



Facultad de Veterinaria
Universidad Zaragoza



Trabajo Fin de

Autor/es

Director/es

Facultad de Veterinaria

ÍNDICE

1. RESUMEN / ABSTRACT	1
2. INTRODUCCIÓN	2
3. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS	3
4. METODOLOGÍA	3
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	4
5.1. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	4
5.1.1. <i>Úlceras corneales simples</i>	5
5.1.1.1. <i>Úlceras corneales superficiales</i>	5
5.1.2. <i>Úlceras corneales complicadas</i>	6
5.1.2.1. <i>Indolentes</i>	6
5.1.2.2. <i>Víricas</i>	8
5.1.2.3. <i>Bacterianas</i>	9
5.1.2.4. <i>Fúngicas</i>	12
5.1.3. <i>Otros diagnósticos diferenciales</i>	17
5.1.3.1. <i>Laceraciones corneales por traumatismo</i>	17
5.2. EXPOSICIÓN Y DISCUSIÓN DE CASOS CLÍNICOS	18
5.2.1. <i>Caso 1: Úlcera indolente</i>	18
5.2.2. <i>Caso 2: Úlcera herpética</i>	20
5.2.3. <i>Caso 3: Úlcera melting</i>	21
5.2.4. <i>Caso 4: Úlcera fúngica</i>	23
5.2.5. <i>Caso 5: Perforación corneal y prolapso de iris</i>	24
6. CONCLUSIONES / CONCLUSIONS	26
7. VALORACIÓN PERSONAL	27
8. BIBLIOGRAFÍA	27
ANEXO I: FIGURAS DE LA REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	31
ANEXO II: FIGURAS DE LOS CASOS CLÍNICOS	32

1. RESUMEN

Las úlceras corneales son una de las patologías oculares más frecuentes en equinos y pueden llegar a provocar pérdida de visión y otras complicaciones graves, por lo que es fundamental llevar a cabo un diagnóstico rápido y un tratamiento adecuado.

El objetivo del presente trabajo ha sido profundizar en el conocimiento personal de los distintos tipos de úlceras corneales que esta especie puede presentar, así como su diagnóstico, tratamiento y pronóstico. Para ello se ha llevado a cabo una búsqueda de información en los principales libros de texto, bases de datos biomédicas y resúmenes de congresos internacionales. Así mismo, se ha realizado una exposición y discusión de un caso clínico representativo de cada tipo de úlcera complicada, atendidos por los Servicios de Cirugía y Medicina Equina y de Oftalmología del Hospital Veterinario de la Universidad de Zaragoza (HVUZ).

Las úlceras corneales pueden clasificarse como *simples* o *complicadas* dependiendo de su tiempo de curación y de la profundidad de la lesión. Además, las úlceras complicadas pueden presentar infección por diferentes microorganismos como virus, bacterias y hongos. El pronóstico podrá depender de factores adicionales como el económico, la idiosincrasia del individuo, el comportamiento o la disponibilidad de medios y conocimientos.

En conclusión, resolver una úlcera corneal requiere de un conocimiento teórico sobre Oftalmología Veterinaria en general, y sobre esta patología en particular. Sin embargo, la experiencia práctica obtenida gracias a la atención de diversos casos clínicos es necesaria para aportarnos una visión más próxima a la realidad, enseñarnos a improvisar y resolver los obstáculos encontrados.

ABSTRACT

Corneal ulcers are one of the most common ocular diseases in horses and that can cause vision loss and other serious complications requiring early clinical diagnosis and appropriate therapy.

The purpose of this review is to increase my personal knowledge across the different types of corneal ulcers in horses, and put the focus on aspects related to diagnosis, treatment and prognosis. To this end, a documentary research has been made in main textbooks, biomedical databases and international congress proceedings. Likewise, a clinical case report presentation and discussion of each type of complicated corneal ulcer treated in the Services of

Ophthalmology and Equine Surgery and Medicine of the Veterinary Teaching Hospital of the University of Zaragoza is set out below.

Corneal ulcers can be classified as *simple* or *complicated* depending on its healing time and lesion depth. In addition, complicated corneal ulcers may develop infection due to different microorganisms including viruses, bacteria and fungi. Prognosis could depend on additional factors such as economic, individual idiosyncrasy, behavior or available means and knowledge.

In conclusion, the overcome of a corneal ulcer requires of theoretical knowledge in Veterinary Ophthalmology generally, and about this pathology in particular. Nevertheless, the practice obtained thanks to different patient care is useful to approach to reality, learning to improvise and overcome obstacles.

2. INTRODUCCIÓN

La córnea es la parte anterior de la túnica externa fibrosa del ojo y, a diferencia de la parte posterior denominada esclera, es transparente y su función principal es refractiva, así como de barrera física entre el interior del globo ocular y el ambiente. El grosor normal de la córnea equina es de 1 a 1,5 mm en el centro y 0,8 mm en la periferia (Brooks, 2002). Histológicamente, está formada por cuatro capas: epitelio superficial pluriestratificado y su membrana basal, estroma constituido principalmente por fibras de colágeno, membrana de Descemet y endotelio (Fig. 1.1). Tanto el epitelio como el endotelio tienen propiedades hidrófobas, lo que mantiene el estroma, que es hidrofílico, en un estado relativamente deshidratado o de deturgescencia. Esta característica, unida a la ausencia de vasos sanguíneos y linfáticos, melanina y queratinización, permite que la córnea sea una estructura transparente en condiciones fisiológicas (Maggs *et al.*, 2009). El epitelio y el estroma anterior se encuentran ricamente inervados, al contrario que la parte media y posterior de la córnea. La nutrición y eliminación de metabolitos se realiza a través del humor acuoso, la película lagrimal precorneal y los capilares del limbo escleral y la conjuntiva.

Una úlcera corneal es un defecto en cualquiera de las capas de dicha estructura. Puede afectar al epitelio (denominándose erosión en caso hacerlo únicamente a alguna de sus capas), al estroma o llegar a la perforación si daña a las cuatro capas y la totalidad del espesor. Clínicamente, el animal presenta signos de dolor ocular (lagrimeo, blefarospasmo, fotofobia, hiperemia conjuntival, rascado del ojo y la cara, y protusión de la membrana nictitante), edema corneal y neovascularización en grado variable. El diagnóstico se realiza mediante biomicroscopía y lámpara de hendidura con tinción con fluoresceína, un colorante vital

hidrofílico que se adhiere al estroma corneal cuando existe daño completo del epitelio, pero no lo hace a la membrana de Descemet ni al endotelio ya que son hidrófobos. Además, la toma de muestras para citología y cultivo bacteriológico y fúngico son imprescindibles para la instauración de un tratamiento adecuado. Las posibles secuelas incluyen ruptura del globo ocular, *phthisis bulbi* o degeneración del globo ocular y ceguera (Brooks, 2002).

3. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

El caballo ha tenido una gran importancia social y económica a lo largo de la historia como animal de trabajo, quedando después desplazado debido a los avances tecnológicos, principalmente en los países desarrollados, y dando paso a su uso como animal de deporte o recreativo.

La ulceración corneal o queratitis ulcerativa es una razón frecuente de consulta veterinaria en la clínica equina, ya que implica dolor ocular y defectos en la visión. En un estudio realizado en Japón se determinó que el 90,5% de los problemas corneales reportados en caballos purasangre eran queratitis ulcerativas, suponiendo el 54,9% del total de problemas oculares (Wada *et al.*, 2010). Un correcto y rápido diagnóstico y tratamiento es fundamental para evitar complicaciones graves que pueden llevar a la pérdida de visión, influyendo negativamente en su rendimiento deportivo y, por tanto, pudiendo causar pérdidas económicas debido a la relevancia de las actividades ecuestres en nuestra sociedad.

El objetivo de este trabajo es recopilar la bibliografía más relevante sobre esta enfermedad para profundizar en el conocimiento personal de la misma, así como exponer y discutir un caso clínico representativo de cada tipo de queratitis ulcerativa complicada para mostrar las aplicaciones prácticas del tema, facilitándome el abordaje de esta patología en un futuro como veterinaria clínica.

4. METODOLOGÍA

La metodología llevada a cabo para la realización del presente trabajo consistió en la búsqueda de información en los principales libros de texto y bases de datos biomédicas (*Pubmed* y *ScienceDirect*), así como en resúmenes de congresos internacionales relacionados con la Medicina y Cirugía Equina y la Oftalmología Veterinaria. Las palabras clave utilizadas para dicha búsqueda fueron: *corneal*, *ulcer*, *equine*, *horse*, *keratitis*, *ulcerative* y *ophthalmology*. Se tuvieron en cuenta principalmente los artículos de revisión bibliográfica y no se incluyeron los

que describían un número pequeño de casos. Se utilizó *Refworks* como gestor de referencias bibliográficas.

Además, se realizó una exposición y discusión de un caso clínico representativo de cada tipo de úlcera complicada atendidos por el Servicio de Cirugía y Medicina Equina y el Servicio de Oftalmología del Hospital Veterinario de la Universidad de Zaragoza (HVUZ).

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Las úlceras corneales son patologías corneales adquiridas que pueden clasificarse, tras la exploración clínica, según diferentes criterios como su evolución, etiología, profundidad o gravedad. Con el fin de establecer un tratamiento y valorar el pronóstico, las úlceras se pueden clasificar como *simples* o *complicadas* (Peña *et al.*, 2012). En general, una úlcera epitelial simple se resuelve en 7 días (0,6 mm/día), mientras que las complicadas, en las que a menudo se ve afectado el estroma en mayor o menor profundidad y extensión, suelen tardar más de 7 días (Maggs *et al.*, 2009).

Actualmente, la clasificación más utilizada es la descrita a continuación. Las úlceras simples comprenden las úlceras epiteliales y estromales anteriores, y se caracterizan por tener una causa conocida además de ausencia de infección, infiltrado celular y cuerpos extraños. Se consideran úlceras corneales complicadas aquellas que presentan infección, infiltrado celular, alteración en los mecanismos de cicatrización, son de causa desconocida o persistente o afectan al menos a la mitad del espesor corneal, e incluyen las úlceras indolentes, úlceras infectadas, úlceras estromales profundas, úlceras *melting*, descemetocel y úlceras perforadas (Peña *et al.*, 2012).

Clínicamente, las ulceraciones simples cursan con dolor ocular (debido a que el epitelio superficial está ricamente inervado por la rama oftálmica del nervio trigémino), edema focal y superficial y mínima uveítis anterior refleja; mientras que en las complicadas, además de dolor ocular se puede observar bordes necróticos, edema profundo y generalizado y uveítis anterior refleja que puede manifestarse como miosis, turbidez del humor acuoso, neovascularización, hipotonía, hipopion, coágulos de fibrina, hifema, etc. (Stades *et al.*, 2007).

El tratamiento tópico básico de cualquier úlcera simple debe incluir un ciclopléjico (atropina, ciplopentolato o tropicamida) para controlar el dolor producido por el espasmo de los cuerpos ciliares y la uveítis refleja, y un antibiótico para eliminar o prevenir la infección

(neomicina/polimixina B/gramicidina, oxi o clortetraciclina y/o eritromicina). Así mismo, es fundamental evitar la autoagresión con el uso de máscaras protectoras.

Para la administración tópica del tratamiento es de gran utilidad la colocación de un catéter subpalpebral, ya que asegura que la medicación se deposita sobre la superficie ocular y evita molestias constantes al caballo que pueden provocar dificultades en su manejo, así como la manipulación continua del órgano. Sin embargo, tiene algunas desventajas como el desplazamiento del tubo si éste no se sujeta correctamente, infección o irritación del párpado y la formación de úlceras corneales por el roce con el epitelio (Severin, 1998).

A continuación, se desarrollará en profundidad cada tipo de queratitis ulcerativa atendiendo a la clasificación inicial en simples o complicadas, y éstas últimas según su etiología por ser la forma más referenciada en la bibliografía y la que se ha considerado más ilustrativa.

5.1.1. ÚLCERAS CORNEALES SIMPLES

5.1.1.1.- ÚLCERAS CORNEALES SUPERFICIALES

Una úlcera superficial no complicada es aquella que afecta únicamente al epitelio y no presenta infiltrado celular, ni signos de infección o alteraciones durante su curación. Las principales causas de esta patología son traumatismos o irritaciones mecánicas por causas endógenas (triquiasis, entropión, cuerpos extraños, etc.) (Stades *et al.*, 2007). Un estudio reportó que la etiología del 66% de los caballos atendidos con úlceras superficiales a lo largo de un año en el Hospital Brooke para Animales de la India fue un traumatismo (Bharti, 2015).

Los signos clínicos que presenta son los descritos anteriormente. El diagnóstico se basa en la observación de dichos signos y en la tinción con fluoresceína de la lesión detectada con la lámpara de hendidura (Fig. 1.2).

El tratamiento indicado es el anteriormente citado y, en ocasiones, la administración de un antiinflamatorio no esteroideo (AINE) sistémico (p. ej. flunixin meglumine) podría estar indicado en combinación con el ciclopléjico para tratar la uveítis y como analgesia (Clode *et al.*, 2011). La administración tópica de corticosteroides está contraindicada ya que podría interferir con la inmunidad celular y las reacciones inflamatorias no específicas de la córnea, retrasando así la cicatrización y favoreciendo el crecimiento de bacterias y hongos oportunistas. Además, podría incrementar la actividad de las proteasas en la película lagrimal (Brooks, 2002).

Si tras la revisión de la úlcera a los 2 ó 3 días de instaurarse el tratamiento no se encuentra mejoría o ha empeorado, debe considerarse una úlcera complicada (Peña *et al.*, 2012).

5.1.2. ÚLCERAS CORNEALES COMPLICADAS

5.1.2.1. - ÚLCERAS INDOLENTES

Las úlceras indolentes o refractarias son un tipo de úlcera superficial crónica que se deben a un defecto en la regeneración epitelial debido a la unión defectuosa entre la membrana basal epitelial y la capa anterior del estroma corneal.

La córnea es una estructura avascular, por lo que su reparación depende de la interrelación entre la película lagrimal, la conjuntiva, el limbo, el estroma y el humor acuoso para la llegada y distribución de nutrientes, moléculas humorales, citoquinas, factores de crecimiento y leucocitos. Los defectos del epitelio se restauran mediante mitosis y migración de las células basales del epitelio. Cuando se daña el estroma, se produce una migración de leucocitos y fibroblastos hasta el borde de la herida y estos últimos se encargan de la formación de nuevo colágeno. En las úlceras indolentes los niveles de proteasas de la película lagrimal en general y de colagenasas en particular se encuentran de dos a cuatro veces por encima del nivel normal, por lo que deben reducirse para asegurar la reparación de la úlcera (Brooks, 2010).

Los mecanismos de formación de este tipo de úlceras en equinos no han sido investigados, aunque las posibles causas propuestas incluyen la formación de una membrana hialina acelular entre el estroma y el epitelio que impide su unión, una alteración en la homeostasis de los factores de crecimiento y neurotransmisores, y una cantidad elevada de enzimas colagenasas (Cutler, 2004). En otras especies como el perro (concretamente el Bóxer) la patogénesis ha sido más investigada, documentando un defecto en los hemidesmosomas que unen las células basales epiteliales al estroma corneal. En otras razas se ha postulado que una disminución de la metaloproteinasa tipo 9 de la lágrima (MMP-9) podría influir en la unión de ambas capas corneales (Peña *et al.*, 2012).

Clínicamente, las úlceras indolentes presentan como característica singular que el borde epitelial suele ser irregular y se encuentra mal adherido al estroma o incluso desprendido o levantado, lo que permite que la fluoresceína se difunda por debajo del margen del epitelio, observándose con forma de halo (Fig. II.1). Además, superan el tiempo normal de curación estando presentes por lo menos entre 7 y 10 días, dependiendo del tamaño (Cutler, 2004). La duración media reportada de estas úlceras previa a la remisión del animal es de 17 a 54 días (Clode *et al.*, 2011), aunque se han descrito casos con sintomatología previa de 150 días debido a un tratamiento previo con corticosteroides (Brunott *et al.*, 2007). Según un estudio, la neovascularización corneal está presente sólo en el 34,8% de los casos independientemente

de su duración, por lo que a diferencia de otros tipos de úlceras, no siempre es típica la presencia de neovasos (Michau *et al.*, 2003).

El diagnóstico se fundamenta en los signos característicos anteriormente descritos, la cronicidad, el aspecto clínico y el patrón de tinción de la úlcera, así como en la facilidad con que el epitelio es desbridado (Maggs *et al.*, 2009). Antes de establecer un diagnóstico definitivo es preciso descartar otras causas subyacentes que puedan impedir la correcta epitelización de la córnea, como anomalías de los párpados o de la película lagrimal; así como posibles infecciones bacterianas y fúngicas.

La terapia se basa en tratamiento médico y quirúrgico. El tratamiento médico sigue los mismos principios que en el caso de las úlceras no complicadas: administración de un antibiótico tópico profiláctico cada 6-8 horas, de un midriático-ciclopléjico tópico cada 12-24-48 horas y en algunos casos un AINE sistémico podría estar indicado, aunque sin la presencia de neovasos su llegada a la lesión es escasa. Debido a la degradación de la matriz extracelular descrita en otras especies, está indicada la administración tópica de un inhibidor de las colagenasas como el suero autólogo, la acetilcisteína o el EDTA (ácido etilendiaminotetraacético) (Clode *et al.*, 2011). Es preferible no administrar pomadas tópicas porque podrían interferir en la interacción entre el estroma y el epitelio (Cutler, 2004).

El desbridamiento del borde epitelial no adherido es el primer paso del tratamiento quirúrgico, ya que estimula la migración del epitelio adyacente. Se lleva a cabo con un hisopo seco estéril de algodón bajo anestesia tópica y bloqueo del nervio aurículo-palpebral, realizando barridos radiales en dirección hacia el limbo. Seguidamente, puede colocarse una lente de contacto blanda terapéutica para proteger la córnea y favorecer la adhesión epitelial (Maggs *et al.*, 2009). Actualmente, la técnica de elección cuando este procedimiento no es suficiente para la resolución de la lesión es el desbridamiento con fresa de diamante o *diamond burr* (Fig. 1.3), que permite una curación con poca o nula fibrosis asociada (Peña *et al.*, 2012). Otras técnicas que pueden llevarse a cabo, aunque se encuentran en desuso, son la queratotomía en rejilla o puntata, la queratectomía superficial, la cauterización térmica y el colgajo conjuntival (Brooks, 2010). Sin embargo, la punción estromal podría estar asociada a la formación de cicatriz y predisponer, al igual que en el gato, a la aparición de secuestro corneal, además de conllevar riesgo de perforación de la córnea. Así mismo, tras la cirugía pueden aplicarse productos químicos que por irritación estimulen la curación de la lesión, como la povidona yodada o las sales de azufre, manteniendo igualmente el tratamiento médico anteriormente descrito.

Un estudio realizado en 23 caballos reportó que el tiempo de curación de una úlcera indolente era más rápido (15,3 días de media) si se realizaba en la evaluación inicial únicamente desbridamiento, en lugar de realizar desbridamiento seguido de queratotomía en rejilla o queratectomía superficial (16 y 23 días de media respectivamente). Los resultados sugirieron que estas dos últimas técnicas deberían aplicarse en caso de fallo en la reparación de la úlcera tras el desbridamiento (Michau *et al.*, 2003). Según demostró otro estudio, la alternativa actual de desbridamiento con fresa de diamante que resulta en un tiempo medio de curación en caballos tratados de 15,5 días (Lassaline-Utter *et al.*, 2014).

El pronóstico es reservado ya que este tipo de lesiones son potencialmente recurrentes y puede ser difícil reducir la continua dehiscencia del epitelio de reparación causada por la acción mecánica de los párpados y/o la poca estabilidad de la película lagrimal (Brooks, 2010).

5.1.2.2.- ÚLCERAS VÍRICAS

El principal agente vírico que causa queratitis ulcerativa en caballos es el herpesvirus equino tipo 2 (EHV-2). Este virus tiene una alta tasa de seropositividad (90%), aunque aún no ha sido determinada su asociación como agente causante de queratitis. El EHV-2 (por sus siglas en inglés) es un herpesvirus gamma que produce infección de por vida caracterizada por periodos de agravamiento y latencia. La reactivación puede estar favorecida por periodos de estrés como el transporte, la gestación o el entrenamiento (Clode *et al.*, 2011).

La queratitis atribuida al EHV-2 puede presentarse en individuos aislados o en pequeños brotes, especialmente en caballos jóvenes, y la recurrencia es frecuente. Se han documentado casos de queratitis ulcerativa y no ulcerativa en individuos infectados; sin embargo, ambas formas podrían representar diferentes estadios de la misma patología. Los equinos afectados se identifican por la presencia de dolor ocular, opacidad corneal e incluso uveítis anterior. Puede cursar con varios patrones de opacidad corneal y/o ulceración: lesiones circulares multifocales distribuidas irregularmente por la superficie corneal, irregularidad epitelial generalizada provocando una apariencia de punteado (Fig. II.5), y opacidades lineales reticuladas o dendríticas en el estroma anterior (Maggs, 2003). Se puede observar neovascularización leve, siendo más común tras numerosas recidivas (Cutler, 2004).

La confirmación laboratorial de la queratitis herpética es difícil de obtener debido a la alta prevalencia del virus en la población equina y la conexión desconocida entre su identificación en localizaciones oculares y el desarrollo de la enfermedad. En consecuencia, es fundamental eliminar otras causas infecciosas, principalmente fúngicas en estadios iniciales (Clode *et al.*,

2011). El examen clínico debe incluir exploración con lámpara de hendidura y aplicación de colorantes (fluoresceína y rosa Bengala). El uso de estas tinciones inhibe el crecimiento de otros tipos de herpesvirus, por lo que de forma preventiva las muestras para aislamiento del EHV-2 deben ser tomadas antes de su aplicación (Maggs, 2003). Las lesiones ulcerativas no siempre retienen la fluoresceína, pero casi siempre pueden identificarse con la tinción de rosa Bengala. La evaluación citológica suele ser de poca ayuda ya que la principal lesión atribuible son inclusiones nucleares pero son difíciles de identificar y no siempre son específicas de infección por herpesvirus (Cutler, 2004).

Los fármacos antivirales disponibles son viroestáticos y por lo tanto deben administrarse con mayor frecuencia para obtener mejores resultados (6 veces al día como mínimo). Los antivirales tópicos son relativamente tóxicos para el epitelio corneal y conjuntival, y dicha toxicidad se manifiesta con irritación tras la aplicación y retraso en la curación de las úlceras y erosiones. El tratamiento médico más descrito es la administración tópica de ganciclovir, idoxuridina o trifluridina. Además, debe aplicarse un tratamiento básico como el citado anteriormente. El uso de corticosteroides está contraindicado en presencia de queratitis ulcerativa y si se sospecha de infección por EHV-2, ya que podría exacerbar o reactivar la enfermedad, al igual que la administración tópica de AINE (Maggs, 2003).

La suplementación oral con L-lisina, aunque de forma controvertida, se ha recomendado para el control del agravamiento de enfermedades herpéticas o la prevención de sus recidivas. Los caballos con una dieta basada en grano podrían tener restringida la disponibilidad de L-lisina y la suplementación podría reducir o evitar la necesidad de medicación tópica crónica, así como ayudar al control de brotes recurrentes de herpesvirus (Cutler, 2004).

Las queratitis víricas de etiología distinta al herpesvirus se han descrito raramente en caballos y están poco documentadas en general (Cutler, 2004).

5.1.2.3.- ÚLCERAS BACTERIANAS

La queratitis ulcerativa bacteriana es un problema frecuente en los caballos que puede comprometer la visión, además de tener consecuencias graves si no se trata adecuadamente. Estos animales se encuentran expuestos a gran cantidad de bacterias y hongos debido al ambiente en el que viven. El epitelio corneal, junto con la acción de los párpados y los componentes de la película lagrimal, actúan como barrera física impidiendo la adhesión de microorganismos patógenos, por lo que cualquier defecto en alguno de estos mecanismos de protección supone un riesgo de infección (Sauer *et al.*, 2003).

La presencia de neutrófilos y de algunas bacterias y hongos en la película lagrimal está asociada con la producción de proteasas (especialmente colagenasas) altamente destructivas que pueden provocar la desaparición del estroma corneal por digestión enzimática, llegando incluso a la perforación de la córnea. Estas enzimas proteolíticas son producidas por las células del epitelio corneal, los fibroblastos del estroma, los leucocitos de la película lagrimal y algunos microorganismos (Brooks, 2002). Las colagenasas más importantes son la metaloproteinasa de la matriz y la elastasa neutrófila, que han sido identificadas en niveles elevados en la película lagrimal de caballos con úlceras corneales (Ollivier *et al.*, 2004) (Strubbe *et al.*, 2000). En procesos patológicos como la queratitis ulcerativa, estas enzimas pueden producir colagenólisis, queratomalacia o *melting* del estroma corneal (Brooks, 2012). La queratomalacia se presenta como una opacidad gris-blanquecina y gelatinosa en los márgenes o en la región central de la úlcera (Brooks, 2010).

Clínicamente, en la queratitis ulcerativa bacteriana se observan signos de dolor ocular al igual que en el resto de las úlceras; además de opacidad corneal debido al infiltrado celular y edema marcado, y puede haber presencia de queratomalacia (Fig. II.6). También puede desarrollarse uveítis anterior severa (Clode *et al.*, 2011). No se ha establecido una correlación certera entre los signos clínicos y el agente causal, pero en un estudio realizado en 11 caballos con queratitis ulcerativas asociadas a *Streptococcus equi* β-hemolítico se reportó que todos los casos presentaron queratomalacia severa y 8 de ellos uveítis anterior marcada (Brooks, Andrew, Biros *et al.*, 2000).

Para llegar a un diagnóstico es preciso realizar tinción con fluoresceína, citología y cultivo con antibiograma para identificar la presencia y tipo de patógenos y establecer la terapia adecuada. El cultivo corneal debe obtenerse en primer lugar, seguido del raspado del borde y la base de la lesión para análisis citológico. El raspado se lleva a cabo bajo anestesia tópica y puede realizarse mediante diferentes técnicas, como usando la parte posterior de una hoja de bisturí o un cepillo (*citobrush*) (Brooks, 2010).

Las bacterias aisladas a partir de las muestras tomadas en caballos con conjuntivas sanas varían según la localización geográfica, la edad, el sexo, el clima y el alojamiento. Las bacterias Gram-positivas como *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Bacillus* spp. y *Corynebacterium* spp. son las más frecuentes; sin embargo, también se han aislado bacterias Gram-negativas como *Pseudomonas* spp. (Johns *et al.*, 2011). Algunos estudios han reportado que las bacterias más comúnmente aisladas en úlceras corneales en equinos son *Streptococcus equi* subespecie *zooepidermicus* y *Pseudomonas aeruginosa*, seguidas por *Staphylococcus* spp. (Brooks, 2010) (Keller *et al.*, 2005) (Sauer *et al.*, 2003). Así mismo, se han identificado

micoorganismos anaerobios posiblemente patógenos como *Clostridium* spp. (Clode *et al.*, 2011).

El tratamiento médico debe ser agresivo y tener como objetivo la esterilización de la úlcera, la reducción de las proteasas y la disminución de la uveítis asociada; y debe modificarse de acuerdo con su eficacia. Está indicada la aplicación inmediata, tras el diagnóstico, de un antibiótico tópico de amplio espectro que puede ser modificado una vez se obtengan los resultados del antibiograma (Sauer *et al.*, 2003). La terapia antibiótica debe continuarse hasta que la córnea ya no retenga fluoresceína; en ese momento se puede considerar que la lesión está curada. Algunos antibióticos tópicos son epiteliotóxicos y deben evitarse; pero en caso de ser aplicados, una vez que se controla la infección y la frecuencia de administración se disminuye, las úlceras suelen tener una curación más rápida (Utter, 2008). Para el tratamiento de úlceras infectadas con bacterias Gram-negativas, está indicado el uso tópico de ciprofloxacino, tobramicina o amikacina. La cefazolina es el mejor antibiótico para equinos con úlceras infectadas por Gram-positivos (Brooks, 2010). También, podría administrarse un antibiótico sistémico como la doxiciclina, aunque su penetración en las estructuras oculares afectadas no está determinada (Clode *et al.*, 2011).

Hay que tener en cuenta que los patrones de susceptibilidad y la resistencia de los microorganismos patógenos varía según la localización geográfica y el paso del tiempo (Utter, 2008). En un estudio realizado en Tennessee, no se encontró resistencia de *Streptococcus equi* subespecie *zooepidermicus* al ciprofloxacino ni al cloramfenicol; sin embargo, se documentó una resistencia significativa a los antibióticos que comúnmente componen las preparaciones triple antibióticas (neomicina, polimixina B y bacitracina). Tampoco se encontró resistencia de *Pseudonoma aeruginosa* a la gentamicina, tobramicina y ciprofloxacino (Keller *et al.*, 2005). En contraposición, un estudio realizado en Florida documentó un incremento significativo en la resistencia de *Pseudonoma aeruginosa* a la gentamicina (Sauer *et al.*, 2003). A pesar de tener disponibles nuevas fluoroquinolonas de uso oftálmico como el ofloxacino (segunda generación), el gatifloxacino y el moxifloxacino (cuarta generación), éstas deben ser reservadas para infecciones resistentes con el fin de evitar el desarrollo de microorganismos multi-resistentes (Utter, 2008).

La terapia médica debe incluir, además, un AINE sistémico para reducir la exudación uveal y mitigar el malestar ocular. El flunixin meglumine parece ser significativamente más efectivo que la fenilbutazona. La administración tópica de AINE como diclofenaco, flurbiprofeno, suprofen y bromfenaco está indicada en combinación con AINE sistémico para una supresión más eficaz de los signos de uveítis anterior (Brooks, 2010). Un midriático-ciclopléjico tópico

como la atropina o el ciclopentolato debe ser administrado inicialmente hasta que se logre dilatar la pupila (Ollivier, 2005). La midriasis disminuye el riesgo de sinequias posteriores permanentes y por tanto de glaucoma secundario (Clode *et al.*, 2011).

Los inhibidores de colagenasas son necesarios para reducir la progresión de la colagenólisis, acelerar la reepitelización y minimizar la cicatriz corneal. Con este fin puede administrarse suero autólogo, acetilcisteína, EDTA y tetraciclinas. Estos componentes utilizan diferentes mecanismos para inhibir las colagenasas, por lo que una combinación de los mismos puede ser beneficiosa. En general, deben ser administrados tópicamente cada 1 ó 2 horas hasta que comience la curación, indicada por una reducción del dolor, disminución del tamaño de la úlcera y un margen epitelial más regular; después puede reducirse la administración cada 4 ó 6 horas (Ollivier, 2005).

La terapia quirúrgica está indicada en caso de ulceración profunda, descemetocele o perforación, limitada o nula respuesta a la terapia médica, o empeoramiento pese a la terapia ya que todas ellas amenazan la integridad estructural del globo ocular y están asociadas a una consecuente ruptura del mismo (Utter *et al.*, 2009). Los procedimientos quirúrgicos que pueden aplicarse incluyen queratectomía, colgajos conjuntivales (pediculado, bipediculado, de 180º, de 360º, en isla o tarsoconjuntival), injertos corneales lamelares (de córnea o transposición corneoconjuntival), con tejidos naturales (membrana amniótica) (Fig. II.13) o sintéticos/biosintéticos (submucosa intestinal y vesical porcina) (Clode *et al.*, 2011).

El pronóstico de la queratitis ulcerativa bacteriana es reservado, ya que depende de varios factores como la rapidez en el diagnóstico e instauración del tratamiento, el control de la infección, la colagenólisis y el grado de uveítis anterior. Un estudio realizado en 11 equinos con úlceras corneales asociadas a *Streptococcus equi* β -hemolítico documentó un resultado favorable, manteniéndose la visión en 8 casos y el globo ocular en 9 de los 11 casos (Brooks, Andrew, Biros *et al.*, 2000).

5.1.2.4.- ÚLCERAS FÚNGICAS

Los hongos son organismos habituales de la flora conjuntival de los caballos y del ambiente exterior, aunque potencialmente muy patógenos. Existe variabilidad geográfica en cuanto a las especies fúngicas aisladas a partir de muestras tomadas en estructuras oculares (Reed *et al.*, 2013). Se ha documentado que un 95% de los caballos con conjuntivas sanas puede presentar un cultivo positivo de hongos (Andrew, 2003). En un estudio realizado en Reino Unido se encontró que los hongos más frecuentemente aislados en caballos sin patologías oculares eran

Aspergillus spp., *Penicillium* spp., y *Cladosporium* spp. (Johns *et al.*, 2011). Sin embargo, los microorganismos aislados con mayor frecuencia en caballos con queratitis ulcerativa fúngica son *Aspergillus* spp., *Penicillium* spp., *Alternaria* spp., *Cladosporium* spp., *Fusarium* spp., *Geotrichum* spp. y *Candida* spp. (Andrew, 2003). Un estudio realizado por la Universidad de Florida señaló que el 5,7% de los caballos atendidos por el Servicio de Oftalmología entre 1987 y 1996 fueron diagnosticados de queratitis fúngica, resultando ser el 59% de los cultivos positivos a *Aspergillus* spp. o *Fusarium* spp. (Andrew *et al.*, 1998). En España se identificó *Aspergillus* spp. en 4 casos de un estudio de 10 caballos con queratitis fúngica; y *Fusarium* spp., *Penicillium* spp. y *Microsporium* spp., en los otros 3 casos (Martín-Suárez *et al.*, 2007)

La queratitis ulcerativa fúngica parece ser más común en climas cálidos y húmedos. La exposición a materia vegetal y polvo en el ambiente puede suponer una mayor exposición a hongos y, por tanto, un mayor riesgo de infección. Otra posible explicación de la alta frecuencia de esta patología en equinos, en comparación con otras especies, es la deficiencia de inmunoprotección de la película lagrimal y/o la córnea, que los predispone a una infección fúngica (Andrew *et al.*, 1998).

Un tratamiento tópico previo con antibiótico puede alterar la microflora habitual y favorecer la aparición de esta patología; además, los corticosteroides administrados tópicamente pueden aumentar la replicación de los hongos y disminuir la eficacia de la terapia antifúngica (Pearce *et al.*, 2009).

La patogénesis de la queratomicosis es similar a la de la queratitis bacteriana. Cuanto mayor es la patogenicidad del hongo, mayor es la producción de enzimas y colagenólisis del estroma, lo que le permite que las hifas profundicen a través de las distintas capas de la córnea (Brooks, 2010). Éstas parecen tener tropismo por la membrana de Descemet, por lo que es frecuente que la ulceraciones fúngicas del estroma progresen por todo su espesor provocando perforación o abscesos corneales (Andrew, 2003).

Las formas clínicas se pueden agrupar en tres categorías: queratomicosis superficial (microerosión, ulceración superficial y formación de placa micótica), queratomicosis ulcerativa estromal (queratomalacia y perforación) y absceso estromal (Clode *et al.*, 2011).

Antes de colonizar e invadir la córnea, los hongos pueden provocar cambios en la película lagrimal causando microerosiones que se manifiestan como opacidades multifocales y son positivas a la tinción con rosa Bengala (Brooks, Andrew, Denis *et al.*, 2000). Pueden ir acompañadas de ulceración, uveítis anterior y signos de dolor ocular. La ulceración superficial se presenta como una zona de opacificación blanco-amarillenta indicativa de infiltración

celular y edema. Algunos caballos con esta patología pueden desarrollar placas blanco-amarillentas sobre la superficie ulcerada, con infiltrado celular debajo de la misma y rodeadas generalmente de una vascularización intensa (Fig. II.11) (Brooks, 2010).

La queratomicosis ulcerativa estromal suele presentar un borde elevado y rugoso de color amarillo verdoso o blanco (Andrew, 2003), que puede o no preceder a la formación de queratomalacia severa, descemetocèle o perforación corneal. La uveítis anterior y el dolor ocular son más graves debido a la severidad del daño corneal (Clode *et al.*, 2011).

Los abscesos estromales pueden estar producidos por diferentes causas aunque la principal son los hongos, y esencialmente *Aspergillus* spp. Éstos pueden ser superficiales, profundos o abarcar todo el grosor corneal. Los superficiales pueden formarse a partir de una úlcera corneal superficial que cura rápidamente dejando los microorganismos atrapados en el estroma corneal. Se produce una migración de neutrófilos que liberan enzimas degradativas y causan uveítis anterior severa (Clode *et al.*, 2011). Éste absceso puede desplazarse verticalmente llegando a afectar a todas las capas de la córnea. Por otro lado, si la inoculación de los microorganismos a través de un defecto epitelial ocurre en capas más profundas existe el riesgo de que alcance la cámara anterior (Fig. I.4). En este caso el edema corneal y la vascularización se presentan por delante del absceso (Brooks, 2010).

También se han descrito otras formas de queratomicosis que podrían representar estadios tempranos de esta patología: no ulcerativa epitelial (caracterizada por opacidades corneales solo visibles con lámpara de hendidura y que pueden teñirse levemente con fluoresceína); y subepitelial (caracterizada por lesiones punteadas o difusas difíciles de reconocer sin lámpara de hendidura y que se tiñen en algunos casos con fluoresceína y rosa Bengala) (Fig. I.5) (Brooks, 2010). Estas formas prematuras, junto con las microerosiones, pueden ser confundidas con queratitis herpética, por lo que la citología y cultivo de estas lesiones es fundamental para el diagnóstico (Brooks, Andrew, Denis *et al.*, 2000).

Con el fin de identificar el microorganismo causante (hongo, moho o levadura), debe realizarse una citología y cultivo de la lesión para poder instaurar cuanto antes un tratamiento adecuado. En la práctica, esto no resulta sencillo ya que el tiempo necesario para el cultivo es de 1 a 3 semanas y durante el transporte los microorganismos de las muestras pueden alterarse si éstas no se manipulan correctamente. Además, la interpretación de los resultados puede ser confusa debido a la población comensal ocular (Zeiss *et al.*, 2013). La histología puede aportar evidencias de infección fúngica pero al realizarse a partir de muestras de queratectomía, es una técnica que no siempre se puede llevar a cabo (Brooks, 2010).

Por estas razones, recientemente se han investigado y desarrollado nuevas técnicas diagnósticas y se ha evaluado su eficacia aplicada a la queratomicosis en equinos. Estas modalidades diagnósticas incluyen la microscopía confocal *in vivo* y la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), que permiten una confirmación rápida de la infección y la instauración temprana de un tratamiento, fundamental para un buen pronóstico. La microscopía confocal *in vivo* permite la visualización de todas las capas de la córnea en un solo plano de alta resolución, de forma no invasiva y a tiempo real. Los patógenos virales y bacterianos no son perceptibles mediante esta técnica debido a su pequeño tamaño; mientras que, los hongos y protozoos sí pueden llegar a observarse (Ledbetter *et al.*, 2011). La PCR es una prueba complementaria de gran utilidad ya que proporciona una imagen de la población fúngica presente en el momento que se tomó la muestra, sin la complicación de sobrecrecimiento o disminución de la población durante el transporte y los resultados se obtienen más rápido. Por otra parte, puede servir para realizar un seguimiento de la efectividad del tratamiento antifúngico (Zeiss *et al.*, 2013).

El tratamiento debe ser agresivo e instaurarse rápidamente. Los objetivos de la terapia son controlar la infección fúngica, la infección bacteriana secundaria, la uveítis anterior, el dolor y preservar la visión. Está recomendado el uso tópico de antibiótico de amplio espectro porque en el 30-60% de queratitis fúngicas puede producirse una infección secundaria por bacterias. Debe administrarse un midriático-ciclopléjico tópico para controlar la uveítis, que suele ser severa, y que puede agravarse debido al proceso inflamatorio que provocan las hifas de los hongos cuando empiezan a morir con la terapia antifúngica (Andrew, 2003). Así mismo, un AINE sistémico puede administrarse como antiinflamatorio y analgésico. Si hay presencia o riesgo de queratomalacia deben aplicarse sustancias anticolaseninas como suero autólogo, EDTA o acetilcisteína.

Se considera que los antifúngicos usados para tratar la queratomicosis tienen acción fungistática, ya que no alcanzan concentraciones necesarias en la córnea para actuar como fungicida. La frecuencia de administración varía de 2 a 6 horas, dependiendo de la gravedad que la uveítis puede adquirir debido al tratamiento (Brooks, 2010). Los antifúngicos más frecuentemente utilizados pertenecen a dos grupos: polienos (natamicina y anfotericina B) y azoles (fluconazol, itraconazol, ketoconazol, miconazol y voriconazol). Los polienos interfieren sobre los esteroides de las membranas celulares de los hongos alterando así su permeabilidad; mientras que, los azoles son agentes que interfieren en la síntesis y permeabilidad de la membrana celular (Andrew, 2003).

La natamicina es muy efectiva frente a *Fusarium* spp. y *Aspergillus* spp. y algo menos frente a levaduras (Andrew *et al.*, 1998) (Pearce *et al.*, 2009), pero su mayor desventaja es la poca penetración a través del epitelio corneal intacto (Reed *et al.*, 2013). Sin embargo, se ha documentado que en el sur de EE.UU y en Reino Unido una gran parte de los caballos con queratitis fúngica causada por dichas especies de hongos eran resistentes a la natamicina (Wada *et al.*, 2013). En contraposición con la natamicina, la anfotericina B aplicada tópicamente tiene menor penetración en el epitelio, en concentraciones altas es más epiteliotóxica y tiene menor espectro de acción, por lo que su uso es menos frecuente (Clode *et al.*, 2011).

El miconazol es un agente de uso frecuente por su eficacia frente *Aspergillus* spp. y gracias a su buena penetración a través del epitelio intacto. El patrón de susceptibilidad del miconazol varía entre los diferentes estudios realizados a causa de la variación geográfica. En el nordeste de EE.UU sólo el 25% de los hongos aislados de caballos con queratomycosis era susceptible al miconazol (Pearce *et al.*, 2009); mientras que el 69% de los hongos aislados en Wisconsin y el 77-100% de los aislados en Florida, eran susceptibles a dicho antifúngico (Reed *et al.*, 2013). La administración tópica de itraconazol 1% y DMSO 30% tiene una buena penetración intraocular y no produce signos de irritación (Clode *et al.*, 2011). El voriconazol es un nuevo antifúngico con una penetración corneal excelente tras la aplicación tópica y un espectro más amplio que otros azoles. Según un estudio realizado en el medio oeste y el sur de EE.UU parece ser el más efectivo para el tratamiento inicial de la queratitis fúngica (Pearce *et al.*, 2009).

La sulfadiazina de plata es un agente antimicrobiano con acción antifúngica y antibiótica, y su administración está indicada en úlceras corneales en equinos; así como la povidona yodada diluida 1:50, que es efectiva ante bacterias, hongos, virus y protozoos (Brooks, 2010), pero no se usan de forma sistémica.

La terapia médica combinada con cirugía tiene las mismas indicaciones que en el caso de las úlceras bacterianas. El primer paso de la terapia quirúrgica es realizar una queratectomía para retirar la córnea afectada y, a continuación, pueden aplicarse diferentes técnicas en las que se incluyen colgajos conjuntivales (Fig. 1.6) o queratoplastias de espesor total o parcial, aunque ésta última debe evitarse debido al riesgo de proliferación del hongo en la nueva córnea si en la queratectomía no se eliminan todas las hifas. Con ello se puede prevenir la ruptura corneal además de aportar un soporte físico y suministro regional de sangre y antiproteasas endógenas en el caso del colgajo conjuntival (Brooks, 2010).

Otra opción quirúrgica para los abscesos estromales, además de las anteriores, es la queratoplastia corneal lamelar incluyendo queratoplastia lamelar posterior y queratoplastia endotelial lamelar profunda (Tsuji *et al.*, 2013). Sin embargo, estudios recientes describen la inyección intraestromal de voriconazol en abscesos corneales como una alternativa efectiva a la terapia quirúrgica, en casos que no responden adecuadamente a la terapia médica. Esta técnica evita someter al animal a una larga anestesia general, no requiere del uso de instrumentación de microcirugía, evita problemas postquirúrgicos, permite acortar el tiempo de tratamiento y es más económica (Tsuji *et al.*, 2013) (Smith *et al.*, 2014).

El pronóstico depende de la agresividad y adecuación del tratamiento. En un estudio realizado en 47 caballos con queratomycosis, la duración media del tratamiento varió de 46 días en el caso de los tratados sólo médicamente, a 37 días en los tratados también con cirugía; de los cuales el 77% mantuvo el globo ocular y el 53% también la visión (Reed *et al.*, 2013). Otro estudio realizado en 39 equinos con la misma patología, documentó que el 90% de los casos mantuvo la visión y el 95% el globo ocular; y en este caso la duración media del tratamiento médico o combinado fue de 48 días (Andrew *et al.*, 1998).

Una posible complicación de la queratomycosis es la perforación de la córnea que puede tener como consecuencia la protusión del iris como mecanismo de defensa natural (Fig. II.19) y supone una urgencia quirúrgica (Brooks, 2010). La presencia del reflejo de amenaza, de deslumbramiento y pupilar indirecto en el ojo contralateral es fundamental para un buen pronóstico, estando más indicada la reparación que la enucleación en dicho caso. Mediante ecografía puede valorarse la integridad de estructuras internas como el cristalino y la retina. La queratomalacia o hifema afectan negativamente al pronóstico. Las técnicas quirúrgicas que se pueden aplicar son las mismas que las descritas para las úlceras bacterianas y fúngicas. Un estudio realizado en 37 caballos con prolapso de iris, documentó que tras la cirugía (queratoplastia penetrante sola o en combinación con colgajo conjuntival o membrana amniótica) el 64,9% mantenía la visión (de Linde Henriksen *et al.*, 2012). El tratamiento médico que se debe administrar es el descrito para las úlceras corneales complicadas (Utter, 2008).

5.1.3. OTROS DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES

5.1.3.1.- LACERACIONES CORNEALES POR TRAUMATISMO

Las laceraciones parciales o totales de la córnea pueden producirse por traumatismos con objetos punzantes o romos. Debido a la distribución de la fuerza dentro del ojo, un traumatismo romo tiene peor pronóstico, pudiendo desencadenar luxación del cristalino,

desprendimiento de retina y hemorragia intraocular; sin embargo, un traumatismo punzante puede penetrar en la córnea y el iris provocando prolapso de iris así como hemorragia intraocular.

Independientemente de la profundidad y la extensión de la herida, se presentan signos de dolor ocular, hiperemia conjuntival y edema corneal en los bordes de la herida, así como un grado variable de uveítis anterior. El test de Seidel puede utilizarse para detectar perforación corneal. Dicha prueba consiste en la aplicación de fluoresceína sin irrigar posteriormente el ojo para retirar el exceso de tinción, de este modo, si existe pérdida de humor acuoso a través de la córnea, se diluirá localmente la fluoresceína (Clode *et al.*, 2011).

Hay tres factores que influyen en el pronóstico: la profundidad de la laceración, la afección del cristalino y la extensión por fuera del limbo (Maggs *et al.*, 2009). Las laceraciones que afectan únicamente a las capas superficiales de la córnea pueden tener un buen pronóstico si se lleva a cabo un tratamiento adecuado, que es esencialmente el mismo que en las úlceras estromales anteriores. Las laceraciones corneales profundas o irregulares requieren tratamiento quirúrgico y una terapia más agresiva para controlar la uveítis anterior y la infección, basada en la administración parenteral de AINE además del tratamiento indicado en las úlceras de este tipo. La sutura corneal o el uso de un adhesivo es la técnica de elección, seguida del colgajo conjuntival (Severin, 1998). Las complicaciones quirúrgicas más frecuentes incluyen infección, prolapso de iris, sinequias anteriores, cataratas y uveítis anterior persistente (Brooks, 2002).

Las laceraciones que sobrepasan el limbo tienen un alto riesgo de presentar lesiones del cuerpo ciliar y retina, pudiendo desarrollarse uveítis grave, desprendimiento de retina y *phthisis bulbi* (Maggs *et al.*, 2009). La enucleación es la principal indicación en caso de desencadenarse extrusión extensa del contenido intraocular, hemorragia severa o si hay evidencia de infección bacteriana.

5.2. EXPOSICIÓN Y DISCUSIÓN DE CASOS CLÍNICOS

5.2.1.- CASO 1: Úlcera indolente

Un caballo Silla Francés de 7 años fue remitido al HVUZ para la valoración de una úlcera corneal en el ojo izquierdo que no había presentado mejoría tras 10 días de tratamiento tópico con triple antibiótico, atropina, fluconazol y gentamicina en pomada, además de fenilbutazona vía oral.

A su llegada, se tomaron muestras con un hisopo seco estéril para cultivo bacteriológico. Previamente, el veterinario remitente había realizado cultivo fúngico cuyos resultados estaban a la espera. Ambos cultivos resultarían negativos. En la exploración oftalmológica únicamente se detectó tinción de la lesión con fluoresceína, pudiendo observarse bordes irregulares y ligeramente desprendidos, por lo que se estableció el diagnóstico de úlcera indolente (Fig. II.1). El resto de la exploración fue normal. Se procedió entonces, bajo sedación del animal y anestesia local, al desbridamiento del borde epitelial con fresa de diamante (Fig. II.2) y colocación de una lente blanda de contacto (Fig. II.3) y un catéter subpalpebral. Se instauró terapia médica basada en la aplicación tópica de anticolagenásico (suero autólogo almacenado en tubos de EDTA) y antibiótico (triple antibiótico) cada 3 horas, además de AINE (fenilbutazona) vía oral cada 12 horas. De forma preventiva, a la espera de los resultados del cultivo fúngico, se aplicó también antimicótico (anfotericina B) cada 12 horas.

Dos días después se observó que la úlcera no evolucionaba de la forma esperada y se repitió el desbridamiento con fresa de diamante, esta vez sin colocar lente de contacto. Ante la aparición de dolor ocular marcado, se decidió cambiar la fenilbutazona por meloxicam durante 3 días.

Una semana después se realizó un tercer y último desbridamiento. Tras 14 días de hospitalización se apreció una notable mejoría, observándose apenas una pequeña zona teñida con fluoresceína, se suprimió la administración de anfotericina B y se añadió al tratamiento un AINE tópico (diclofenaco). Una semana después la úlcera estaba curada, por lo que se suprimió el tratamiento tópico administrado hasta el momento. Con el fin de reducir la fibrosis corneal e incrementar así la transparencia de la córnea, se inyectó triamcinolona subconjuntival y se aplicó corticoide (dexametasona) tópico 4 veces al día durante 2 días. Por último, con el mismo objetivo se recomendó la administración tópica de inmunosupresor (tacrolimus) 2 veces al día durante 1 mes.

DISCUSIÓN

Antes de su remisión al HVUZ, el caballo había recibido un tratamiento tópico con pomada de gentamicina. En las úlceras indolentes, particularmente, debe evitarse la aplicación de pomadas ya que pueden interferir en la interacción entre el estroma y el epitelio (Cutler, 2004). Así mismo, el triple antibiótico es de amplio espectro mientras que la gentamicina cubre principalmente bacterias Gram-negativas, además de producir mayor toxicidad epitelial.

La presencia de bordes epiteliales desprendidos es característica de úlcera indolente; aun así, debe descartarse que exista una causa subyacente (como una infección) que interfiera en la

correcta adhesión del epitelio (Clode *et al.*, 2011). Por esta razón, se aplicó un antimicótico de forma preventiva a la espera de los resultados del cultivo, pese a no ser un fármaco de primera indicación para este tipo de úlceras.

En este caso, al tener una cronicidad de 10 días, se optó por un desbridamiento con fresa de diamante. La colocación de una lente blanda de contacto puede favorecer la adhesión epitelial y proteger la úlcera (Maggs *et al.*, 2009), pero en este caso no resultó de utilidad ya que se perdió a las pocas horas de su colocación.

El hecho de almacenar el suero autólogo en tubos de EDTA tiene la ventaja de incorporar de forma sencilla otra sustancia anticolagenasa.

El dolor ocular está producido por el espasmo de los cuerpos ciliares desencadenado por el reflejo axonal secundario al daño en el epitelio corneal, el cual está ricamente innervado (Miller, 2009); por lo que, si en un momento dado el animal presentó aumento de dolor ocular, habría sido más apropiado el uso de ciclopléjico tópico en vez de la administración parenteral de otro AINE como el meloxicam.

La administración subconjuntival y tópica de corticoides y otros inmunosupresores como el tacrolimus disminuye la fibrosis corneal y por tanto incrementa la transparencia (Brooks, 2010).

5.2.2.- CASO 2: Úlcera herpética

Un caballo Hispano-Árabe de 12 años fue remitido al HVUZ para el diagnóstico de un problema ocular crónico (desde hace 6 meses) en el ojo derecho. El animal había sido tratado previamente con antibiótico, antifúngico y AINE tópico.

En la exploración oftalmológica se observó hiperemia conjuntival, lagrimeo y dolor ocular. Se tomaron muestras de córnea y conjuntiva para citología (resultando posteriormente ésta no diagnóstica) y, a continuación, se realizó tinción con fluoresceína (Fig. II.4) y rosa Bengala (Fig. II.5), observándose lesiones superficiales puntiformes. El resto de la exploración fue normal.

Este patrón suele ser debido principalmente a etiología vírica, aunque también podría ser fúngica o inmunomediada. Se decidió instaurar tratamiento antiviral basado en la aplicación tópica de ganciclovir cada 6 horas durante 2 semanas y se recomendó reevaluar después para valorar el resto de causas propuestas. El animal no volvió para una revisión, pero el contacto telefónico con los propietarios y el veterinario remitente manifestaron la completa remisión de los síntomas.

DISCUSIÓN

La prevalencia del EHV-2 es alta en esta especie, aunque puede encontrarse latente sin mostrar signos y, en algún momento, reactivarse por distintas causas como el estrés (Clode *et al.*, 2011). Por tanto, en la anamnesis debería incluirse si el animal está entrenando y compitiendo y, por consiguiente, siendo frecuentemente transportado, lo que supone un gran estrés para éste.

La realización de una citología para diagnosticar EHV-2 es de poca ayuda, pero sirve para descartar queratitis fúngica en estadios iniciales, que está también dentro del diagnóstico diferencial. Sin embargo, la ausencia de hongos y bacterias en la citología no descarta la infección.

En presencia de dolor ocular, habría estado indicada la administración de un ciclopléjico, además de un antibiótico profiláctico debido al riesgo de infección que supone el daño en el epitelio corneal. Dado que el animal no se quedó hospitalizado y la aplicación de tratamiento se realizó únicamente de forma tópica, se optó por hacerlo únicamente con el antivírico para no estresar en exceso al animal, vigilando siempre la evolución del mismo.

5.2.3.- CASO 3: Úlcera *melting*

Una yegua Hispano-árabe de 7 años fue remitida al HVUZ para el tratamiento de una úlcera corneal en el ojo izquierdo que no había presentado mejoría tras 10 días de medicación tópica con tobramicina y gentamicina.

En la exploración oftalmológica con tinción con fluoresceína se observó una úlcera estromal profunda con una placa blanco-amarillenta, bordes ligeramente desprendidos, queratomalacia y uveítis refleja (Fig. II.6). El resto de la exploración fue normal. Se decidió llevar a cabo una queratectomía para retirar el estroma más afectado. A continuación, se colocó un catéter subpalpebral para facilitar la administración del tratamiento tópico con antibiótico (ofloxacino), anticolagenásicos (oxitetraciclina 0,1%, N-acetilcisteína y suero autólogo almacenado en tubos de EDTA) cada 2 horas y ciclopléjico (ciclopentolato) cada 8 horas; además, se administró de forma parenteral AINE (flunixin meglumine) y antibiótico (oxitetraciclina).

Tres días después se observó una notable mejoría en los signos de dolor ocular y se decidió cambiar la frecuencia de administración del ciclopléjico cada 12 horas. Sin embargo, se apreciaron dos pequeñas úlceras superficiales en la parte superior debido al catéter subpalpebral. El día 5 la mejoría de la úlcera principal continuó (Fig. II.7), por lo que se redujo la administración de ambos antibióticos tópicos cada 6 horas y se suprimió la oxitetraciclina

sistémica; además, se retiró el catéter subpalpebral debido a la extensión de las úlceras formadas por el roce del mismo con la córnea (Fig. II.8).

Tras 11 días de tratamiento, sólo se teñía con fluoresceína la zona central de la úlcera pero los bordes del epitelio estaban desprendidos, signo de que no estaba curando adecuadamente. Aun así, el propietario solicitó el alta voluntaria.

El animal volvió a revisión una semana después y, tras 19 días de tratamiento, aún persistía una pequeña zona de lesión en el estroma (Fig. II.9). Se continuó con la administración de suero autólogo cada 8 horas y oxitetraciclina tópica cada 12 horas una semana más. Transcurrido ese tiempo, la cicatrización progresó y se añadió a la terapia diclofenaco tópico cada 12 horas. Dos semanas después, tras 49 días, la úlcera había cicatrizado y se observaba la presencia de pigmentación en la zona inferior (Fig. II.10). Se inyectó triamcinolona subconjuntival y se indicó la aplicación de corticoide y oxitetraciclina tópicos.

DISCUSIÓN

La queratectomía permite reducir en ocasiones la cantidad de bacterias y células inflamatorias productoras de colagenasas, disminuyendo así la degradación del estroma corneal y mejorando el pronóstico de la úlcera. Así mismo, una terapia tópica agresiva con una alta frecuencia de administración es fundamental para el control de la colagenólisis. En este caso se optó por la aplicación conjunta de varias sustancias anticolagenasas como la acetilcisteína, el suero autólogo y la oxitetraciclina. Estos componentes utilizan diferentes mecanismos para inhibir las colagenasas, por lo que una combinación de los mismos puede ser beneficiosa (Ollivier, 2005). Se administró de forma tópica ofloxacino, una fluoroquinolona de segunda generación que presenta menos resistencias y tiene mayor penetración corneal que la tobramicina y oxitetraciclina sistémica (Blair, 2003), aunque la penetración de otras tetraciclinas en estructuras oculares no ha sido determinada (Clode *et al.*, 2011). Habría estado indicado realizar un cultivo microbiano para establecer con seguridad el antibiótico más adecuado, pero por motivos económicos el propietario no accedió a ello. El ciclopentolato y el flunixin meglumine son necesarios para controlar el dolor ocular y la uveítis refleja, y disminuir así el riesgo de secuelas que comprometan la visión.

La aparición de úlceras corneales debido al roce del catéter subpalpebral es una posible complicación que debe controlarse (Severin, 1998); aun así, su uso presenta más ventajas que desventajas, especialmente cuando la frecuencia del tratamiento es tan alta como en este caso ya que los animales tienden a cansarse del manejo continuo.

Cuando existe daño estromal severo es importante controlar el desarrollo de úlcera indolente por una incorrecta epitelización. La migración de melanocitos a la lesión ocurre por la irritación crónica de la superficie ocular, y una vez eliminada la causa no suele progresar, pero es improbable que regrese (Clode *et al.*, 2011). La administración tópica y subconjuntival de corticoides y AINE ayuda a disminuir la fibrosis corneal y por tanto incrementa su transparencia (Brooks, 2010).

5.2.4.- CASO 4: Úlcera fúngica

Un caballo Paint-Horse de 3 años fue remitido al HVUZ para la evaluación y tratamiento de una úlcera corneal de una semana de evolución en el ojo derecho.

En la exploración oftalmológica se observó una gran úlcera central cubierta por una placa de color blanco amarillento y descemetocelaje en la zona superior de la misma, así como uveítis refleja (Fig. II.11). El resto de la exploración fue normal. Se realizó una citología corneal en la que se confirmó la presencia de hifas fúngicas y se instauró un tratamiento tópico intensivo a base de antiinflamatorio (nepafenaco) cada 8 horas, ciclopléjico (ciclopentolato) cada 8 horas, antibiótico (triple antibiótico y ciprofloxacino) cada 2 horas y antimicótico (anfotericina B) cada 4 horas; además de AINE (fenilbutazona) y antibiótico (doxiciclina) vía oral cada 12 horas.

Al día siguiente, el potro fue sometido a una queratectomía parcial bajo anestesia general para retirar la placa fúngica (Fig. II.12), seguida de una limpieza de los bordes de la úlcera y el injerto de membrana amniótica para facilitar la cicatrización y epitelización (Fig. II.13). Por último, se colocó un catéter subpalpebral para la administración de colirios y se realizó una tarsorrafia temporal para proteger la córnea.

Tras 6 días de tratamiento, se apreciaba menor opacidad corneal y grado de inflamación; sin embargo, persistían algunas placas micóticas que no pudieron ser eliminadas en la cirugía, aunque el tamaño y definición de las mismas se había reducido. El día 11 se retiró la tarsorrafia y se observó que la úlcera era mucho más superficial aunque aún persistían las placas micóticas (Fig. II.14), por lo que se decidió realizar dos inyecciones subconjuntivales de anfotericina B en los días sucesivos. El día 17 el animal presentaba mayor grado de inflamación ocular, por lo que se cambió de antiinflamatorio tópico (diclofenaco) aplicándolo cada 6 horas. El día 19 se apreciaba que la zona medial de la úlcera presentaba el borde epitelial desprendido (Fig. II.15), signo de fallo en la reepitelización corneal, ante lo cual se decidió realizar un desbridamiento con hisopo estéril de algodón seco y povidona yodada cada dos días; además, se añadió a la terapia lágrima artificial tópica cada 8 horas y se cambió de antifúngico a voriconazol. El día 31 se observó que la úlcera aún era indolente (Fig. II.16 y

II.17), por lo que se suprimió el diclofenaco y el ciprofloxacino, ya que la infección estaba controlada; además, se añadió al tratamiento suero autólogo cada 6 horas. El día 35 la úlcera presentaba menor extensión y profundidad y ya no era indolente. El día 42 la úlcera había cicatrizado completamente (Fig. II.18) y se instauró un tratamiento a base de dexametasona tópica e inyecciones de triamcinolona subconjuntival. Tras 44 días de tratamiento, el animal recibió el alta con la recomendación de administrar triamcinolona subconjuntival cada 10 días durante un mes, para controlar la inflamación y reducir el tamaño de la cicatriz corneal. Este tratamiento tópico no pudo llevarse a cabo debido al carácter del potro.

DISCUSIÓN

La formación de descemetocelae suele ser común en las úlceras fúngicas debido al tropismo que las hifas de los hongos presentan por esta capa corneal (Andrew, 2003).

A la hora de instaurar un tratamiento adecuado es importante tener en cuenta factores como el carácter del animal, ya que el fármaco más adecuado puede resultar poco práctico por su forma de administración. El flunixin meglumine es significativamente más efectivo que la fenilbutazona para el control de la uveítis y el dolor ocular (Brooks, 2010), pero éste primero no se dispone en presentación oral, de modo que al tratarse de un potro de 3 años, se optó por el segundo.

El incremento de la inflamación ocular que el animal presentó el día 17 posiblemente fue debido al aumento de la destrucción de las hifas que al morir desencadenan un marcado proceso inflamatorio (Andrew, 2003), provocado por la administración de anfotericina B tópica y subconjuntival. Se decidió cambiar de AINE tópico debido a que el nepafenaco era muy denso y tenía que aplicarse muy diluido para que no obstruyese el catéter, pudiendo suponer menor efecto del mismo.

Una alternativa quirúrgica al desbridamiento con hisopo estéril de algodón seco habría sido el fresado con *diamond burr* que, quizá, habría disminuido el número de intervenciones necesarias y acelerado el tiempo de curación, pero que está contraindicado en casos de queratitis fúngicas debido a que puede vehiculizar los microorganismos hacia el interior de la córnea.

5.2.5.- CASO 5: Perforación corneal y prolapso de iris

Una yegua Hispano-Árabe de 10 años fue remitida de urgencia al HVUZ por un traumatismo en el ojo izquierdo. Tras una exploración clínica general y oftalmológica se diagnosticó perforación de córnea con prolapso parcial del iris (Fig. II.19).

Se decidió someter al animal a una intervención quirúrgica bajo anestesia general para resolver el prolapso de iris y reparar la córnea (Fig. II.20). Con el fin de controlar la uveítis y evitar infección secundaria, los dos días previos a la cirugía se instauró una terapia médica basada en la aplicación de ciclopléjico (atropina) y antibiótico (tobramicina) tópicos cada 5 horas, corticoide (triamcinolona) subconjuntival y antibiótico (ceftiofur) y AINE (flunixin meglumine) sistémicos. Durante la intervención se observó que, además de las lesiones detectadas en el examen inicial, existía rotura de la cápsula anterior del cristalino. Este hallazgo supone un elevado riesgo de padecer uveítis severa postoperatoria que probablemente obligaría a enuclear el ojo, por lo que se optó directamente por la enucleación y la colocación de una prótesis ocular (Fig. II.21). Tras la cirugía se continuó con la terapia antibiótica (ceftiofur y penicilina procaínica) y antiinflamatoria sistémica.

DISCUSIÓN

Además de la exploración oftalmológica, habría estado indicado realizar una ecografía ocular con el fin de comprobar la integridad de estructuras oculares internas, fundamentales para el mantenimiento de la visión (Lassaline, 2003). En tal caso, podría haberse evitado someter al animal a una anestesia general, procedimiento que supone más riesgo, ya que la enucleación es una cirugía que puede llevarse a cabo en estación. Sin embargo, y aunque se explicó, por motivos económicos no pudo llevarse a cabo y el propietario optó directamente por la cirugía.

La atropina es un parasimpácolítico que disminuye la motilidad intestinal pudiendo provocar cólicos en caballos (Lassaline, 2003), por lo que la administración de otros ciclopléjicos como el ciclopentolato supone menor riesgo. Así mismo, este tipo de fármacos, debido a la midriasis que generan, pueden dar lugar a la movilización del iris prolapsado generando atalamia (colapso de la cámara anterior y salida de más contenido intraocular), por lo que están contraindicados. La administración de corticoides en presencia de daño corneal puede favorecer el crecimiento de bacterias y hongos oportunistas, además de retraso en la cicatrización, por lo que también están contraindicados (Brooks, 2002).

La ruptura de la cápsula del cristalino causa uveítis facoclástica. Las proteínas del interior del cristalino quedan aisladas del sistema inmunitario antes del nacimiento, por lo que su liberación provoca uveítis de tipo inmunitario que puede desencadenar una enoftalmitis fulminante (Miller, 2009). Por tanto, para evitar este proceso se optó por la enucleación del ojo afectado.

6. CONCLUSIONES

La clave del éxito en la resolución de una úlcera corneal se basa en un diagnóstico temprano previo a la aparición de complicaciones como infección, perforación corneal o uveítis severa, y la instauración de un tratamiento adecuado en base a la teoría explicada. La frecuencia de administración del tratamiento es fundamental para una buena evolución, por lo que si el propietario del animal no puede responsabilizarse de ella lo más indicado es su remisión a un especialista.

En la práctica, la confirmación laboratorial del agente causal siempre resulta de utilidad, sin embargo la instauración del tratamiento debe ser inmediata y una notable mejoría puede presentarse antes de recibir los resultados de algunas pruebas como el cultivo, por lo que el uso de otras técnicas como la citología, resulta de vital importancia para la aproximación del diagnóstico y tratamiento. Así mismo, el pronóstico dependerá de factores adicionales como el económico, la idiosincrasia del individuo, el comportamiento o la disponibilidad de medios y conocimientos.

En definitiva, resolver una úlcera corneal requiere de un conocimiento teórico sobre Oftalmología Veterinaria en general, y sobre esta patología en particular. Sin embargo, la experiencia práctica obtenida gracias a la atención de diversos casos clínicos es necesaria para aportarnos una visión más próxima a la realidad, enseñarnos a improvisar y resolver los obstáculos encontrados.

CONCLUSIONS

The key success factor in solving corneal ulcers lies in early clinical diagnosis before complications arise such as infection, corneal perforation or severe uveitis, as well as in an appropriate therapy based on the explained theory. Treatment administration frequency is essential for favourable progress; therefore, if the owner can't take charge of it, referral to a specialist is recommended.

In practice, laboratory confirmation of causal agent is always useful, nevertheless establishing a therapy must be immediate and significant recovery may take place before getting the results of some test such as culture, therefore the use of other techniques such as cytology is of vital importance for the approximation to diagnosis and treatment. Likewise, prognosis will depend on additional factors such as economic, individual idiosyncrasy, behavior or available means and knowledge.

In short, the overcome of a corneal ulcer requires of theoretical knowledge in Veterinary Ophthalmology generally, and about this pathology in particular. Nevertheless, the practice obtained thanks to different patient care is useful to approach to reality, learning to improvise and overcome obstacles.

7. VALORACIÓN PERSONAL

Personalmente, la realización de una revisión bibliográfica me ha parecido una experiencia muy enriquecedora que permite profundizar en un tema de interés concreto. Con ello he aprendido a buscar información de forma correcta, además de mejorar mi capacidad de análisis y síntesis.

Sin embargo, considero que una modalidad de Trabajo de Fin de Grado basada en la realización de estancias prácticas sería de gran utilidad para el aprendizaje y una buena forma de finalizar un grado tan práctico como es el de Veterinaria. La exposición y discusión de casos clínicos de este trabajo es un ejemplo de que la práctica puede diferir de la teoría y por ello es tan importante en nuestra formación. Participar como interna voluntaria en el Servicio de Medicina y Cirugía Equina del HVUZ durante dos años me dio la oportunidad de atender algunos de los casos expuestos y adquirir un conocimiento más práctico de Oftalmología.

Finalmente, me gustaría agradecer a los directores de mi TFG la dedicación mostrada para guiarme en este trabajo. Así como, agradecer al Hospital Veterinario de la Universidad de Zaragoza (HVUZ) la oportunidad de acceder a los historiales de casos clínicos y a todos los compañeros que colaboraron en su atención y cuidado, por su esfuerzo y compromiso.

8. BIBLIOGRAFÍA

- Andrew, S. E. (2003). Fungal keratitis. En N. E. Robinson, & K. A. Sprayberry (Eds.), *Current therapy in equine medicine* (5th ed., pp. 477-479). USA: Elsevier.
- Andrew, S. E., Brooks, D. E., Smith, P. J., Gelatt, K. N., Chmielewski, N. T., & Whittaker, C. J. (1998). Equine ulcerative keratomycosis: Visual outcome and ocular survival in 39 cases (1987-1996). *Equine Veterinary Journal*, 30(2), 109.
- Bharti, B. (2015). Management of superficial corneal ulcer in horses: a review of 12 cases. *Indian Veterinary Journal*, 92(10), 86.
- Blair, M. J. (2003). Ocular therapy. En N. E. Robinson, & K. A. Sprayberry (Eds.), *Current therapy in equine medicine* (5th ed., pp. 457-461). USA: Elsevier.

- Brooks, D. E. (2002). *Ophthalmology for the equine practitioner* (2nd ed.). USA: Teton New Media.
- Brooks, D. E. (2010). Catastrophic ocular surface failure in the horse. *Proceedings of the 56th Annual Convention of the American Association of Equine Practitioners*, Baltimore, Maryland, USA., 56. pp. 68-117.
- Brooks, D. E. (2012). Equine corneal ulceration. *Proceedings of the American Association of Equine Practitioners - Focus on Ophthalmology. Inside the Eye of the Horse*, Raleigh, NC, USA. pp. 51-61.
- Brooks, D. E., Andrew, S. E., Biros, D. J., Denis, H. M., Cutler, T. J., Strubbe, D. T., *et al.* (2000). Ulcerative keratitis caused by beta-hemolytic *Streptococcus equi* in 11 horses. *Veterinary Ophthalmology*, 3(2/3), 121.
- Brooks, D. E., Andrew, S. E., Denis, H. M., Strubbe, D. T., Biros, D. J., Cutler, T. J., *et al.* (2000). Rose bengal positive epithelial microerosions as a manifestation of equine keratomycosis. *Veterinary Ophthalmology*, 3(2/3), 83.
- Brunott, A., Boeve, M., & Velden, M. (2007). Grid keratotomy as a treatment for superficial nonhealing corneal ulcers in 10 horses. *Veterinary Ophthalmology*, 10(3), 162.
- Clode, A. B., & Matthews, A. G. (2011). Diseases and surgery of the cornea. En B. C. Gilger (Ed.), *Equine ophthalmology* (2nd ed., pp. 181-266). USA: Elsevier Saunders.
- Cutler, T. J. (2004). Corneal epithelial disease. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice*, 20(2), 319-343.
- de Linde Henriksen, M., Plummer, C. E., Mangan, B., Ben-Shlomo, G., Tsujita, H., Greenberg, S., *et al.* (2012). Visual outcome after corneal transplantation for corneal perforation and iris prolapse in 37 horses: 1998-2010. *Equine Veterinary Journal. Supplement*, (43), 115.
- Johns, I. C., Baxter, K., Booter, H., Hicks, C., & Menzies-Gow, N. (2011). Conjunctival bacterial and fungal flora in healthy horses in the UK. *Veterinary Ophthalmology*, 14(3), 195.
- Keller, R. L., & Hendrix, D. V. (2005). Bacterial isolates and antimicrobial susceptibilities in equine bacterial ulcerative keratitis (1993--2004). *Equine Veterinary Journal*, 37(3), 207.
- Lassaline, M. (2003). Emergency treatment of ocular trauma. En N. E. Robinson, & K. A. Sprayberry (Eds.), *Current therapy in equine medicine* (5th ed., pp. 461-467). USA: Elsevier.
- Lassaline-Utter, M., Cutler, T. J., Michau, T. M., & Nunnery, C. M. (2014). Treatment of nonhealing corneal ulcers in 60 horses with diamond burr debridement (2010-2013). *Veterinary Ophthalmology*, 17(SUPPL.1), 76.
- Ledbetter, E. C., Irby, N. L., & Kim, S. G. (2011). *In vivo* confocal microscopy of equine fungal keratitis. *Veterinary Ophthalmology*, 14(1), 1.

- Maggs, D. J. (2003). Ocular manifestations of equine herpesvirus. En N. E. Robinson, & K. A. Sprayberry (Eds.), *Current therapy in equine medicine* (5th ed., pp. 473-476). USA: Elsevier Saunders.
- Maggs, D. J., Miller, P. E., & Ofri, R. (2009). Córnea y esclera. En D. J. Maggs (Ed.), *Slatter fundamentos de oftalmología veterinaria* (4ª ed., pp. 179-205). España: Elsevier Saunders.
- Martín-Suárez, E. M., Galán, A., Tardón, R., & Molleda, J. M. (2007). Clinical findings and evolution of 10 cases of equine keratomycosis diagnosed in the south of Spain (Córdoba). *Proceedings of the European College of Veterinary Ophthalmologists and of the European Society of Veterinary Ophthalmology*, Genova, Italy.
- Michau, T. M., Schwabenton, B., Davidson, M. G., & Gilger, B. C. (2003). Superficial, nonhealing corneal ulcers in horses: 23 cases (1989-2003). *Veterinary Ophthalmology*, 6(4), 291-297.
- Miller, P. E. (2009). Úvea. En D. J. Maggs (Ed.), *Slatter fundamentos de oftalmología veterinaria* (4ª ed., pp. 207-233). España: Elsevier Saunders.
- Ollivier, F. J. (2005). Medical and surgical management of melting corneal ulcers exhibiting hyperproteinase activity in the horse. *Clinical Techniques in Equine Practice*, 4(1), 50-71.
- Ollivier, F. J., Brooks, D. E., Van Setten, G. B., Schultz, G. S., Gelatt, K. N., Stevens, G. R., et al. (2004). Profiles of matrix metalloproteinase activity in equine tear fluid during corneal healing in 10 horses with ulcerative keratitis. *Veterinary Ophthalmology*, 7(6), 397.
- Pearce, J. W., Giuliano, E. A., & Moore, C. P. (2009). *In vitro* susceptibility patterns of *Aspergillus* and *Fusarium* species isolated from equine ulcerative keratomycosis cases in the midwestern and southern United States with inclusion of the new antifungal agent voriconazole. *Veterinary Ophthalmology*, 12(5), 318.
- Peña, M. T., & Leiva, M. (2012). Claves clínicas para el diagnóstico y tratamiento de las úlceras corneales en el perro. *Clínica Veterinaria De Pequeños Animales: Revista Oficial De AVEPA, Asociación Veterinaria Española De Especialistas En Pequeños Animales*, 32(1), 15.
- Reed, Z., Thomasy, S. M., Good, K. L., Maggs, D. J., Magdesian, K. G., Pusterla, N., et al. (2013). Equine keratomycoses in California from 1987 to 2010 (47 cases). *Equine Veterinary Journal*, 45, 361-366.
- Sauer, P., Andrew, S. E., Lassaline, M., Gelatt, K. N., & Denis, H. M. (2003). Changes in antibiotic resistance in equine bacterial ulcerative keratitis (1991-2000): 65 horses. *Veterinary Ophthalmology*, 6(4), 309.
- Severin, G. A. (1998). Equine ophthalmology. *Proceedings of the 44th Annual Convention of the American Association of Equine Practitioners*, Lexington, KY, USA., 44. pp. 105-124.

- Smith, K. M., Pucket, J. D., & Gilmour, M. A. (2014). Treatment of six cases of equine corneal stromal abscessation with intracorneal injection of 5% voriconazole solution. *Veterinary Ophthalmology*, 17(1), 179-185.
- Stades, F. C., Wyman, M., Boevé, M. H., Neumann, W., & Spiess, B. (Eds.). (2007). *Ophthalmology for the veterinary practitioners* (2nd ed.). Hannover, Alemania: Schlütersche.
- Strubbe, D. T., Brooks, D. E., Schultz, G. S., Willis-Goulet, H., Gelatt, K. N., Andrew, S. E., et al. (2000). Evaluation of tear film proteinases in horses with ulcerative keratitis. *Veterinary Ophthalmology*, 3(2-3), 111-119.
- Tsujita, H., & Plummer, C. E. (2013). Corneal stromal abscessation in two horses treated with intracorneal and subconjunctival injection of 1% voriconazole solution. *Veterinary Ophthalmology*, 16(6), 451-458.
- Utter, M. E. (2008). Monitoring and treatment of eyes. En K. Corley, & J. Stephen (Eds.), *The equine hospital manual* (pp. 628-637). UK: Blackwell Publishing.
- Utter, M. E., Davidson, E. J., & Wotman, K. L. (2009). Clinical features and outcomes of severe ulcerative keratitis with medical and surgical management in 41 horses (2000-2006). *Equine Veterinary Education*, 21(6), 321.
- Wada, S., Hobo, S., & Niwa, H. (2010). Ulcerative keratitis in thoroughbred racehorses in Japan from 1997 to 2008. *Veterinary Ophthalmology*, 13(2), 99.
- Wada, S., Hobo, S., Ode, H., Niwa, H., & Moriyama, H. (2013). Equine keratomycosis in Japan. *Veterinary Ophthalmology*, 16(1), 1.
- Zeiss, C., Neaderland, M., Yang, F. C., Terwilliger, G., & Compton, S. (2013). Fungal polymerase chain reaction testing in equine ulcerative keratitis. *Veterinary Ophthalmology*, 16(5), 341.