

PATOLOGIAS OFTALMICAS ASOCIADAS A ALTERACIONES DE LOS COMPONENTES DE LA PELICULA PRECORNEAL

GUSTAVO ADOLFO GARCÍA SÁNCHEZ

Yael Avidan Elisser

JORGE ALANIS CALDERÓN

*Departamento de Medicina y Zootecnia para
Pequeñas Especies*

*Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia
Universidad Nacional Autónoma de México
Ciudad Universitaria, 04510, México, D.F.*

R. DAVID WHITLEY

*Department of Small Animal Surgery and Medicine
College of Veterinary Medicine,
Auburn University, Alabama 36849-5523*

I. Introducción	208
II. Alteraciones de la capa lipídica	210
III. Alteraciones de la capa acuosa	214
IV. Alteraciones de la capa de mucina	227
V. Conclusiones	230
Referencias	239

I. Introducción

La Queratoconjuntivitis Seca (QCS) es una patología caracterizada por la desecación de la superficie ocular acompañada de inflamación, dolor y enfermedad corneal conjuntival progresiva, asociadas a una secreción ocular abundante y pérdida de la capacidad visual (Fotografía 1). Con frecuencia se le asocia a una producción insuficiente de lágrima como su única causa, sin tomar en cuenta a los demás elementos que constituyen a la película precorneal (2, 6, 11, 38, 44, 64). Las alteraciones de esta película deben ser comprendidas como resultado de la interacción de un conjunto de factores, pues en ocasiones se pueden observar cambios en la superficie ocular, como neovascularización, ulceración y pigmentación, con semiología semejante a la observada en la QCS tradicional, en la cual existen niveles normales en la producción de lágrima. En estas patologías corneales es posible reconocer otras causas de enfermedad de la superficie ocular, como infecciones, irritación crónica o bien un parpadeo infrecuente como agentes casuales predisponentes, los cuales originan cambios en la película precorneal, no sólo de tipo cuantitativo sino también cualitativo. Por tanto, es preciso evaluar la producción lagrimal considerando posibles alteraciones en las capas de lípidos, agua o mucina, que en conjunto integran el sistema de protección precorneal (12, 27, 44,64).

En este escrito se presenta una revisión anatómica de la película precorneal, seguida de la presentación de las alteraciones oftalmológicas observadas en afecciones específicas de cada uno de sus componentes, haciendo énfasis en la etiología, diagnóstico y tratamiento de cada una de ellas. Se considera que la alta incidencia de estos problemas en la clínica diaria merece una discusión específica y detallada, con el fin de que el médico veterinario dedicado a la práctica

medica pueda diagnosticarlos en forma precisa; evitando así la pérdida de ojos capaces de mantener su función con una terapia adecuada.

La película precorneal (Fig. 1) es una cubierta compleja de fluido trilaminar, que consiste en una capa oleosa externa relativamente delgada de 0.1 μm , una capa acuosa intermedia mas gruesa que mide 7 μm aproximadamente y una capa de mucina que se encuentra en íntimo contacto con la superficie corneo conjuntival, la cual varía en grosor de 1 μm sobre la córnea a 2 μm sobre la conjuntiva (42, 44).

Es importante resaltar que, además de la presencia de los componentes antes mencionados, la formación y función de esta película triestratificada depende de la integridad anatómica de los bordes palpebrales, de movimientos oculares normales y de un mecanismo de parpadeo integral que permita el vaciamiento de las glándulas palpebrales, el estímulo para la producción de niveles basales de lágrima, así como la distribución homogénea de la mucina precorneal (20, 22, 44).

Dada la existencia de una compleja interacción entre los lípidos, la superficie acuosa y la mucina lagrimales, cualquier desbalance de tipo cualitativo o cuantitativo en alguna de ellas puede alterar la dinámica del fluido lagrimal y, por tanto, comprometer las funciones de las otra capas. La consecuencia directa de la alteración de alguno de los componentes es la hipertoncicidad y la deshidratación del epitelio corneal y conjuntival, con la resultante hipoxia de estas capas. Por tal motivo, los ojos con deficiencias lagrimales tienen mayor susceptibilidad a sufrir infecciones oculares superficiales por gérmenes oportunistas o gérmenes patógenos, irritación ocular crónica, así como acumulación de metabolitos tóxicos como el ácido láctico, células de descamación, mucina desnaturalizada y otros metabolitos de deshecho (27, 32, 44, 64).

II. Alteraciones de la capa lipídica

La capa superficial de lípidos de baja polaridad es producida por las glándulas tarsales o glándulas de Meibonio. Su función es evitar la evaporación de la lágrima y distribuir una capa homogénea de líquido precorneal durante el proceso de parpadeo. Su composición está dada por colesterol y ácidos grasos, los cuales son específicos para cada especie e inclusive para cada individuo, así como por algunos triglicéridos, que tienen una consistencia acuosa a temperatura palpebral. Las glándulas tarsales o de Meibonio son glándulas holocrinas distribuidas a lo largo de los márgenes palpebrales; están rodeadas de una densa capa de tejido conectivo denominada placa tarsal (1, 42, 50).

Estas glándulas sebáceas se encuentran en mayor número en el párpado. Tienen su orificio de salida a nivel del borde libre del párpado, donde sus rebordes epiteliales forman una línea en ángulo recto, conocida como "la línea gris" (Fotografía 2). Para vaciar su contenido, estas glándulas son suavemente comprimidas durante el proceso de parpadeo, aunque aún se desconoce el mecanismo exacto que controla su funcionamiento (42,43,44, 65).

Estudios experimentales en conejos en los cuales se ha producido la destrucción de las glándulas de Meibonio a través de la aplicación frecuente de epinefrina al 2%, han demostrado que la alteración de la capa de lípidos produce una disrupción inmediata de la película precorneal, con el subsecuente decremento en el grosor corneal (38).

McCulley *et al* proponen una clasificación de la inflamación palpebral crónica en seres humanos, lo cual confirma que diferentes tipos de blefaritis alteran la composición básica de los lípidos de la película precorneal, las cuales producen queratoconjuntivitis crónica y el síndrome del "ojo seco"; estos investigadores concluyen que la causa más común de ble-

faritis crónica es la dermatitis seborreica (21, 40). Dichos hallazgos han sido confirmados en perras y gatos repetidamente (12,59). En éstos se observa con frecuencia inflamación aguda de las glándulas de Meibonio o meibonitis, la cual se manifiesta clínicamente por la protrusión de la apertura de las glándulas tarsales, sobre el borde libre del párpado. Posteriormente, estas aperturas se obstruyen con la presencia de grasa deshidratada, lo cual puede llevar a la aparición de meibonitis crónica (10, 40).

Las meibonitis y las blefarconjuntivitis generalizadas o marginales en perros y gatos generalmente se asocian a la presencia de bacterias piógenas como el *Staphylococcus* spp, bacterias Gram (+) y levaduras. La infección de las glándulas de Meibonio también ocasiona una degradación anormal de los lípidos palpebrales y, consecuentemente, la acumulación de lípidos de alta polaridad, los que al mezclarse con la lágrima generan la disrupción de la película precorneal (44, 58).

En casos crónicos de meibonitis, se puede presentar la ruptura de los acines glandulares tras su obstrucción. Esto resulta en la liberación de contenidos lipídicos en el tejido periacinar, con la consecuente formación de chalaziones múltiples y granulomas lipídicos que van a irritar por fricción a la superficie ocular, con el posterior daño corneal. La queratitis superficial resultante se manifiesta por la aparición de un ligero edema epitelial difuso, áreas de irregularidad en la superficie corneal, así como la presencia de un infiltrado vascular perilimbal superficial (10, 40, 44).

El diagnóstico de meibonitis aguda a crónica se realiza a través de la observación directa de los bordes palpebrales, o bien invirtiendo el borde palpebral, con ayuda de alguna fuente de magnificación. Los bordes palpebrales enrojecidos e inflamados indican meibonitis aguda o subaguda marginal (Fotografía 3). Asimismo, se puede observar la presencia de

secreción costrácea teñida con porfirinas e hiperemia conjuntival, las cuales se pueden acompañar de pequeñas áreas elevadas de color gris-blanquecino presentes en la cara interna del párpado, que corresponden a chalaziones o quistes de las glándulas tarsales. Su presencia puede llegar a indicar un proceso palpebral crónico asociado a un sobrecrecimiento bacteriano y formación de granulomas periglandulares (12, 44,59).

En estos casos se aconseja que, posteriormente a la aplicación de anestésicos tópicos, se realice una manipulación suave de los bordes palpebrales, ayudándose de un forceps de punta roma, para poder vaciar el contenido glandular al realizar una presión suave. La secreción de las glándulas de Meibonio normalmente es de tipo viscoso claro, muy semejante al aspecto del aceite vegetal. En condiciones de inflamación crónica o de sobrecrecimiento bacteriano, esta secreción se vuelve espesa y opaca, con aspecto cremoso o semisólido (12, 44).

El tratamiento de las anormalidades en los lípidos precorneales lagrimales se debe enfocar a la estabilización de la película precorneal y al control del proceso infeccioso asociado. La meibonitis bacteriana aguda marginal debe ser tratada con antibióticos de amplio espectro como gentamicina, tobramycin o combinaciones de triples antibióticos, los cuales se deberán aplicar tópicamente tres veces al día, por un mínimo de tres semanas.

Idealmente, la selección del antibiótico debe basarse en los resultados del cultivo bacteriológico del material obtenido al vaciar las glándulas palpebrales. Para facilitar la acción de estos antibióticos, se sugiere practicar el lavado de los bordes palpebrales, dos veces al día, con shampoos antiseborreicos, los cuales ayudan a remover secreciones acumuladas. También se recomienda la aplicación consecutiva de paños calientes secos, que permiten disminuir la inflamación y aumentar la

permeabilidad de la piel, incrementando además la vasodilatación local y, por lo tanto, el flujo sanguíneo y presumiblemente favoreciendo la cicatrización (10, 42).

El uso tópico y sistémico de antibióticos también se aconseja en el caso de blefaritis granulomatosa o en presencia de glándulas de Meibonio abscedadas o rotas, acompañándolos del uso de esteroides tópicos con poca penetración intraocular, como la hidrocortisona, siempre y cuando no haya ulceración corneal (24, 39, 40, 44).

Entre los antibióticos de administración oral se aconseja el uso de cloxacilina o trimetopim-sulfadiazina, los cuales se deberán administrar por un mínimo de dos a tres semanas. Si se elije el segundo, hay que prevenir al propietario de una posible hiposecreción lagrimal inducida por el medicamento (44).

Cuando existe inflamación palpebral excesiva, se aconseja la administración de antiinflamatorios sistémicos para disminuir la inflamación palpebral difusa. En pacientes seborreicos o hipotiroideos, los fármacos esteroidales deben administrarse de manera cuidadosa y de preferencia usando días alternados para minimizar los efectos secundarios. En algunos casos, se aconsejan agentes inmunoestimulantes del tipo del levamizol en casos de blefaritis bacteriana crónica (24, 39, 44).

En casos demasiados severos, podría hacerse necesario la curación quirúrgica de las chalazias con el fin de remover las secreciones secuestradas o los granulomas, lo que permite la resolución de granulomas focales.

Algunas meibonitis crónicas muestran una alta tendencia a recurrir, por lo que puede ser necesario practicar tratamientos intermitentes intensivos o una terapia de mantenimiento continua.

Resulta imposible que durante el proceso de recuperación de la meibonitis difusa se apliquen ungüentos tópicos o emolientes a base de petrolatos, que además contengan aceites vegetales o lanolina líquida con el fin de servir como sustitutos de lípidos en la función lagrimal, mientras que la secreción palpebral se regulariza. Dichos ungüentos van a lubricar la superficie ocular, además de evitar la evaporación de lágrimas siendo especialmente eficaces cuando no existen irregularidades de la superficie conjuntival, de los bordes palpebrales, o bien en presencia de granulomas asociados con chalaziones (10, 24, 39, 44, 58).

III. Alteraciones de la capa acuosa

La capa de fluido lagrimal de la película precorneal se origina primariamente de la glándula lagrimal orbitaria y de la glándula superficial del tercer párpado en el caso del perro y el gato. Esta ultima representa el análogo de las glándulas accesorias humanas, produciendo de 30 a 57% del total de las lágrimas presentes (64).

La composición de la lágrima es 99% agua, además de un producto antibacteriano llamado lisozima, así como sales inorgánicas, glucosa, urea, polímeros de superficie activos, glicoproteínas y algunas proteínas como lactoferrina, prealbuminas e inmunoglobulina A secretora, específicas de cada glándula lagrimal y de cada especie (21, 44, 61).

Esta lágrima cubre las necesidades metabólicas de las capas superficiales de la córnea avascular, supliendo glucosa, electrolitos, oxígeno y agua; también remueve metabolitos como ácido láctico y bióxido de carbono, así como detritus celulares y bacterias que de otra forma se acumularían sobre la superficie corneal (44).

Se ha demostrado la presencia de fibras simpáticas y parasimpáticas en el tejido lagrimal de perros (54).

Un gran número de patologías puede ocasionar alteraciones en esta capa de la película precorneal, tanto en seres humanos como en animales, dando lugar a la patología conocida como Queratoconjuntivitis Seca (QCS) (12, 64).

La QCS puede ocurrir como un desorden oftálmico aislado o asociado con disfunciones inmunológicas. Entre las etiologías se incluyen infecciones por moquillo canino, (causante de una adenitis lagrimal aguda), traumas, toxicidad inducida por fármacos y medicamentos, disfunciones neurológicas idiopáticas, adenitis autoinmune, hipoplasia congénita y atrofia senil de la glándula lagrimal (25, 27, 64).

En caso de conjuntivitis crónica se puede producir cicatrización ocasional de los ductos lagrimales, que evitará el flujo de lágrimas hacia el saco conjuntival. En conjuntivitis aguda se puede observar QCS transitoria ocasionada por una obstrucción temporal secundaria a la inflamación, pero reversible. Estos mecanismos posinflamatorios al parecer son la causa más común de QCS en gatos (27, 44).

La QCS puede afectar a animales con disfunciones inmunológicas, como lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, anemia hemolítica autoinmune, hepatitis crónica activa, eclampsia, atopia asociada a algunas endocrinopatías como hipotiroidismo, hipoadenocorticismismo, hiperadrenocorticismismo, diabetes mellitus e hipoestrogenismo (12, 27, 64).

Recientemente se postula a la destrucción del tejido glandular de origen inmunomediado como causa frecuente de QCS en el perro. En una serie de 49 glándulas orbitales y glándulas del tercer párpado removidas de perros afectados con QCS, no fue posible observar agentes infecciosos al evaluarlas con microscopía de luz y electrónica; empero, se observó infiltración por células mononucleares con grados variables de fibrosis,

infiltración grasa y atrofia. El 90% de estos perros presentó niveles elevados de gamma o β_2 globulinas (26).

Existe una mayor incidencia de QCS en ciertas razas de perros (Cuadro 1) y gatos (Cuadro 2), siendo mas frecuente en individuos de 7 años de edad o mayores. En la raza West Highland White Terrier se ha encontrado mayor incidencia en hembras (57), tal como ocurre en mujeres afectadas con Síndrome de Sjörger (QCS y boca seca). Usando el modelo animal del Síndrome de Sjörger, el ratón hembra MRL/MP-1pr/1pr, se observa que animales afectados con una avanzada inflamación lagrimal linfocítica muestran mejoría al ser tratados con testosterona. El hallazgo de que la testosterona se comporte como un inmunosupresor endógeno, da soporte a la premisa de que exista predisposición en hembras a procesos autoinmunes (19, 27).

CUADRO 1 RAZAS DE PERROS COMUNMENTE AFECTADAS POR QUERATOCONJUNTIVITIS SECA (QCS)

Bull Dog	Kerry Blue Terrier
Lhasa Apso	Bull Terrier
West Highland White Terrier	Boston Terrier
Sealyham Terrier	Yorkshire Terrier
Pug	Poodle Miniatura
Bloodhound	Dachshund
Pekingese	Schnauzer Miniatura
Shih Tzu	Chow Chow
Cocker Spaniel (Americano)	Golden Retriever
Springer Spaniel	

Whitley, *et al.* (64)

En razas como el Cocker Spaniel Americano, el Bull-dog Ingles, el Beagle, el Boxer y el gato Burmes, se ha observado que la remoción quirúrgica del tercer parpado acelera o

promueve el desarrollo de QCS (41). La hipoavitaminosis A en el caso de perros y gatos es una causa poco probable de QCS (15). En algunas ocasiones, se ha relacionado demodicosis y seborrea con QCS, aunque el mecanismo exacto para que esto suceda aún no se define.

CUADR02
RAZAS DE GATOS COMUNMENTE AFECTADOS CON
QUERATOCONJUNTIVITIS SECA (QCS)

Burmese
Abisinio
Himalayo
Persa
Doméstico pelo corto

Whitley, *et al.* (64)

La alacrimia congénita ocurre ocasionalmente como una xerosis severa casi siempre es unilateral y afecta a razas de talla pequeña (17,18,27,57,64).

Varios fármacos y agentes anestésicos se asocian al decremento en la producción de lágrimas; entre éstos se incluyen atropina, fenazopiridina¹ sulfatiazol, sulfasalazina² sulfadiazina sola o en combinación con trimetropim, combinaciones de trimetropim-sulfametoxazol, sulfisoxazol, fenoxibenzamina (agente bloqueador alfa-adenérgico causante de hipotensión), maleato de timolol, halotane y metoxifluorane (9, 48, 63, 64). La inducción de QCS por medicamentos es asociada más frecuentemente a la terapia con sulfonamidas; se precisa que es causada por un efecto lacrimotóxico directo, inducido por el anillo piridina que contiene nitrógeno sobre las células acinares lagrimales. El pronóstico para restaurar la producción de lágrima en casos de reacciones tóxicas se

¹ Azo-Gantrisin

² Azulfidina

relaciona directamente con la duración de la terapia y la edad del animal; sin embargo, los signos clínicos de QCS no ocurren sino hasta un mes después de iniciada la terapia con sulfonamidas (9, 48, 64).

La xerosis neurológica unilateral ha sido observada en algunos casos de trauma facial, en infecciones del oído o daño al tallo cerebral (29).

Cualesquiera que sea la causa de QCS, los propietarios generalmente se quejan de la presencia de secreción ocular mucopurulenta, además de la apariencia enrojecida de los ojos y diferentes grados de fotofobia (Fotografía 4). Asimismo, puede haber historia de parpadeo frecuente o dolor ocular. En m ú 1 ti pies ocasiones, se puede encontrar antecedentes de otros tratamientos que produjeron mejoría transitoria o parcial, dado que la mayoría de las preparaciones aftálmicas humedecen el ojo, ayuda a la lubricación y, por lo tanto, mejoran la apariencia clínica de un ojo seco.

Los signos clínicos que presenta un paciente afectado con QCS se dividen en agudos y crónicos. La forma aguda se caracteriza por la aparición de dolor ocular intenso y ulceración corneal (Fotografía 5); la forma crónica puede manifestarse por conjuntivitis ligera con cambios corneales mínimos (Fotografía 6), o bien por conjuntivitis muy severa, neovascularización de la córnea y queratitis pigmentaria (Fotografía 7).

Los pacientes con QCS aguda presentan un blefaroespasmó continuo, hiperemia conjuntival intensa con presencia de exudado mucoso, así como protusión e hiperemia del tercer párpado. La córnea que es expuesta a una pérdida espontánea de lágrima aparece opaca e irregular, presentando además edema, ulceración central, periférica multifocal o ambas y neovascularización. Algunas de estas úlceras progresan con rapidez a malacia y dehiscencia hasta presentar perforación

corneal y prolapso del iris. La severidad de la inflamación depende de la extensión y duración de la deficiencia de la película precorneal. Los pacientes con QCS crónica presentan conjuntivitis crónica y un exudado denso que puede ir de mucopurulento a purulento (Fotografía 8). La pigmentación y la cicatrización resultantes de la QCS pueden llevar a la ceguera, lo que hace que esta enfermedad sea importante en medicina veterinaria.

Los exámenes diagnósticos empleados en pacientes afectados con QCS incluyen la prueba de Schirmer, tira de papel filtro No. 40 o 41 que permite medir la cantidad de lágrimas producidas por minuto (12), cultivos bacteriológicos corneo-conjuntivales, citología conjuntival exfoliativa y tinciones corneales con fluoresceína, para observación de anomalías en el epitelio corneo-conjuntival, patencia del drenaje nasolagrimal y tiempo de retención de la película precorneal, y rosa de bengala, para evidenciar áreas de necrosis epitelial (Fotografía 9) y la presencia de la mucina como componente de la película precorneal, cuya producción se incrementa al disminuir la cantidad de lágrimas presente, aunque sus características bioquímicas se alteran (2, 6, 12, 64). El valor promedio obtenido en la prueba de Schirmer realizada en perros normales es de 21 $\pm$ 4.2 mm de humedad/ min. (13, 55, 64), y de 16.2 $\pm$ 3.8 mm de humedad/min. en gatos normales (41, 64). En presencia de los signos clínicos típicos, valores menores de 8 a 10 mm de humedad/min. suelen indicar QCS, mientras que valores por debajo de los 5 mm de humedad/min. se acompañan de semiología severa. En gatos con QCS, los valores de la prueba de Schirmer se encuentran entre los 0 y 6 mm de humedad/min.

La terapia para el paciente afectado con QCS se debe encaminar a cumplir con los siguientes objetivos: eliminar la causa en los casos en que esto sea posible, reemplazar la película precorneal, estimular la producción basal de lágrimas,

controlar y prevenir las infecciones bacterianas y disminuir la inflamación.

Históricamente, se han intentado múltiples combinaciones de medicamentos para cumplir con los objetivos antes mencionados. En casos en los cuales los resultados no son satisfactorios a corto o mediano plazo, la alternativa quirúrgica de la transposición del conducto parro ideo es la elección (4,6,34,64,66).

Para el reemplazo de la película precorneal existen diversas preparaciones de lágrima artificial. Entre éstas se incluyen los ésteres de celulosa, hidroxietil-celulosa e hidroxipropilmetilcelulosa 4000¹; éstos se utilizan aplicando una o dos gotas en el ojo afectado tres veces al día. Otros polímeros usados como sustitutos de lágrimas son el alcohol polivinílico² y los dextranos. De estos últimos, el Dextran 70 es un polímero de glucosa con propiedades mucomiméticas que se encuentra en algunos productos extranjeros³. La povidona es un polímero lineal desarrollado recientemente, capaz de estabilizar la película precorneal y que en la actualidad aún no se encuentra en el mercado (8, 16, 49, 64).

La combinación de preparación de lágrima artificial resulta la mejor opción en el control de la QCS, procurando incluir uno de los sustitutos viscosos (metilcelulosa), una solución no viscosa (alcohol polivinílico) y un ungüento de tipo trilaminar que contenga la combinación de petrolato-agua-aceite mineral⁴, con el fin de prolongar su acción y maximizar los resultados. Es importante mencionar que la solución salina fisiológica o las soluciones para lavado ocular no se aconsejan como tratamiento, ya que éstas causan disrupción de la película precorneal.

¹Lagricare - ICN

²Lagrifilm - Allergan

³Tears Renewed - Arkon, Tears Naturale II - Pharmafair Inc.

⁴Duralagrime - Grin

En la actualidad, existen implantes oftálmicos, capaces de liberar de manera continua lágrima artificial cuando son colocados en el fondo del saco conjuntival. Éstos deben ser colocados sobre la superficie conjuntival, previamente humedecida, una o dos veces al día. En un estudio realizado en perros, se encontró que los mejores resultados se obtienen al colocar el implante en el fondo del saco conjuntival superior, donde son capaces de liberar lágrimas hasta por 8 horas. De estos implantes, se recomienda Lacrisert¹, que tiene forma de bastón, mide 1.3 mm de diámetro x 3.5 mm de largo, es hidrosoluble y contiene 5 mg de hidroxipropil-celulosa; resulta efectivo para estabilizar y engrosar la película precorneal canina (12).

Los parasimpaticomiméticos, como la pilocarpina, son capaces de estimular la producción lacrimal, siempre y cuando exista tejido lagrimal funcional. La pilocarpina se utiliza en forma tópica y oral; sin embargo, el efecto lacrimogénico logrado con la aplicación local es mínimo y causa irritación ocular e iridociclitis. La pilocarpina en forma oral es efectiva en algunos casos. Se aconseja el uso de la concentración al 2% y una dosis de 2 - 4 gotas cada 12 h por cada 10 kg de peso corporal; es preferible acompañar las gotas de una pequeña cantidad de alimento. En perros de talla pequeña o gatos se aconseja la concentración al 1%, utilizando 1 a 2 gotas por cada 2.5 kg de peso. Algunas veces la pilocarpina administrada oralmente induce reacciones tóxicas que incluyen salivación excesiva, bradicardia, vómito y diarrea, en cuyo caso deberá suspenderse su administración. La respuesta lacrimogénica a la pilocarpina no es observada de inmediato y puede tardar de 2 a 6 semanas en aparecer. Cuando no se obtiene respuesta en las primeras cuatro semanas, se aconseja incrementar la dosis a razón de una gota a la vez; si aparecen signos clínicos

¹ Merck Sharp & Dome

de intolerancia como vómito o diarrea, se debe detener la administración de pilocarpina y, una vez desaparecidos, reiniciar el tratamiento con dosis bajas. La bradicardia puede agravar la presentación de bloqueos cardiacos preexistentes. Su administración oral se contraindica en pacientes con insuficiencia cardiaca, diarrea crónica, bloqueo cardiaco o pancreatitis. En estos casos se aconseja la administración tópica de pilocarpina de 0.25% al 1% cada doce horas (12,37, 64).

En los casos de QCS se puede observar una disminución en los niveles de lisozima lagrimal, lo cual predispone a la aparición de infecciones bacterianas secundarias (14). Los cultivos bacteriológicos realizados en estos pacientes muestran la presencia de grupos bacterianos muy heterógeneos, por lo que se aconseja el empleo de antibióticos de amplio espectro, como polimixina-neomicina o cloranfenicol, por periodos que van de 14 a 21 días. En pacientes sin ulceración corneal concomitante a la QCS, resulta benéfico combinados con la aplicación de esteroides tópicos con baja penetración intraocular del tipo de la hidrocortisona¹, que al actuar sobre la superficie córneo-conjuntival reduzcan los cambios inflamatorios y, por tanto, retarden la pigmentación corneal. Si se detecta la ulceración, se utilizan sólo antibióticos, evitando aplicar atropina tópica, ya que ésta puede disminuir aún mas la producción de lágrima existente. Se debe evitar el uso de lentes de contacto suaves o de conchas de colágena, ya que ambos requieren de superficies muy húmedas para mantener su función e hidratación (2, 6, 12, 53, 64).

Otros medicamentos que se sugieren en el tratamiento de la QCS incluyen el uso de agentes mucolíticos, como la acetilcisteína al 5% o 10%, mezclados con lágrima artificial², los cuales aparentemente disminuyen la producción excesiva

¹Trióptico compuesto - Grin

²Cisteína - Sophia

de moco. Sin embargo, es un producto difícil de encontrar, muy inestable y puede resultar altamente irritante para el globo ocular; además, la mayoría de los animales parece responder bien a la terapia tópica sin el uso de estos agentes (64).

La vitamina A desempeña un papel importante en la regulación del crecimiento de las células epiteliales. Las preparaciones tópicas a base de vitamina A, ácido retinoico al 0.1%, acetato de retinil¹ mezcladas con lágrima artificial y la preparación oral de palmitato de retinil, parecen proporcionar un alivio importante en los pacientes con QCS reemplazados con lágrima artificial o en los que han sido sometidos a transposición del conducto parotídeo (64).

Recientes investigaciones clínicas han demostrado que la aplicación de ciclosporina A (CsA)² directamente sobre el globo ocular, estimula la producción de lágrima, además de mostrar algunos efectos benéficos sobre la queratitis que acompaña a los pacientes con QCS. La CsA es un inmunosupresor no citotóxico, con efectos reversibles al suspenderse. Se utiliza primariamente para el transplante de órganos humanos, en el tratamiento del síndrome de injerto-versus-huésped después del transplante de médula ósea y en el tratamiento de enfermedades autoinmunes (síndrome uveo-meningoencefalítico y lupus sistémico); algunos de sus efectos son bloqueados por la indometacina (27,56,62,64). En pacientes en los que se ha usado como inmunosupresor único o combinado con prednisona, se observa una menor incidencia de rechazos y complicaciones infecciosas que en aquellos tratados con azatiopirina, prednisona y anticuerpos antilinfocíticos. Se sugiere que la acción primaria de la CsA es inhibir la actividad de las células T-ayudadoras, además de permitir la activación de las células T-supresoras; se genera así un cambio en el

¹Aquasol-A-Armour Pharmaceutical EUA
²Sandimmune solución oral - Labs. Sandoz

balance inmune originado por las células T hacia la tolerancia inmune (3, 27, 52, 62, 64). Con base en la hipótesis de que la QCS canina involucra un factor inmunomediado asociado a una acción insuficiente de las células T-supresoras dentro de la glándula lagrimal, los autores de este trabajo consideran que la CsA es capaz de revertir la adenitis lagrimal crónica causante de QCS. En estudios *in vitro* se ha demostrado que la CsA bloquea la liberación de la señal mediada por 10s antígenos sobre el núcleo de las células T, inhibe la proliferación de las células T, reduce la producción de gamma interferón producido por las células T, bloquea la síntesis de proteína de los linfocitos producidos en respuesta a mitógenos, inactiva la producción de linfocinas, no produce lisis linfocítica, inhibe la proliferación de fibroblastos y queratinocitos, además de poder prevenir las respuestas oculares alérgicas (3, 27, 28, 51, 52, 62, 64).

Asimismo, se ha propuesto un mecanismo de acción hormonal de la CsA sobre la glándula lagrimal; se sugiere que ésta inactiva receptores reguladores de prolactina, identificada en acines glandulares y fluido lagrimal, la cual ejerce efectos inmunopermisivos a nivel celular, lo que limita la secreción lagrimal en condiciones normales. En los casos de QCS hay liberación de linfocinas, entre las que se incluye una proteína semejante a la prolactina, la cual podría ser responsable de inhibir la regeneración de los acines glandulares y la producción de gránulos secretores, por lo que al inhibirla existe un fenómeno reversible (5, 27).

La terapia recomendada es de una gota de solución oral de CsA al 2% en aceite de oliva o aceite de maíz (esterilizada por filtración a través de un filtro millipore de 22 micrones) en ojos afectados, 2 a 3 veces al día. Para que la CsA sea efectiva debe haber tejido lagrimal funcional. Aquellos enfermos que presentan valores de la prueba de Shirmer menores a los 2 mm de humedad/min. tienen un pronóstico menos favorable.

Empero, se sugiere que al incrementar la frecuencia de la medicación podría lograrse un aumento hasta de 10 mm de humedad/min., después de 2 a 3 semanas de tratamiento hasta en 60% de los pacientes (7, 56, 64).

Durante el tratamiento de la QCS con CsA se puede observar reducción de la neovascularización corneal, edema estromal, hipertrofia epitelial así como del rango de pigmentación y cicatrización independientemente de los valores de lágrima obtenidos (Fotografía 10 y 11). Esto demuestra que los cambios mencionados ocurren por inflamación crónica, además del grado de resequedad.

El tratamiento quirúrgico de la QCS debe limitarse a casos en los cuales el tratamiento médico no ha sido efectivo, el dueño no ha podido aplicar el tratamiento de manera adecuada o en los casos en que el costo del tratamiento médico por el resto de vida del paciente lo hace prohibitivo. Por supuesto, no todos los pacientes con QCS son idóneos para cirugía y no todos se benefician del mismo tipo de procedimiento. Por ejemplo, una QCS acompañada de queratopatía por exposición secundaria a lagofalmina (Fotografía 12), euriblefaron (Fotografía 13) o parálisis facial mejorará muy ligeramente al practicarse una transposición de conducto parotídeo; sin embargo, le resultará de mucha ayuda el realizar una cantoplastia lateral permanente (23). La transposición del conducto parotídeo puede considerarse como una alternativa para reemplazar la secreción lagrimal con saliva, la cual posee características físicas y químicas muy semejantes. Sin embargo, resulta primordial evaluar su producción, así como la patencia del conducto mismo. Para esto, se aconseja observar la salida de la saliva a través de la papila del conducto parotídeo por encima del primer molar superior, o aplicar una gota de atropina al 1 % sobre la lengua y evaluar el incremento en la salivación. Este procedimiento puede realizarse por el acercamiento abierto o por el cerrado; en caso de ser ambos

ojos los afectados, éste puede realizarse en forma bilateral simultáneamente. Por último, es importante tomar en cuenta que no se trata de un procedimiento libre de complicaciones posoperatorias, tanto tempranas como tardías, las cuales deben darse a conocer a los propietarios. Es posible la presentación de lesiones al conducto durante el tiempo transoperatorio, el ser necesario alargar el conducto al momento quirúrgico con un mandil de mucosa oral al ser insuficiente en su longitud, la formación de fibrosis periductales, torsiones o estrangulamientos y desinserciones del conducto transpuesto, así como la precipitación de cristales sobre la cornea o los párpados (Fotografía 14), la cual puede tratarse con una solución al 1 % de EDTA (ácidoetil-diamino-tetracético) y una dieta baja en nitritos (dieta de prescripción sid - Hill's Pet Products). La aparición de dermatitis aguda húmeda por sobreflujo de saliva es una complicación común, la cual puede requerir desde un tratamiento tópico con vaselina y lubricantes o bien la reducción del lumen del conducto mediante un procedimiento quirúrgico, hasta regresar el conducto transpuesto a su posición original. El rango de éxito de la transposición del conducto parotídeo se considera de 65% a 95% (4, 12,59,60,64).

Cuando la QCS ocurre en razas exoftálmicas, la exposición de la cornea y la conjuntiva puede agravar severamente el cuadro clínico. Si el enfermo es incapaz de cerrar completamente los párpados o duerme con los ojos abiertos, el problema debe solucionarse acortando la abertura del canto lateral mediante una cantoplastia permanente que reduzca la zona de exposición; tal procedimiento también puede realizarse en ambos ojos al mismo tiempo (12, 23, 64).

El más simple de los procedimientos usados en el tratamiento de la QCS es la obstrucción de las puntas lagrimales, mismo que solo deberá realizarse cuando haya algo de humedad. Este procedimiento puede realizarse por

debridamiento y sutura de los conductos, por cauterización por calor o por taponamiento con émbolos plásticos. Dichos procedimientos no se usan con frecuencia y existe controversia sobre sus beneficios (33, 64).

IV. Alteraciones de la capa de mucina

La producción insuficiente de glicoproteínas por las células globosas de la conjuntiva resulta en anormalidades de la mucina precorneal, tanto en seres humanos como en animales (30, 35). Existen múltiples estudios sobre la fisiopatología y las patologías que pueden afectar es te importan te componen te (31,36,45). La mucina preocular forma una interfase entre la capa acuosa de la película precorneal y la cornea; asimismo, atrapa bacterias y otras partículas y contiene inmunoglobulinas (IgA) y lisozimas microbicidas. Por medio de débiles enlaces con el glicocáliz de las vellosidades epiteliales corneales, el gel de mucina forma una barrera física y química entre el ambiente y los tejidos. Algunas funciones adicionales de la mucina incluyen la lubricación e hidratación de la cornea y la conjuntiva (44, 45, 46, 64).

Una parte de la mucina preocular se encuentra disuelta formando una solución con la capa acuosa, disminuyendo así la superficie de tensión de la lágrima y facilitando su difusión; mientras, otra parte forma un gel que permite a la mucina llenar irregularidades de la superficie ocular y permitir una cornea perfectamente lisa desde un punto de vista óptico (46).

En seres humanos, algunas enfermedades del segmento ocular externo se asocia a deficiencias cualitativas y cuantitativas en la capa preocular de mucina. La deficiencia de vitamina A, quemaduras por álcalis, pénfigo cicatrizal, el síndrome de Steven-Johnson, tracoma (infección por clamidia), radiación, irritación ocular crónica, paresis palpebral o la anestesia corneal crónica son algunos ejemplos. Estas

anormalidades dan por resultado la pérdida de estabilidad de la película precorneal, con la consecuente desecación corneal (35, 36, 44).

En perros, se ha visto la aparición espontánea de deficiencia de mucina asociada a la infiltración de células inflamatorias en las capas mucosa y submucosa conjuntivales, las cuales reducen o eliminan las células globosas, posiblemente como consecuencia de procesos infecciosos o inmunomediados. Asimismo, se puede presentar a consecuencia de un proceso cicatrizal secundario a una conjuntivitis ulcerativa extensiva (31,45,47).

Los hallazgos clínicos de los pacientes con deficiencia de mucina incluyen la presencia de queratoconjuntivitis crónica, ulceración corneal y la ausencia de secreción ocular, aunado a una producción normal de lagrime, sin acompañarse de otros factores de irritación (Fotografía 15). La falta de secreción ocular se relaciona directamente con la ausencia de mucina. En estudios histopatológicos de estas conjuntivas, se ha demostrado desde la presencia de cantidades muy disminuidas de células globosas hasta su ausencia total (31, 45).

El diagnóstico de deficiencia de mucina ocular debe estar respaldado por la prueba del Tiempo de Ruptura de la Película Precorneal (TRPP) y confirmado con una biopsia conjuntival que permita cuantificar el número de células globosas presentes en la conjuntiva. La prueba de TRPP se realiza aplicando sobre la superficie corneal una 0 dos gotas de fluoresceína; entonces se deja al paciente parpadear una 0 dos ocasiones para luego sostener manualmente 10s los bordes palpebrales abiertos. El TRPP es medido como el tiempo que transcurre desde el último parpadeo hasta la aparición de la primera área seca en la película precorneal. Es importante mantener iluminada la superficie corneal con un filtro de azul de cobalto,

una luz de hendidura azul o luz ultravioleta, con el fin de hacer fluorescer la tinción y así detectar el momento en que se forme el área de resequedad corneal. El tiempo normal de TRPP es de aproximadamente 20 segundos (19 ± 5 segundos); en términos generales, es menor a los 5 segundos en pacientes con deficiencia de mucina precorneal. Se pueden, obtener falsos positivos en pacientes que sufren de exposición corneal, aplicación de anestésicos locales o presencia de irritantes corneales, porque todos éstos disminuyen el TRPP (36, 44, 45, 64). En la biopsia conjuntival, se aconseja realizarla después de aplicar un anestésico tópico que permita remover una muestra de 3 mm x 4 mm del fondo conjuntival ventral "siendo ésta la zona con una mayor población de células globosas", por detrás del tercer párpado (47). Tomada la muestra se coloca sobre una laminilla y se fija en solución formalina al 10%. Se hacen cortes de la porción epitelial de la conjuntiva y, después de teñirlas, se hace un conteo bajo el microscopio del número de células epiteliales globosas y no globosas, para establecer "el radio de células globosas con respecto al número total de células epiteliales". El rango normal esperado es de 0.29 a 0.3%; en animales afectados, este valor puede llegar hasta 0.05% o menos (31, 44, 47, 64).

El tratamiento recomendado para la queratoconjuntivitis asociada a deficiencia de mucina consiste en la aplicación tópica de fármacos mucinomiméticos, como aquellos sustitutos de lágrima que contienen algún polímero como base o están hechos con metilcelulosa al 2%. Asimismo se recomienda un tratamiento específico en caso de ulceración corneal y la administración de antiinflamatorios tópicos en algunos casos. Las sustancias viscoelásticas que contengan ácido hialurónico pueden proporcionar beneficios a la terapia al proporcionar humedad adicional a la córnea (46, 64).

V. Conclusiones

La Queratoconjuntivitis Seca es una enfermedad resultante de alteraciones en la capa de película precorneal, constituida por lípidos, agua o lágrimas y mucina. Estos elementos son producidos por los párpados, la glándula supraorbitaria y el tercer párpado, así como por la conjuntiva respectivamente; tienen como función mantener la integridad anatomofuncional de la córnea y por tanto su transparencia óptica.

múltiples patologías pueden afectar a los componentes precorneales, lo cual repercute en un mal funcionamiento de los restantes y la consecuente inflamación, neovascularización y ulceración o pigmentación corneal.

El diagnóstico de las alteraciones de la película precorneal se realiza con base en la historia clínica y los hallazgos del examen oftálmico. Generalmente, se observa secreción mucopurulenta abundante, la cual representa una respuesta de protección ocular, dolor ocular, blefaroespasma y diferentes grados de inflamación córneo-conjuntival. Algunos exámenes complementarios utilizados en el diagnóstico de las patologías de la película precorneal incluyen las tinciones oftálmicas, la prueba de Schirmer para medir la cantidad de lágrima producida, los cultivos bacteriológicos, las biopsias conjuntivales y el tiempo de ruptura de la película precorneal.

El tratamiento de la queratoconjuntivitis seca debe encaminarse a tratar de eliminar el agente causal, reemplazar las capas de la película afectadas, estimular su producción, evitar el sobrecrecimiento de agentes infecciosos, así como tratar de mantener la integridad corneal para evitar el daño a las delicadas estructuras intraoculares y preservar la visión del paciente.

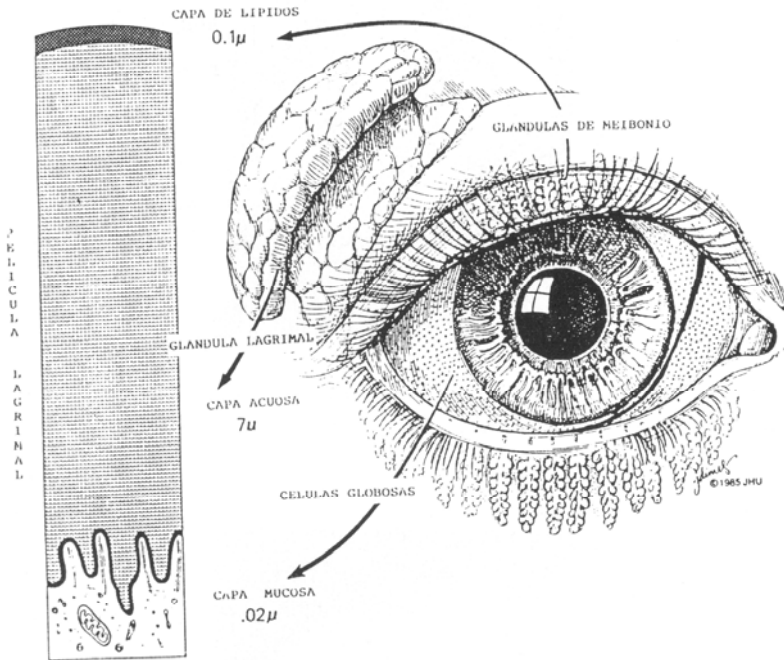
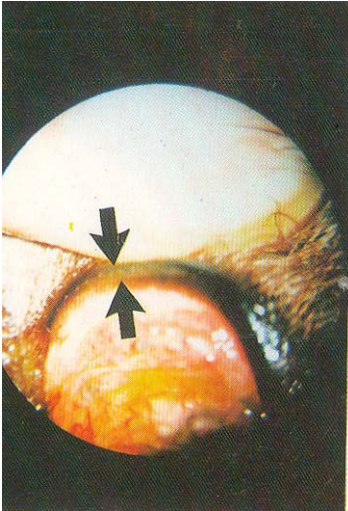


Fig. 1. Diagrama que muestra origen, distribución y componentes de la película precorneal Maugene E. A., 1986 (38).



Fotografía 1. Ojo afectado con QCS en el que se observa secreción mucoide abundante e inflamación corneo conjuntival.



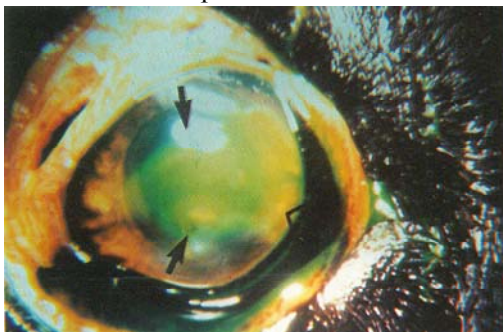
Fotografía 2. Ojo en el que se muestra la "línea gris" en el párpado superior (flechas).



Fotografía 3. Perro afectado con meibonitis aguda marginal. Obsérvese los bordes palpebrales enrojecidos.



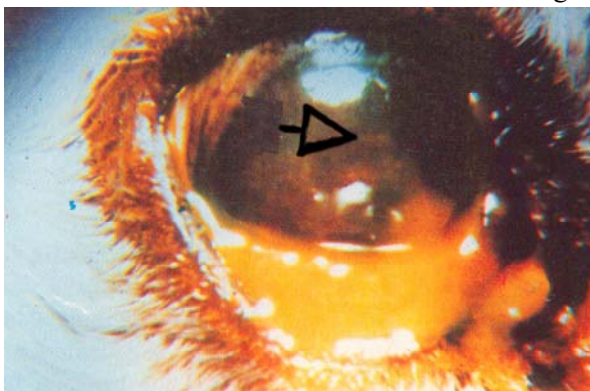
Fotografía 4. Ojo afectado con QCS. Obsérvese la secreción mucosa característica depositada sobre la córnea.



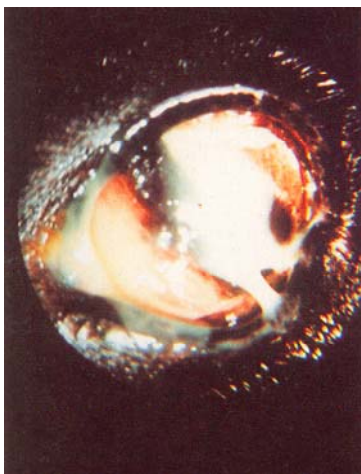
Fotografía 5. Ojo que muestra los signos característicos de QCS aguda. Las flechas delimitan la zona de ulceración corneal teñida con fluoresceína.



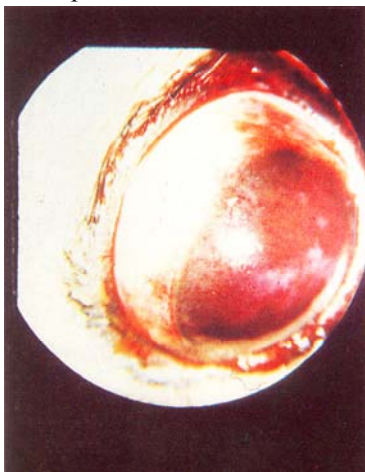
Fotografía 6. Ojo afectado con QCS crónica que muestra cambios mínimos. Se observa la tinción con rosa de bengala.



Fotografía 7. Ojo afectado con QCS crónica. Se muestra pigmentación corneal (flecha) e inflamación conjuntival crónica.



Fotografía 8. Ojo afectado con QCS, el cual muestra secreción mucopurulenta asociada con sobrecrecimiento bacteriano.



Fotografía 9. Ojo afectado con QCS crónica, en el que se demuestran zonas de necrosis corneal con rosa de bengala.



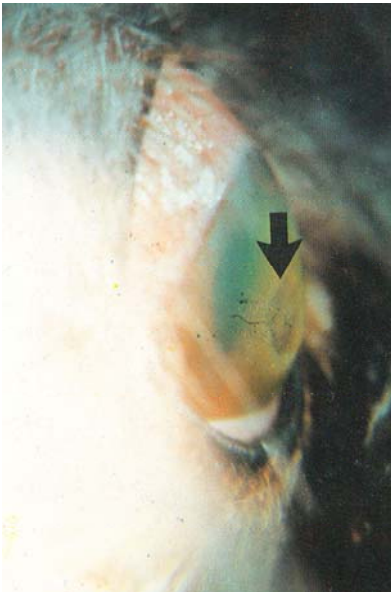
Fotografía 10. Ojo afectado con QCS antes del tratamiento con CsA.



Fotografía 11. Ojo afectado con QCS, cuatro semanas después de ser tratado dos veces al día con CsA.



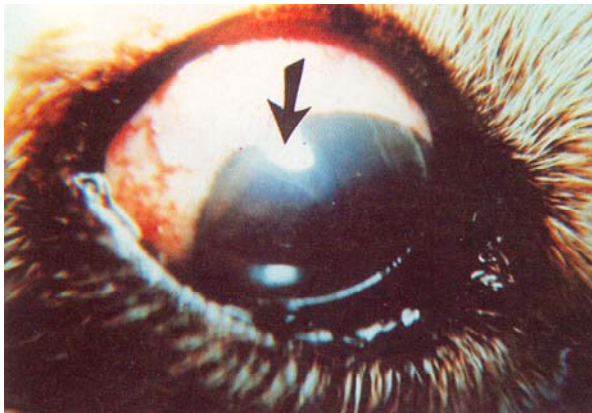
Fotografía 12. Ojo afectado con QCS secundaria a exposición por lagofthalmia.



Fotografía 13. Ojo afectado con QCS secundaria a entropión. Obsérvese la zona de ulceración en la porción central de la córnea (flecha).



Fotografía 14. Ojo al cual se le practico transposición del parotídeo, en el cual se han precipitado cristales sobre el borde palpebral.



Fotografía 15. Ojo afectado con deficiencia de mucina precorneal. Obsérvense la neovascularización y edema corneal presentes (flecha).

Referencias

1. **Andrews, J.S.:** Human tear film lipids. *Exp. Eye. Res.* 10: 223, 1970.
2. **Barnertt, K.C. and Sansom, J.:** Diagnosis and treatment of keratoconjunctivitis sicca in the dog. *Vet. Rec.* 120: 340-345, 1987.
3. **Belin, M. W., et al.:** Update on topical cyclosporine A. Background, immunology and pharmacology. *Cornea* 9: 184-195, 1990.
4. **Betts, D.M. and Helper, L.C.:** The surgical correction of parotid duct trasposition failfures. *JAAHA.* 13: 695-700, 1977.
5. **Blomera, E., Van Oers, M.H. and Weinrech, S.:** Prednisolne and cyclosporine A exert differential inhibitory effects on T-cell proliferation in vitro. *Clin. Inmun. and Immunopath.* 48: 380391, 1988.
6. **Brightman, A.H.:** Keratoconjunctivitis sicca. *JAVMA*, 176: 710-711, 1980.
7. **Brighthman, A. H., and Fayman, N.:** A prospective brind study of cyclosporine for the treatment of keratoconjunctivitis sicca in the dog. En: *Proccedings American College of Veterinary Ophtalmologhists*, New Orleans, L.A., 1989.
8. **Carrington, S., et al.:** Biomicroscopy of the tear film: Aqueous and lipid tear sustitutes in the normal and abnormal eye. *Vet. Rec.* 123: 329-335, 1988.
9. **Collins, B K., et al.:** Sulfonamide-associated keratoconjunctivitis sicca and corneal ulceration in a dysuric dog. *JAVMA*, 189: 924-926, 1986.
10. **Chambers, E.D. and Severin, G.A.:** Staphylococcal bacterin for treatment of chronic staphylococcal blepharitis in the dog. *J. Am. Vet. Met. Assoc.* 185: 422, 1984.
11. **Gelatt, K.N.:** Keratoconjunctivitis sicca in the dog. *Vet. Med.* 68: 767-771, 1973.
12. **Gelatt, K. N.:** Canine lacrimal and nasolacrimal systems., In:

Veterinary Ophthalmology. 1st. ed. Lea and Febiger, Philadelphia, 309-329, 1981.

13. **Gelatt, K.N., et al.:** Evaluation of the formation in the dog, using a modification of the Schirmer tear test. *JAVMA* 166: 368-370, 1975.
14. **Gilbard, J.P., Farris, R.I. and Santamaria, J.:** Osmolarity of tear microvolumen in Keratoconjunctivitis sicca. *Arch Ophth.* 96: 676-679, 1978.
15. **Hatchell, D.L. and Sommer, A.:** Detection of ocular surface abnormalities in experimental vitamine A deficiency. *Arch. Ophth.* 120: 1389-1398, 1984.
16. **Havener, W.H.:** Wetting agents, In: *Ocular Pharmacology*. 5th. ed. C.V. Mosby, Louis Mo, 622-632, 1983.
17. **Helper, L.C.:** Keratoconjunctivitis sicca in dogs. *Transm. Amer. Acad. Ophth. Otorinolaring.*, 81: 624-628, 1976.
18. **Helper, L.C., et al.:** Surgical induction of Keratoconjunctivitis sicca in the dog. *JAVMA*. 165: 172-174, 1974.
19. **Hiroko, A., Edward, J. and Sullivan, D.A.:** Androgen control of autoimmune expression in lacrimal glands of MRL/MP-1pr/1pr mice. *J. Immun. Immunopathol.* 53: 499-508, 1989.
20. **Holly, F.J.:** Tear films physiology. *Int. Ophth. Clin.* 27: 2, 1987.
21. **Holly, F.J. and Lemp, M.A.:** Wettability and wetting of corneal epithelium. *Exp. Eye Res.* 11: 239-250, 1971.
22. **Holly, F.J. and Lemp, M.A.:** Tear physiology and dry eyes. *Survey of Ophth.* 22: 69-74, 1977.
23. **Jensen, H.E.:** Canthus closure. *Comp. Cont. Educ.* 1: 735, 1979.
24. **Johnson, B.W.:** Dermatoses of the canine eyelids. *Cont. Educ. Pract. Vet.* 11: 385, 1989.
25. **Kaswan, R.I.:** Keratoconjunctivitis sicca. Immunological evaluation of 62 canine cases. *Am. J. Vet. Res.* 46: 376-383, 1985.
26. **Kaswan, R.I., Martin, C.L. and Chapman, W.L.:**
Keratocon-

- junctivitis sicca: Histopathologic study of nictitating membrane and lacrimal glands from 28 dogs. *Am. J. Vet. Res.* 45: 112-118, 1984.
27. **Kaswan, R.L. and Salisbury, M.A.:** A new perspective on canine keratoconjunctivitis sicca. *Vet. Clin. North. Am. (Small Animal Pract.)* 20: 583-619, 1990.
28. **Kaswan, R.L., Salisbury, M.A. and Ward, D.A.:** Spontaneous Canine Keratoconjunctivitis sicca. *Arch. Opth.* 107: 1219-1216, 1989.
29. **Kern, T. and Erb, H.N.:** Facial neuropathy in dogs and cats: 95 cases (1975-1983). *J. Am. Vet. Assoc.* 191: 1604-1609, 1987.
30. **Kessing, S.V.:** Investigation of conjunctival mucin. *Acta Ophthalmol.* 44: 439-453, 1966.
31. **Kinoschita, S., Kiropes, T.C., Frienda, J., et al.:** Globet cell density in ocular surface disease. *Arch. Ophthalmol.* 101: 1248-1287, 1983.
32. **Lamberts, D.W.:** Keratoconjunctivitis sicca. In: *The cornea*. 1st. ed. Boston Little Boston, MA, 1932, 1983.
33. **Lavach, J. D.:** The lacrimal system. In: *Textbook of Small Animal Surgery* (D. H. Slatter ed). W.B. Saunders Ed. Philadelphia, 1483-1500, 1985.
34. **Lavingnette, A.M.:** Keratoconjunctivitis sicca in a dog treated dytransposition of the parotid salivary duct. *JA VMA*, 148: 778-784, 1966.
35. **Lemp, M.A., et al.:** Dry eye secondary to mucus deficiency. *Trans. Am. Acad. Ophthalmol. Otolaryngol.* 75: 1223, 1971.
36. **Lemp, M.A. and Hamil, J.R.:** Factors affecting tear film breakup in normal eyes. *Arch. Ophthalmol.* 89: 103, 197-3.
37. **Martin, C.L.:** The lacrimal Apparatus. Veterinary Ophthalmology Notes. *University of Georgia*, Athens GA, 241-261, 1989.
38. **Maumenee, E.A.:** The ocular tear film. *Trans. Am. College of Veterinary Ophthalmologists*. New Orleans, L.A. Memorial Lecture, 1986.

39. **Mc Culley, J.P., Dougherty, J.M. and Deneau, D.G.:** Classification of chronic blepharitis. *Am. J. Ophthalmol.* 89: 173,1983.
40. **Mc Culley, J. P. and Scialis, G.T.:** Meibomian keratoconjunctivitis. *Am. J. Ophthalmol.* 84: 788, 1977.
41. **Mc Laughlin, S.A., et al.:** Effect of removal of lacrimal and third eyelid glands os Schirmer tear test results in cats. *JAVMA*, 193: 820-822, 1988.
42. **Milder, B.:** The lacrimal apparatus. In: *Abler's Physiology of the eye* 8th. ed. c.v. Mosby. St. Louis Mo., 15-35, 1987.
43. **Mishima, S. and Maurice, D.M.:** Oily layer of the tear film and evaporation from the corneal surface. *Exp. Eye Res.* 1: 39-45,1961.
44. **Moore, C.P.:** Qualitative tear film disease. *Vet. Clin. North Am.* (Small An. Pract.) 20:565-581, 1990.
45. **Moore, C.P. and Collier, L.L.:** Mucin deficient external eye disease in dogs. In: *Transactions of the 16th Annual Meeting American College of Veterinary Ophthalmologists*, San Francisco. CA. 27-29, 1985.
46. **Moore, J. C. and Tiffany, J.M.:** Human ocular mucus. Origins and preliminary characteristics. *Exp. Eye. Res.* 33: 203,1981.
47. **Moore, C.P., Wilsman, N.J., Nordhein, E.U.,et al.:** Density and distributioin of canine conjuntival globet cells. *Invest. Ophth. Vis. Sci.* 28: 1925, 1987.
48. **Morgan, R.W. and Bachrach, A.:** Keratoconjunctivitis sicca associated with sulfonamide therapy in dogs. *JAVMA*, 180: 432,1982.
49. **Nelson, J. D. and Wright, J.C.:** Sodium hyaluronate and polyvinilalcoholartificial tears preparations. *Arch. Ophthalmol.* 106: 484, 1988.
50. **Nicolaides, N.I., Kaitranta, J.K., Rawdah, T.N., Macy, J.I., Boswell, F.M. and Smith, R.E.:** Meibomian and human lipids. *Invest. Ophth. Vis. Sci.* 20: 522-536, 1978.
51. **Nikoloff, B.J., Fisher, G.J.and Mitra, R.S.:** Direct cytopatic

- effect of cyclosporine A on rapidly proliferating cultured Keratinocytes and dermal fibroblasts. *Transplantation Proc.* 20: (3) Suppl. 85-90, 1988.
52. **Nussenblatt, R.B. and Palestine, A.G.:** Cyclosporine: Immunology, pharmacology and therapeutic uses. *Surv. Ophthalmol.* 31: 155-169, 1986.
53. **Polansky, J.R. and Winreb, R.N.:** Anti-inflammatory agents: steroids as anti-inflammatory agents in pharmacology of the eye. *Marvis Sears Ed.* Springer verlag, N.Y., 1984.
54. **Powell, C.C. and Martin, C.L.:** Distribution of cholinergic and adrenergic nerve fibers in the lacrimal glands of dogs. *Am. J. Vet. Res.* 50: 2084-2088, 1989.
55. **Rubin, L.F., et al.:** Clinical stimulation of lacrimal function in dogs. *JAVMA*, 147: 946, 1965.
56. **Salisbury, M.A., Kaswan, R.L., Ward, D.A., Martin, C.L., Ramsey, J.M. and Fisher, C.A.:** Topical application of cyclosporine in the management of keratoconjunctivitis sicca in dogs. *J. Anim. Hosp. Assoc.* 26: 269-274, 1990.
57. **Sansom, J. and Barnett, K.C.:** Keratoconjunctivitis sicca in the dog. A review of 200 cases. *J. Small Animal Prac.* 26: 121-131, 1985.
58. **Seal, D.V., McGill, J.I., Jacobs, P., et al.:** Microbial and immunological investigations of chronic nonulcerative blepharitis and meibonitis. *Br. J. Ophth.* 69: 604, 1985.
59. **Slatter, D.H.:** Lacrimal System, In: *Fundamentals in Veterinary Ophthalmology*. 1st. ed. W.E. Saunders Co., Philadelphia, 323-346, 1981.
60. **Severin, G.A.:** Keratoconjunctivitis sicca in a dog. *Vet. Clin. North. Am. (Small Anim. Pract.)* 3: 407, 1973.
61. **Van Hearer, N.J.:** Clinical biochemistry of the tears. *Surv. of Ophth.* 26: 84-96, 1981.
62. **Versura, P. et al.:** Ultrastructural and Immunohistochemical study of the effects of topical cyclosporine A in the raddit eye. *Cornea* 8 (2): 81-89, 1986.
63. **Vestre, W.A.,etal.:** Decreased tear production associated with general anesthesia in the dog. *JA VMA* 174: 1006-1007, 1979.

64. **Withely, R.D., Me Laughlin, S.A., Gilder, B.C. and Lindley, D.M.:** The treatment for Keratoconjunctivitis sicca. *Vet. Med.* 3: 1076-1093, 1991.
65. **Wolff, E.:** The muco-cutaneous junction of the lid margin and distribution of the tear film. *Trans. Ophth. Soc.* 66: 291-308, 1946.
66. **Wyman, M.:** Ophthalmic surgery for the practitioners. *Vet. Clin. North. Am. (Small An. Pract.)* 9: 311-348, 1979.