyaline membrane, high levels of proteolysis in the injury area and weak expression of the heat-shock proteins.
3. Indolent ulcers appear spontaneously, however it seems that concomitant ocular pathologies, mainly ocular, can induce them and prevent from their proper healing.
4. The prolonged course of injury, the presence of clinical associated signs and the characteristic staining, are key to the diagnosis.
5. Before implementing a treatment, we should eliminate any cause that can be preventing from proper healing.
6. The existence of the multiple treatments described in addition to refractory nature of indolent ulcers suggests that there is not just one effective treatment.
7. Descriptive biostatistical analysis results of this retrospective study are consistent with data gathered in the review.
8. The use of topical therapy combining broad-spectrum antibiotic, cycloplegic and autologous serum, joined to the epithelial debridement with dry sterile cotton swab

and Diamond Burr® debridement are currently the treatment of choice, being a protocol that allows the resolution of this pathology in most cases.

X. VALORACIÓN PERSONAL

La realización de este trabajo me ha permitido aprender en muchos aspectos. En primer lugar, me ha dado la oportunidad de profundizar en el campo de la oftalmología, una especialidad que despierta especial interés en mí. Además he podido ampliar mis conocimientos sobre una patología cada día más frecuente en la clínica. En segundo lugar, he aprendido como se debe escribir un texto de carácter científico y la forma en que se debe realizar la búsqueda de la información científica y académica, de un tema en el que la información se actualiza con el paso del tiempo, refutando estudios previos. Del mismo modo, la ausencia de artículos científicos en castellano hace de la comprensión del inglés algo fundamental, demostrando así el dominio de una lengua que a día de hoy es totalmente necesaria para mantenerse actualizado en el ámbito laboral y científico.

XI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gilger BC. Canine corneal thickness measured by ultrasonic pachymetry. *American J Vet Res* 1991; 52(10): 1570-1572.
2. Samuelson DA. *Ophthalmic anatomy*. En: Gelatt KN, editor. *Veterinary Ophthalmology*, 4ª ed. Oxford: Wiley Blackwell; 2007. p. 39-170.
3. Turner SM. *Córnea*. En: Nind K, editor. *Oftalmología de pequeños animales*. Barcelona: Elsevier España S.L; 2010. p. 121-124.
4. Wilson SE, Mohan RR, Ambrósio RJ, Hong J, Lee J. The corneal wound healing response: Cytokine-mediated interaction of the epithelium, stroma, and inflammatory cells. *Prog Retin Eye Res* 2001; 20(5): 625-637.
5. Ledbetter EC, Gilger BC. *Diseases and surgery of the canine cornea and sclera*. En: Gelatt KN, editor. *Veterinary Ophthalmology*, 4ª ed. Oxford: Wiley Blackwell; 2007. p. 987-992.
6. Moore PA. Diagnosis and management of chronic corneal epithelial defects (indolent corneal ulcerations). *Clin Tech Small Anim* 2003; 18(3): 168-177.
7. Delgado-García LM, Linares-Villalba S, Luiz Laus J. Defecto espontáneo crónico del epitelio corneal en caninos: Patofisiología y terapéutica. *Vet Zootec* 2010; 4(1): 63-82.

8. Maggs DJ. *Córnea y esclera*. Slatter's fundamentals of veterinary ophthalmology 4ª ed. Barcelona: Elsevier 2008. p. 175-202.
9. Bentley E, Abrams GA, Covitz D, Cook CS, Fischer CA, Hacker D. Morphology and immunohistochemistry of spontaneous chronic corneal epithelial defects (SCCED) in dogs. *Inv Opth Vis Sci* 2001; 42(10): 2262-2269.
10. Murphy C, Marfurt CF, McDermott A, Bentley E, Abrams, GA, Reid TW. Spontaneous chronic corneal epithelial defects (SCCED) in dogs: Clinical features, innervation, and effect of topical SP, with or without IGF-1. *Inv Opth Vis Sci* 2001; 42(10): 2252-2261.
11. Ledbetter EC, Munger RJ, Ring RD. 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. *Vet Ophthalmol* 2006; 9(2): 77-87.
12. Willeford KO, Miller WW, Abrams KL, Vaughn BM. Modulation of proteolytic activity associated with persistent corneal ulcers in dogs. *Vet Ophthalmol* 1998; 1(1): 5-8.
13. Bentley E, Campbell S, Woo HM, Murphy CJ. The effect of chronic corneal epithelial debridement on epithelial and stromal morphology in dogs. *Inv Opth Vis Sci* 2002; 43(7): 2136-2142.
14. Peterson CWM, Carter RT, Bentley E, Murphy CJ, Chandler HL. Heat-shock protein expression in canine corneal wound healing. *Vet Ophthalmol* 2016; 19(3): 1-5.
15. Miller W. Use of polysulfated glycosaminoglycans in treatment of persistent corneal erosions in dogs: A pilot clinical study. *Vet Med* 1996; 91: 916-922.
16. Morgan RV, Abrams KL. A comparison of six different therapies for persistent corneal erosions in dogs and cats. *Vet Comp Ophthalmol* 1994; 4(1): 38-43.
17. Nishida T, Nakagawa S, Awata T. Fibronectin promotes epithelial migration of cultured rabbit corneal in situ. *J Cell Biol* 1983; 97(5): 1653-1657.
18. Kirschner SE, Brazzell RK, Stern, ME. The use of topical administration of epidermal growth factor for treatment of nonhealing corneal erosions in dogs. *J Am Anim Hosp Assoc* 1991; 27: 449-452.
19. Chandler HL, Gemensky-Metzler AJ, Bras ID, Robbin-Webb TE, Saville WJ, Colitz CM. In vivo effects of adjunctive tetracycline treatment on refractory corneal ulcers in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 2010; 237(4): 378-386.
20. Bromberg NM. Cyanoacrylate tissue adhesive for treatment of refractory corneal ulceration. *Vet Ophthalmol* 2002; 5(1): 55-60.
21. Peña MT, Leiva M. Claves clínicas para el diagnóstico y tratamiento de las úlceras corneales en el perro. *Clin Vet Peq Anim* 2012; 32(1): 15-26.

22. Dawson C, Naranjo C, Sanchez-Maldonado B, Fricker GV, Linn-Pearl RN, Escanilla N. Immediate effects of diamond burr debridement in patients with spontaneous chronic corneal epithelial defects, light and electron microscopic evaluation. *Vet Ophthalmol* 2015. In press. doi:10.1111/vop. 12337
23. Gosling AA, Labelle AL, Carrie BB. 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(2): 83-88.
24. Bentley E. Spontaneous chronic corneal epithelial defects in dogs: A review. *J Am Anim Hosp Assoc* 2005; 41(3): 158-165.
25. Ollivier FJ, Kallberg ME, Plummer CE, Barrier KP, O'Reilly S, Taylor DP. Amniotic membrane transplantation for corneal surface reconstruction after excision of corneolimbic squamous cell carcinomas in nine horses. *Vet Ophthalmol* 2006; 9(6): 404-413.
26. Nagayasu A, Hosaka Y, Yamasaki A, Tsuzuki K, Ueda H, Honda T. A preliminary study of direct application of atelocollagen into a wound lesion in the dog cornea. *Curr Eye Res* 2008; 33(9): 727-735.
27. Grininger P, Verburuggen AMJ, Kraijer-Huwer IMG, Djajadiningrat-Laanen SC, Teske E, Boevé MH. Use of bandage contact lenses for treatment of spontaneous chronic corneal epithelial defects in dogs. *J Small Anim Pract* 2015; 56(7): 446-449.
28. Wooff PJ, Norman JC. Effect of corneal contact lens wear on healing time and comfort post LGK for treatment of SCCEDs in boxers. *Vet Ophthalmol* 2015; 18(5): 1-7

Úlceras corneales indolentes en la especie canina.
Revisión de la casuística durante un año en el Hospital Veterinario
de la Universidad de Zaragoza.

XII. ANEXO 1

Nº	SEXO	EDAD	RAZA	PATOLOGÍAS SISTÉMICAS	OJO	TIEMPO HASTA LA REMISIÓN AL HOSPITAL	TRATAMIENTO PREVIO	ALTERACIONES NEUROOFTALMOLÓGICAS	SIGNOS CLÍNICOS	DIAGNÓSTICO	TRATAMIENTO MÉDICO	TRATAMIENTO QUIRÚRGICO	TIEMPO DE CURACIÓN
1	He	12a	Bóxer	Tumores cutáneos Tumor mamario	OD	30 días	Gentamicina-Pomada	Reflejo de deslumbramiento: ausente Reflejo corneal: ausente	Secreción mucopurulenta Hiperemia	Distiquiasis QCS	Cloranfenicol-Colirio Ciclopentolato-Colirio Suero autólogo-Colirio	Desbridamiento hisopo algodón seco Fresado corneal rotacional	14 días
2	He	12a	Bóxer	Tumores cutáneos Tumor mamario	OS	30 días	Gentamicina-Pomada	Reflejo corneal: ausente	Hiperemia	Distiquiasis	Cloranfenicol-Colirio Ciclopentolato-Colirio Suero autólogo-Colirio	Desbridamiento hisopo algodón seco Fresado corneal rotacional Colgajo MN suturado a párpado superior	40 días
3	He	13a	Labrador Retriever		OS	30 días	Tripleantibiótico-Colirio Ciclopentolato-Colirio Tobramicina-Colirio Ácido hialurónico-Colirio Suero autólogo-Colirio				Tripleantibiótico-Colirio Suero autólogo-Colirio	Fresado corneal rotacional (x2) Colgajo MN suturado a párpado superior	26 días
4	He	13a	Labrador Retriever		OS	0 días	Tripleantibiótico-Colirio Ciclopentolato-Colirio Tobramicina-Colirio Ácido hialurónico-Colirio Suero autólogo-Colirio				Tripleantibiótico-Colirio Ciclopentolato-Colirio Ácido hialurónico-Colirio	Fresado corneal rotacional Lentilla terapéutica	24 días
5	Me	13a	Bichón Maltés	Atopia cutánea Atopia ambiental	OS	10 días	Gentamicina-Pomada Diclofenaco-Colirio	Reflejo fotomotor pupilar directo: ausente Reflejo fotomotor pupilar indirecto: ausente	Neovascularización Midriasis	QCS Queratitis pigmentaria Atrofia del iris Esclerosis del cristalino	Cloranfenicol-Colirio Ciclopentolato-Colirio Suero autólogo-Colirio		41 días
6	Me	7a	Bulldog Francés	Prostatomegalia Úlcera duodenal Discoespondilosis vértebras torácicas Calcificación canal L1-L3	OD	0 días	Carbómero-Gel				Cloranfenicol-Colirio Ciclopentolato-Colirio Diclofenaco-Colirio	Desbridamiento hisopo algodón seco (x2) Fresado corneal rotacional	47 días
7	Me	7a	Bulldog Francés	Prostatomegalia Úlcera duodenal Discoespondilosis vértebras torácicas Calcificación canal L1-L3	OS	0 días	Carbómero-Gel		Edema corneal Neovascularización		Cloranfenicol-Colirio Ciclopentolato-Colirio Suero autólogo-Colirio	Fresado corneal rotacional	9 días
8	Hc	7a	Bulldog Francés	Atopia cutánea	OD	7 días	Gentamicina-Pomada		Edema corneal Neovascularización		Tripleantibiótico-Colirio Suero autólogo-Colirio Atropina-Colirio	Fresado corneal rotacional Colgajo MN suturado a párpado superior	14 días

Úlceras corneales indolentes en la especie canina.
Revisión de la casuística durante un año en el Hospital Veterinario
de la Universidad de Zaragoza.

9	He	7a	Bulldog Inglés		OD	0 días						Distiquiasis	Blefaroespasmos			Tripleantibiótico-Colirio Ciclopentolato-Colirio Suero autólogo-Colirio	Fresado corneal rotacional	9 días
10	Hc	15a	Mestizo	Piometra	OD	60 días	Gentamicina-Pomada	Respuesta de amenaza: ausente Reflejo de deslumbramiento: ausente	Edema corneal Neovascularización	Queratopatía bullosa	Cloranfenicol-Colirio Ciclopentolato-Colirio Plasma autólogo-Colirio Tripleantibiótico-Colirio Suero autólogo-Colirio	Desbridamiento hisopo algodón + povidona yodada 10% (x2) Fresado corneal rotacional (x4) Lentilla terapéutica (x2) Crosslinking	48 días					
11	He	13a	Golden Retriever	Neoplasia mamaria	OD	30 días	Gentamicina-Pomada Cianocobalamina-Colirio Carbómero-Gel Suero autólogo-Colirio Desbridamiento con hisopo algodón seco			Esclerosis del cristalino	Cloranfenicol-Colirio Ciclopentolato-Colirio Suero autólogo-Colirio	Fresado corneal rotacional Lentilla terapéutica	5 días					
12	He	12a	Shi-tzu	Litiasis vesical	OD	45 días	Tripleantibiótico-Colirio Atropina-Colirio Suero autólogo-Colirio	Prueba de seguimiento de objetos: ausente	Hiperemia Edema corneal Neovascularización		Tripleantibiótico-Colirio Ciclopentolato-Colirio Suero autólogo-Colirio	Fresado corneal rotacional Colgajo MN suturado a párpado superior	23 días					
13	He	12a	Shi-tzu	Litiasis vesical	OS	45 días	Tripleantibiótico-Colirio Atropina-Colirio Suero autólogo-Colirio		Hiperemia Edema corneal Neovascularización		Tripleantibiótico-Colirio Ciclopentolato-Colirio Suero autólogo-Colirio	Fresado corneal rotacional Lentilla terapéutica	23 días					
14	Me	11a	Golden Retriever		OD	45 días	Cianocobalamina-Colirio Ciprofloxacino-Colirio Carbómero-Gel				Tripleantibiótico-Colirio Ciclopentolato-Colirio Suero autólogo-Colirio	Fresado corneal rotacional (x2) Queratotomía en rejilla Lentilla terapéutica Colgajo MN suturado a párpado superior	38 días					
15	He	3a	Mestizo		OD	1 día	Manzanilla				Ciclopentolato-Colirio Doxiciclina-Comprimidos Suero autólogo-Colirio Meloxicam-Comprimidos Clortetraciclina-Colirio	Fresado corneal rotacional Colgajo MN suturado a párpado superior Colgajo conjuntival pediculado	70 días					
16	He	9a	Bulldog Francés	Síndrome braquicefálico	OD	0 días	Tripleantibiótico-Colirio Tobramicina-Colirio Ácido hialurónico-Colirio		Edema corneal Neovascularización	Distiquiasis	Tripleantibiótico-Colirio Ciclopentolato-Colirio Suero autólogo-Colirio Clortetraciclina-Colirio	Fresado corneal rotacional Colgajo MN suturado a párpado superior	14 días					
17	Mc	2a	Mestizo		OD	15 días	Gentamicina-Pomada		Blefaroespasmos Epífora Edema corneal Neovascularización			Fresado corneal rotacional Queratotomía puntada Colgajo MN suturado a párpado superior	12 días					

Úlceras corneales indolentes en la especie canina.
Revisión de la casuística durante un año en el Hospital Veterinario
de la Universidad de Zaragoza.

18	Hc	6a	Braco Alemán				OS	5 días	Gentamicina-Pomada Ciclopentolato-Colirio Suero autólogo-Colirio		Hiperemia	QCS	Tripleantibiótico-Colirio Ácido hialurónico-Colirio		2 días
19	He	12a	Golden Retriever				OS	7 días	Suero autólogo-Colirio Carbómero-Gel		Secreción mucopurulenta Hiperemia Neovascularización	Queratitis pigmentaria	Tripleantibiótico-Colirio Ciclopentolato-Colirio Suero autólogo-Colirio	Fresado corneal rotacional	14 días
20	He	8a	Bulldog Francés				OS	21 días	Gentamicina-Pomada Tobramicina-Colirio Firocoxib-Comprimidos Cianocobalamina-Colirio Suero autólogo-Colirio				Tripleantibiótico-Colirio Ciclopentolato-Colirio Suero autólogo-Colirio Ciprofloxacino-Colirio Oxitetraciclina-Pomada Meloxicam-Comprimidos Doxiciclina-Comprimidos Diclofenaco-Colirio	Desbridamiento hisopo algodón seco Fresado corneal rotacional (x3) Colgajo MN suturado a párpado superior	64 días
21	He	8a	Bulldog Francés				OD	15 días	Gentamicina-Pomada Oxitetraciclina-Colirio			QCS Quiste dermoide	Tripleantibiótico-Colirio Ciclopentolato-Colirio Ácido hialurónico-Colirio Suero autólogo-Colirio Oxitetraciclina-Pomada	Fresado corneal rotacional (x3) Colgajo MN suturado a párpado superior	36 días
22	Mc	6a	Podenco				OD	0 días	Suero fisiológico-Colirio Acetato de prednisolona-Colirio Carbómero-Gel		Secreción mucopurulenta Blefaroespasmo Fotofobia Hiperemia	Blefaritis QCS	Tripleantibiótico-Colirio Ciclopentolato-Colirio Hialuronato sódico-Colirio Suero autólogo-Colirio	Fresado corneal rotacional (x3) Colgajo MN suturado a párpado superior	21 días
23	Me	7a	Pitbull		Otitis alérgica		OD	60 días	Tobramicina-Colirio Ácido hialurónico, Vitamina A, Vitamina E-Colirio Cianocobalamina-Colirio		Hiperemia		Oftofacina-Colirio Hialuronato sódico-Colirio		23 días
24	Me	8a	Bóxer				OS	45 días	Desbridamiento con hisopo algodón seco Fresado corneal rotacional		Hiperemia	Euribéfaron Esclerosis del cristalino	Oxitetraciclina-Pomada Ciclopentolato-Colirio Suero autólogo-Colirio	Desbridamiento hisopo algodón seco Fresado corneal rotacional	4 días
25	Me	6a	Bulldog Francés				OD	90 días	Tripleantibiótico-Colirio Tobramicina-Colirio Ácido hialurónico, Vitamina A, Vitamina E-Colirio Vitamina A-Pomada Suero autólogo-Colirio		Hiperemia	Distiquiasis Entrópron	Tripleantibiótico-Colirio Ciclopentolato-Colirio Suero autólogo-Colirio	Desbridamiento hisopo algodón seco Fresado corneal rotacional (x2) Lente terapéutica Colgajo MN suturado a párpado superior	32 días