

IZABEL CAROLINA RAITTZ CAVALLET

**ÁCIDOS GRASOS ESENCIALES COMPARADOS CON GERIOOX® EN
EL TRATAMIENTO DEL OJO SECO POR EXTRACCIÓN DE
CRISTALINO EN PERROS**

**Tesis de Maestría presentada como
requisito parcial para la obtención del
grado de Magíster en Ciencias
Veterinarias, Carrera de Posgrado en
Ciencias Veterinarias, Sector de
Ciencias Agrarias, Universidade Federal
do Paraná.**

**Tutor: Prof. Dr. Antônio Felipe
Paulino de Figueiredo Wouk.**

CURITIBA

2007

PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS VETERINÁRIAS



PARECER

A Comissão Examinadora da Defesa da Dissertação intitulada “**ÁCIDOS GRAXOS ESSENCIAIS COMPARADOS AO GERIOOX® NO TRATAMENTO DO OLHO SECO POR FACECTOMIA EXTRACAPSULAR EM CÃES**” apresentada pela Mestranda IZABEL CAROLINA RAITTZ CAVALLET, declara ante os méritos demonstrados pela Candidata, e de acordo com o Art. 78 da Resolução nº 62/03-CEPE/UFPR, que considerou a candidata APTA para receber o Título de Mestre em Ciências Veterinárias, na Área de Concentração em Patologia Veterinária.

Curitiba, 21 de dezembro de 2007.

Prof. Dr. Antonio Felipe Paulino de Figueiredo Wouk
Presidente/Orientador

Profª Drª Antônia Maria do R. Binder do Prado
Membro

Prof. Dr. Ivan Deconto
Membro

**POSGRADO EN CIENCIAS VETERINARIAS
UFPR**

DICTAMEN

La Comisión Examinadora de la Defensa de la Tesis de Maestría bajo el título “**ÁCIDOS GRASOS ESSENCIALES COMPARADOS CON GERIOOX® EN EL TRATAMIENTO DEL OJO SECO POR EXTRACCIÓN DE CRISTALINO EN PERROS**”, presentada por la maestranda IZABEL CAROLINA RAITTZ CAVALLET, declara ante los méritos demostrados por la Candidata, y según el Art. 78 de la resolución n.º 62/03-CEPE/UFPR, que consideró a la candidata _____ para recibir el Título de Magíster en Ciencias Veterinarias, en el Área de concentración en Patología Veterinaria.

Curitiba, 21 de diciembre de 2007

Prof. Dr. Antônio Felipe Paulino de Figueiredo Wouk
Presidente/Tutor

Profª. Dra. Antonia Maria do R. Binder do Prado
Miembro

Prof. Dr. Ivan Deconto
Miembro

**Para los hombres de mi vida: mi
padre, Valdo José Cavallet, y mi
abuelo, Alvino Raittz;
Mis héroes...
Mis ejemplos...
¡Mis fuentes de fuerza y coraje!**

AGRADECIMIENTOS

Son dos años de historia... sobran personajes y faltan páginas. Espero poder ser justa con todos, si no lo fuere, sepan disculparme por la premura que este momento exige, pero sepan que el cariño y el agradecimiento serán eternos:

A los Directores, Médicos Veterinario, Empleados, Residentes y Pasantes de los Hospitales Veterinarios de la Universidade Federal do Paraná y de la Pontificia Universidade Católica do Paraná, que participaron en esta investigación.

A mi tutor, Profesor Felipe, por el cariño, la confianza, la paciencia, las enseñanzas, los incentivos y la fuerza. Gracias por demostrar que ser tutor es más que firmar papeles o exigir plazos. Por amar lo que hace y amar enseñar lo que hace. Por entender y respetar que lo emocional y lo académico van de la mano, y que ambos deben mantenerse saludables para alcanzar buenos resultados. Por creer en mí, muchas veces incluso más que yo misma, y mostrarme que siempre puedo ser mejor.

A la carrera de Posgrado en Ciencias Veterinarias de la Universidade Federal do Paraná, especialmente, a Maria José, por su eterna paciencia con los maestrandos y sus “imprevistos”, por las miradas reprobadoras siempre traicionadas por las sonrisas cariñosas, por la fuerza y el empeño para que todo salga bien.

A los propietarios de los perros que participaron en esta investigación, por la oportunidad, la comprensión y el apoyo. A los perros que participaron en esta investigación, por la inmensa contribución, aun cuando no sean conscientes de ella.

Al Profesor João Possamai, por la disposición y la ayuda en los análisis estadísticos y en su comprensión.

A toda mi familia, por el apoyo emocional, moral, psicológico y financiero, por la atención en los momentos de crisis y festejos en los momentos de victoria. A mi padre, por el incentivo y la insistencia en que emprendiese este camino, siempre que recoja los frutos de esta decisión, te recordaré y agradeceré. A mi madre, por mantener mi equilibrio emocional, por las correcciones y por la increíble disposición para ayudarme aprendiendo sobre el tema y abriéndome los ojos sobre puntos importantes cuando el cansancio ya no me dejaba ver.

A mis fieles perros Théo y Lucca, compañeros durante largas horas de lectura y estudio en el parque. A mi gata Xiboca, compañera en las horas de trabajo en mi cuarto, acostada a mis pies o sobre los textos, mostrándome que ya era hora de descansar... Te amo, mi "Honey Baby".

A mis amigos (y familia elegida) en Sorocaba: Carlos, Viana, Gil, Ana, Jeh, Gabi, Su, Camila, Festa y Joana; a los músicos (y sus respectivas esposas, novias y afines) de Forró Maromba; al personal del Zoológico Municipal Quinzinho de Barros; A los amigos alumnos de la carrera de Biología de la PUC; a los cariñosos compañeros y amigos de Educar Turismo... todos ustedes fueron puntos decisivos y de fuerte apoyo para la finalización de este trabajo, compañeros de charlas, intercambio de ideas, insistencias para terminar en seguida e ir para allá de una vez, apoyo y hombro cuando las cosas salieron mal y festejos infinitos cuando salieron bien.

A mis mejores amigas, a Cia, que, aun haciendo su maestría en Japón, siempre se mantuvo presente, ya sea por correo electrónico, MSN, llamadas telefónicas o transmisión de pensamientos y energías positivas; a Ina, por su cariño, por sus risas y por prestarme su pequeña hija y clon, Sophia, a quien también agradezco, por hacerme ver mil veces *El Rey León*, para distenderme y recuperar energía.

A mi familia de *forró*: Cami, Lau, Wayner, Nê, Léo y todos los demás locos del *forró*, que me sacaban de casa cuando veían que después de tantas horas de trabajo merecía distenderme; *forró*, amigos y risas para poder retomar al día siguiente... gracias, amigos, no saben cuánto me ayudaron y cuánto lo festejaremos aún. Un agradecimiento especial a Kiko, porque además de todo eso, me hizo compañía en el MSN durante las madrugadas escribiendo y corrigiendo mi tesis... amigo, compañero, cómplice ¡y tantas otras cosas buenas más!

A todos los animales y a las personas que se dedican a ellos. Temprano comenzó mi pasión por la veterinaria y continúa hasta hoy, espero que, a mi manera, siempre pueda contribuir para su desarrollo. Al medio ambiente, a la naturaleza y a todo lo que en ella vive... ojalá que un día podamos aprender a respetarla...

A Oxalá y todos sus orixás... ¡Salve, lansã!

Antes que todo, la mitad...
Una otra parte de nosotros;
Antes del vuelo, la caída...
Lucha para no llorar;
Antes tarde que nunca,
Para nunca más demorar.
Para dilatar nuestra alma,
Debemos deshacernos;
Para volvernos inmortales,
Tenemos que aprender a morir
Con lo que somos...
Lo que fuimos, lo que somos...
(El creador – Teatro mágico)

RESUMEN

LISTA DE ILUSTRACIONES	vi
LISTA DE SIGLAS	vii
LISTA DE SÍMBOLOS	viii
RESUMEN	ix
ABSTRACT	x
1 INTRODUCCIÓN	1
2 REVISIÓN DE LA LITERATURA	4
2.1 ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA DE LA CÓRNEA	4
2.1.1 Epitelio	4
2.1.2 Membrana Basal	4
2.1.3 Estroma	5
2.1.4 Endotelio	6
2.1.5 Membrana de Descemet	7
2.2 LA PELÍCULA LAGRIMAL	7
2.2.1 Capa Lipídica	8
2.2.2 Capa Acuosa	9
2.2.3 Capa Mucínica	10
2.3 LA UNIDAD FUNCIONAL LAGRIMAL	12
2.4 EL SÍNDROME DEL OJO SECO	13
2.5 ÁCIDOS GRASOS OMEGA TRES	22
2.6 NUTRACÉUTICOS EN LA FUNCIÓN VISUAL E INFLAMACIÓN OCULAR	27
3 DISEÑO EXPERIMENTAL	30
3.1 LUGAR Y ANIMALES	30
3.2 PROCEDIMIENTOS PREOPERATORIOS	30
3.3 PROCEDIMIENTOS ANESTÉSICOS	32
3.4 PROCEDIMIENTOS QUIRÚRGICOS	32
3.5 PROCEDIMIENTOS POSOPERATORIOS	34
3.6 EVALUACIÓN CLÍNICA	35
3.7 ANÁLISIS ESTADÍSTICO	35
4.RESULTADOS Y DISCUSIÓN	37
5 CONSIDERACIONES FINALES	43
6 REFERENCIAS	44
7 ANEXOS	50
ANEXO I – Prospecto Gerioox	51
ANEXO II – Lista de las Variables Estadísticas Generadas por el Programa Mstatc	52
ANEXO III – Análisis de Varianza para los Valores de TRFL	53
ANEXO IV – Análisis de Varianza para los Valores de STT1	54

ANEXO V – Prueba de Tukey para la Comparación de Promedios	55
ANEXO VI – Comparación de los Promedios Generales de T5 a T90 de los dos Tratamientos (OMG y G) a través de la Prueba de T	57
ANEXO VII – Comparación de los Promedios de T5 de los dos Tratamientos a través de la Prueba de T	58
ANEXO VIII – Comparación de los Promedios de T10 de los dos Tratamientos a través de la Prueba de T	59
ANEXO IX – Comparación de los Promedios de T15 de los dos Tratamientos a través de la Prueba de T	60
ANEXO X – Comparación de los Promedios de T30 de los dos Tratamientos a través de la Prueba de T	61
ANEXO XI – Comparación de los Promedios de T45 de los dos Tratamientos a través de la Prueba de T	62
ANEXO XII – Comparación de los Promedios de T60 de los dos Tratamientos a través de la Prueba de T	63
ANEXO XIII – Comparación de los Promedios de T90 de los dos Tratamientos a través de la Prueba de T	64
ANEXO XIV – Comparación de los Promedios de las Pruebas de BUT y STT1 para T30 y T45 del Grupo OMG a través de la Prueba de T	65
ANEXO XV – Comparación de los Promedios de las Pruebas de BUT y STT1 para T30 y T90 del Grupo OMG a través de la Prueba de T	67
ANEXO XVI – Comparación de los Promedios de las Pruebas de BUT y STT1 para T30 y T45 del Grupo G a través de la Prueba de T	68
ANEXO XVII – Comparación de los Promedios de las Pruebas de BUT y STT1 para T30 y T90 del Grupo G a través de la Prueba de T	69

LISTA DE ILUSTRACIONES

FIGURA 1 –	ESQUEMA DE LOS MECANISMOS DE ACCIÓN DEL OJO SECO Y SUS INTERACCIONES	17
TABLA 1 –	RAZA, EDAD Y SEXO DE LOS ANIMALES UTILIZADOS EN LA INVESTIGACIÓN. CURITIBA, 2007	30
FIGURA 2 –	ASPECTO DE LA CATARATA BILATERAL EN UNO DE LOS PERROS OPERADOS. HOSPITAL VETERINARIO. UFPR. CURITIBA, OCTUBRE DE 2006	31
FIGURA 3 –	CATARATA Y SUBLUXACIÓN DEL CRISTALINO EN UNO DE LOS PERROS OPERADOS. HOSPITAL VETERINARIO. UFPR. CURITIBA, OCTUBRE DE 2006	31
FIGURA 4 –	INCISIÓN EN EL LIMBO CORNEAL. HOSPITAL VETERINARIO. UFPR. CURITIBA, OCTUBRE DE 2006	33
FIGURA 5 –	SUTURA CORNEAL CON PUNTOS AISLADOS SIMPLES. HOSPITAL VETERINARIO UFPR, CURITIBA – PR. OCTUBRE DE 2006	33
TABLA 2 –	RESULTADOS DEL TRFL Y STT1 EN LOS DIFERENTES TRATAMIENTOS Y PERÍODOS EVALUADOS. CURITIBA, 2007	38
FIGURA 6 –	GRÁFICO DE COMPARACIÓN DE LOS PROMEDIOS DE STT1 DE LOS GRUPOS EN LOS DIFERENTES PERÍODOS. CURITIBA, 2007	40
FIGURA 7 –	GRÁFICO DE COMPARACIÓN DE LOS PROMEDIOS DE TRFL DE LOS GRUPOS EN LOS DIFERENTES PERÍODOS. CURITIBA, 2007	40

LISTA DE SIGLAS

ANOVA	- "Analysis of Variance" (Análisis de Varianza)
DAFL	- Deficiencia Acuosa de la Película Lagrimal
DHA	- Ácido Docosahexaenoico
EPA	- Ácido Eicosapentaenoico
HUFA	- Ácidos Grasos Altamente Insaturados
Ig	- Inmunoglobulinas
MMP	- Metaloproteasas
PUC-PR	- Pontificia Universidade Católica do Paraná
PUFA	- Ácidos Grasos Poliinsaturados
STT1	- "Schirmer Tear Test 1" (Prueba Lagrimal de Schirmer 1)
TGF- β	- Factor de Crecimiento Transformante Beta
TRFL	- Tiempo de Ruptura de la Película Lagrimal
UFPR	- Universidade Federal do Paraná

LISTA DE SÍMBOLOS

%	- Por Ciento
®	- Marca Registrada
α	- Alfa
β	- Beta
μm	- Micrómetro
Cu	- Cobre
g	- Gramo
mg	- Miligramo
ml	- Mililitro
mm	- Milímetro
mm/min	- Milímetro por Minuto
Na	- Sodio
Zn	- Zinc

RESUMEN

En esta investigación, se buscó identificar la acción de dos formulaciones de omega tres vía oral en perros que presentaban epitelio patía neurotrófica inducida resultante de extracción de cristalino. Formaron parte del estudio catorce animales portadores de luxación o subluxación anterior bilateral del cristalino. La raza elegida fue cocker spaniel, debido a su predisposición a la luxación del cristalino y al ojo seco senil. Los animales fueron divididos en dos grupos de siete individuos para cada uno de los tratamientos. La primera formulación consistió en omega tres de aceite de pescado. La segunda formulación consistió en un nuevo medicamento geriátrico indicado para perros y gatos (Gerioox®) que tiene en su formulación, además de omega tres, otros elementos como: D-glucosamina sulfato, condroitina sulfato A, cobre, zinc, sodio y vitamina E. Los tratamientos se iniciaron en el quinto día posterior a la cirugía y se mantuvieron por sesenta días. Se realizaron evaluaciones oftálmicas en el preoperatorio inmediato y en seis momentos diferentes del posoperatorio (cinco, diez, quince, treinta, cuarenta y cinco, sesenta y noventa días). Además de la oftalmoscopia directa, se utilizó la prueba lagrimal de Schirmer 1 y el tiempo de ruptura de la película lagrimal con fluoresceína. Al quinto día del procedimiento quirúrgico, se evidenció la instalación de epitelio patía neurotrófica causada por la extracción de cristalino. Con el transcurso del tratamiento, se observó la mejoría del cuadro clínico y la recuperación en todos los animales. Sin embargo, hubo una evolución diferenciada de los parámetros de calidad y cantidad de lágrimas entre los dos grupos. Se verificó una mejoría estadísticamente significativa en los parámetros del grupo que recibió Gerioox®, y el tiempo de recuperación de este grupo fue casi un tercio menos que el otro. Como la formulación que presentó mejor cuadro evolutivo tiene cantidades menores de omega tres, sustancia cuya indicación es reconocida en el tratamiento del ojo seco, queda evidenciada la necesidad de nuevas investigaciones de esta formulación en particular, y de sus demás componentes por separado, además de investigaciones sobre las diferentes fuentes y dosis de omega tres para el tratamiento del ojo seco.

PALABRAS CLAVE: Extracción de cristalino, Ojo Seco, Película Lagrimal, Omega Tres, Antioxidantes.

ABSTRACT

The aim of investigation was identify the action of two oral formulations of omega-3 for dogs presenting neurotrophic epitheliopathy induced by cataract surgery. Were studied fourteen animals with bilateral anterior dislocation or subluxation of the lens. The chosen breed was the Cocker Spaniel due to its predisposition to dislocation of the lens and senile dry eye. The animals were divided into seven subjects for each of the treatments. The first formulation consisted of omega-3 from fish oil. The second formulation consisted of a new geriatric medicine indicated for dogs and cats (Gerioox®), which has in its formulation, in addition to the omega-3, other elements such as: glucosamine destrogera, condroitina The sulfate, copper, zinc, sodium and vitamin E. The treatments began on the fifth day after surgery and were maintained for sixty days. Ophthalmic evaluations were performed before surgery immediately and in six different times of post-operative (five, ten, fifteen, thirty, forty-five, sixty and ninety days). Besides the direct ophthalmoscopy were used the Scirmer tear test 1 and the tear film break up test with fluorescein. In the fifth day after the surgical procedure was evident the installation of neurotrophic epitheliopathy caused by the lens extraction. In the development of the treatment, there was improvement in clinical status and recovery in all animals. However, there were different trends of the parameters of quality and quantity of tear between the two groups. A statistically significant improvement in the parameters of the group that received the Gerioox ® was verified, and the time for recovery of this group almost a third lower than the other. As the formulation that showed better evolutionary framework has smaller quantities of omega-3, substance that has recognized indication for the treatment of dry eye, highlighting the need for further investigations in this particular formulation and its other components alone, in addition to research on the different sources and doses of omega three pra the treatment of dry eye.

KEY WORDS: Cataract Surgery, Dry Eye, Tear Film, Omega-3, Antioxidants.

1 INTRODUCCIÓN

El empleo de ácidos grasos omega tres tiene gran difusión, tanto en Medicina como en Medicina Veterinaria, en medicamentos dermatológicos tópicos como promotor de la cicatrización y como nutracéutico con diferentes indicaciones terapéuticas. Recientemente, muchos de sus efectos, hasta entonces poco conocidos, fueron comprobados; entre estos se encuentran los efectos sobre la película lagrimal (MILJANOVIC *et al.*, 2005; HODGE *et al.*, 2006; ESCAMILLA, 2003).

Es conocido que, en particular en el ojo humano, los ácidos grasos omega tres tienen efectos inmunosupresores y antiinflamatorios que mejoran la expresión y la adhesión de las microvellosidades de los epitelios oculares. Esta acción promueve una mayor fluidez de las secreciones originadas en las glándulas de Meibomio, que actúan en el funcionamiento de las células caliciformes de la conjuntiva y, de ese modo, mejoran íntegramente la calidad de la película lagrimal y evitan la rápida evaporación de la lágrima (ESCAMILLA, 2003; PINHEIRO Jr. *et al.*, 2007).

El uso de ácidos grasos esenciales en presentación oral, bajo la forma de aceite de lino o de pescado, se considera una alternativa para el tratamiento de diversas formas de deficiencia lagrimal, aunque esto esté poco evidenciado en la literatura (PINHEIRO Jr. *et al.*, 2007). Según ESCAMILLA (2003), la dosis ideal de los ácidos grasos omega tres para el tratamiento clínico del ojo seco aún no fue bien determinada, pero existen evidencias de que la eficacia del tratamiento puede variar dependiendo de la dosis y de la fuente de omega tres utilizada.

La raza cocker spaniel se caracteriza por tener predisposición al ojo seco y luxación anterior del cristalino, siendo las hembras (CABRAL *et al.*, 2005) y los individuos de mediana edad aún más propensos a desarrollar el cuadro (FRIDMAN *et al.*, 2004; BREWITT & SISTANI, 2001; CABRAL *et al.*, 2005). La catarata es una enfermedad muy común en la raza cocker spaniel y, cuando es transmitida genéticamente en estos animales, se desarrolla usualmente en jóvenes adultos y perros de mediana edad, es decir, de menos de ocho años (IBY & KETRING, 1996).

También según estos autores, la catarata es por definición una opacidad en cualquier parte de la lente, independientemente del tamaño, edad de aparición o evolución. Las causas más comunes de la catarata son: influencias genéticas, traumas,

enfermedades metabólicas (como la diabetes mellitus), deficiencias nutricionales e inflamación grave del ojo. El tratamiento de la catarata es exclusivamente quirúrgico.

El cuadro del ojo seco posterior a la cirugía de catarata es una constante, tanto en humanos como en animales, y ocurre, principalmente, cuando se utiliza la técnica de extracción del cristalino (extracapsular o intracapsular). En estas técnicas, se realiza una incisión de mayor extensión en la córnea, ya que se necesita una gran apertura en la cápsula anterior del cristalino para extraer el núcleo o la totalidad de la lente, y la inflamación que ocurre debido a eso perjudica la producción y estabilidad lagrimal, induciendo a una epitelopatía neurotrófica (ROBERTS & ELIE, 2007).

Puede suponerse que la epitelopatía neurotrófica instalada luego de la extracción de cristalino se atribuya a la transección de un número significativo de nervios sensoriales aferentes del plexo subepitelial durante la ablación del estroma corneal, lo que ocasiona la disminución de la sensibilidad e interrupción del arco reflejo (córnea-nervio trigeminal-tronco cerebral-nervio facial-glándula lagrimal) que estimula tanto la secreción lagrimal basal como la refleja (WILSON, 2001; CREDIE *et al.*, 2007; DAVIDSON & KUONEN, 2004; McCULLEY *et al.*, 2006). A partir de la epitelopatía neurotrófica inducida, tiene lugar una inestabilidad de la película lagrimal que genera un círculo vicioso inflamatorio (FRIDMAN *et al.*, 2004; BREWITT & SISTANI, 2001). Además, según estos mismos autores, las suturas y los colirios producen la ruptura iatrogénica de la película lagrimal, ocasionando respuestas inmunoinflamatorias que agravan la condición del Síndrome del Ojo Seco.

La anestesia también puede causar una disminución de la porción acuosa de la película lagrimal en humanos y animales. En perros, se registraron disminuciones significativas de la producción lagrimal por más de veinticuatro horas luego de haber terminado el evento anestésico (CULLEN *et al.*, 2005).

A pesar de que existen técnicas más avanzadas y menos invasivas para el tratamiento de la catarata, como la facoemulsificación, la extracción extracapsular del cristalino y, a veces, la intracapsular, siguen siendo las técnicas más empleadas, principalmente, en Oftalmología Veterinaria. Esto es así tanto por cuestiones económicas (SAAD FILHO *et al.*, 2005), como por cuestiones clínicas, como en los casos de razas con predisposición a la luxación del cristalino, cuando esta técnica se muestra más segura que la técnica de facoemulsificación (WOUK, 2007).

Por estas razones, se torna relevante el estudio de alternativas para el tratamiento de los efectos secundarios de la extracción de cristalino. Ante este cuadro, se decidió estudiar el Síndrome del Ojo Seco en perros posterior a la extracción de cristalino, desde el punto de vista de un nuevo paradigma terapéutico, que es el empleo de los ácidos grasos esenciales omega tres, asociados o no a antioxidantes y oligoproteínas. Para ese fin, fueron estudiados perros de mediana edad con predisposición al ojo seco y sometidos a extracción del cristalino intracapsular o extracapsular por luxación o subluxación anterior del cristalino.

2 REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

2.1 ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA DE LA CÓRNEA

La córnea de los animales está constituida por tres estratos distintos (epitelio, estroma y endotelio), unidos entre sí por dos importantes membranas (membrana basal y membrana de Descemet) (MULLER, 2004; SAMUELSON, 1991; SLATTER, 2005). A continuación, se describen las características de las capas corneales y sus membranas desde la más externa a la más interna.

2.1.2 Epitelio

El primer estrato de la córnea, y el más externo, está formado por el epitelio de tipo plano estratificado no queratinizado, constituido en el ser humano por cinco a seis capas celulares (JUNQUEIRA & CARNEIRO, 1999). Está compuesto por células superficiales escamosas, células aladas y células epiteliales basales. Estas últimas sufren mitosis activa para la reposición celular, y están adheridas entre sí y a la membrana basal por medio de hemidesmosomas (MULLER, 2004; SLATTER, 2005). Los epitelios corneal y conjuntival tienen la misma derivación embriológica y son continuos con el epitelio de las glándulas lagrimales, accesorias y de Meibomio, las que se originan como invaginaciones especializadas de la superficie ocular (DEWS, 2007). El epitelio corneal contiene numerosas terminaciones nerviosas libres, lo que explica la gran sensibilidad de la córnea (JUNQUEIRA & CARNEIRO, 1999).

2.1.2 Membrana Basal

La membrana basal es una capa de matriz extracelular entre el epitelio y el estroma, que sirve para anclar estos dos estratos (MULLER, 2004). Está compuesta, principalmente, por colágeno tipo IV, proteoglicano sulfato de heparana, laminina, entactina y fibronectina. La función de la membrana basal es separar el tejido conjuntivo subyacente a las células epiteliales, determinar la polaridad de las células, influir en el metabolismo celular, organizar las proteínas en las membranas plasmáticas

adyacentes, inducir la diferenciación celular y proveer una base para la migración de las células en regeneración (MULLER, 2004).

2.1.3 Estroma

El segundo estrato de la córnea, el estroma, o sustancia propia, constituye cerca del 90 % del espesor de la córnea en humanos y animales. Es un tejido conjuntivo avascular, con fibras nerviosas amielínicas, constituido de una densa matriz extracelular y una población de pocos queratinocitos dispersos entre sus fibras colágenas (MULLER, 2004; SLATTER, 2005).

Los queratinocitos son células que tienen la capacidad de sintetizar componentes del estroma y de transformarse en fibroblastos en respuesta a la lesión corneal profunda, formando un tejido cicatricial no transparente (SAMUELSON, 1991; SLATTER, 2005).

La matriz extracelular, por su parte, consiste en fibrillas de colágeno de diámetro uniforme (regularmente espaciadas) y de sustancia fundamental amorfa, que está formada por glucosaminoglucanos y glicoproteínas o proteoglicanos (SAMUELSON, 1991; SLATTER, 2005).

Los glucosaminoglucanos son responsables del mantenimiento del espaciado regular entre las fibrillas de colágeno estromales (MULLER, 2004; GUM, 1991) e influyen en la regulación del crecimiento y desarrollo celular, en la concentración de los componentes de la matriz extracelular y en la modulación de las interacciones entre las células (MULLER, 2004). Los llamados glucosaminoglucanos polisulfatados inhiben tanto la plasmina como los activadores de plasminógeno. Poseen efectos anabólicos sobre los fibroblastos, condrocitos y sinoviocitos. Además, tiene la capacidad de eliminar los radicales libres, disminuir la liberación de prostaglandinas E₂, bloquear la activación del complemento y disminuir la acción de la interleucina 1, ejerciendo así una acción antiinflamatoria (WOUK *et al.*, 2006).

Los glucosaminoglucanos pueden encontrarse formando complejos con proteínas llamadas proteoglicanos, cuyas dos clases mayores son el sulfato de queratana y el sulfato de dermatana/condroitina. Se cree que los proteoglicanos desempeñan un rol importante en el mantenimiento de la hidratación, rigidez y transparencia de la córnea. Los proteoglicanos tienen una alta capacidad de absorción

de agua, contribuyendo a la estabilidad y soporte proporcionado por el tejido conjuntivo y colaborando con el mantenimiento de su volumen de agua. De este modo, ayudan en el mantenimiento del estado de turgencia de la córnea, permitiendo el funcionamiento eficiente de las bombas del epitelio y endotelio (SAMUELSON, 1991). Los proteoglicanos, junto con el colágeno tipo 1, aparecen como los mayores componentes del estroma de la córnea (MULLER, 2004).

Una importante glicoproteína adhesiva que también se encuentra como constituyente de la matriz extracelular es la fibronectina, la cual contribuye a una adecuada adhesión entre las células y la matriz extracelular, lo que permite la unión de los fibroblastos y varias otras células a la matriz de los tejidos conjuntivos (MULLER, 2004). Además, la fibronectina posee la capacidad de estimular la migración epitelial corneal en cultivo celular, lo que la constituye en un destacado componente del tejido de granulación y puede formar una matriz provisoria por medio de su unión con fibrinógeno. Esto facilita la invasión de fibroblastos y su adhesión al sustrato de fibrina y al tejido colágeno (MULLER, 2004).

El mantenimiento y la reparación de la matriz extracelular del estroma corneal exigen un balance controlado de su síntesis, degradación y remodelación. Las enzimas proteolíticas cumplen importantes funciones fisiológicas en la reposición y remodelación del estroma corneal (OLLIVIER *et al.*, 2007). Dos importantes familias de enzimas que afectan la córnea son las metaloproteasas y serinoproteasas, incluyendo la elastasa neutrofílica, que es la serinoproteasa más abundante en la película lagrimal y que es sintetizada por polimorfonucleares y macrófagos. La elastasa neutrofílica degrada el colágeno 3 y 4, así como los componentes de la matriz extracelular, como la laminina y la fibronectina (OLLIVIER *et al.*, 2007).

Para prevenir la excesiva degradación del tejido normal saludable, existen en la córnea y en la película ocular precorneal, inhibidores naturales de las proteinasas tales como el inhibidor de la α 1-proteinasa, macroglobulinas α 2 y algunos inhibidores de los tejidos de las metaloproteasas (OLLIVIER *et al.*, 2007).

2.1.4 Endotelio

El tercer y último estrato corneal, el endotelio, está formado por una única capa de células escamosas poligonales, las que contribuyen al mantenimiento de la

transparencia corneal, por medio de un continuo bombeo de agua hacia afuera del tejido. Estas células poseen una reducida capacidad de regeneración, que puede variar conforme la especie y la edad. Las células del endotelio también son responsables de la secreción de su membrana basal, la membrana de Descemet (MULLER, 2004).

2.1.5 Membrana de Descemet

La membrana de Descemet está constituida por fibrillas de colágeno tipo 4 y confiere resistencia y elasticidad a la hidrólisis química y enzimática (SAMUELSON, 1991; SLATTER, 2005; MULLER, 2004).

La cicatrización corneal es un proceso excepcionalmente complejo, que involucra la integración de acciones de múltiples proteasas, factores de crecimiento y citocinas producidas por las células epiteliales, queratocitos estromales, células inflamatorias y glándula lagrimal (OLLIVIER *et al.*). Durante este proceso, tienen lugar varias alteraciones (autocrinas y paracrinas) entre las células epiteliales y los fibroblastos activados del estroma con las acciones exocrinas de los factores secretados por las células de la glándula lagrimal en la película lagrimal precorneal (OLLIVIER *et al.*, 2007).

2.2 LA PELÍCULA LAGRIMAL

La superficie ocular está en constante contacto con microorganismos, pero raramente resulta colonizada o infectada por estos agentes, debido a las defensas oculares, entre ellas, una de las principales es la película lagrimal (DAVIDSON & KUONEN, 2004). Según HARTLEY y colaboradores (2006); DAVIDSON & KUONEN (2004), pueden definirse siete funciones principales del fluido lagrimal:

- Mantenimiento de una superficie plana para la refracción de la luz;
- Lubricación de los párpados;
- Lubricación de la conjuntiva y de la córnea;
- Suplementación de la córnea con nutrientes y transporte de productos metabólicos de la superficie corneal;

- Promover el acceso de glóbulos blancos sanguíneos a la córnea y conjuntiva; Remoción de cuerpos extraños de la córnea y conjuntiva;
- Defensa de la superficie ocular contra patógenos vía sustancias antibacterianas específicas y no específicas.

La película lagrimal tiene un espesor aproximado de 35 a 45 μm y puede separarse en tres capas distintas: capa lipídica, capa acuosa y capa mucínica (GOMES, 2007; DAVIDSON & KUONEN, 2004; HARTLEY *et al.*, 2006; CULLEN *et al.*, 2005; ESMAELI *et al.*, 2001; McCULLEY *et al.*, 2006; CABRAL *et al.*, 2005). A continuación, se describen las capas de la película lagrimal y sus características.

2.2.1 Capa Lipídica

Es la capa más externa de la película lagrimal, formada fundamentalmente por la secreción de las glándulas de Meibomio, que son glándulas sebáceas modificadas presentes a lo largo de los bordes de los párpados (HARTLEY *et al.*, 2006; CABRAL *et al.*, 2005). Está compuesta tanto por lípidos polares como apolares. La fracción polar de la capa lipídica, que actúa como surfactante y comprende la mayoría de los fosfolípidos, se distribuye en la capa acuosa de la película lagrimal, mientras que la fracción apolar es más superficial y permanece en contacto con el medio externo. La capa lipídica cumple las funciones de retardar la evaporación de la lágrima y estabilizar la película lagrimal (GOMES, 2007; McCULLEY *et al.*, 2006; HARTLEY *et al.*, 2006), producir una superficie óptica plana y prevenir la contaminación de la película lagrimal por cuerpos extraños y restos celulares (DAVIDSON & KUONEN, 2004).

La regulación de la secreción de las glándulas de Meibomio es modulada tanto por la síntesis de los lípidos como por la maduración celular. También puede ser regulada por la acción de las hormonas; algunos estudios determinan que los andrógenos estimulan la secreción, mientras que los estrógenos la reducen (DAVIDSON & KUONEN, 2004; DEWS, 2007).

Una disfunción de las glándulas de Meibomio puede llevar a la inestabilidad de la película lagrimal y a alteraciones de la superficie ocular (GOMES, 2007), y la remoción de la capa lipídica lleva a la evaporación de la película lagrimal, como resultado de lo cual disminuyen los valores de la prueba de tiempo de ruptura de la película lagrimal (TRFL o “Break up time” – BUT) y aumenta la osmolaridad lagrimal.

Se cree que este proceso es muy importante para el desarrollo del cuadro de ojo seco (DAVIDSON & KUONEN, 2004).

2.2.2 Capa Acuosa

La porción acuosa de la lágrima es producida por las glándulas lagrimales principales (70 %) y glándulas del tercer párpado (30 %). Su función es transportar los nutrientes solubles en agua y remover cuerpos extraños. También posee sustancias bactericidas (como glicoproteínas, lactoferrina, inmunoglobulinas, lisozima, β -lisina, albúmina, transferrinas, ceruloplasminas y defensinas), además de componentes esenciales para la proliferación y diferenciación del epitelio de la superficie ocular (como factor de crecimiento de la epidermis y vitamina A) (GOMES, 2007; DAVIDSON & KUONEN, 2004; McCULLEY *et al.*, 2006; HARTLEY *et al.*, 2006). La capa lagrimal también tiene una pequeña cantidad de mucina, que disminuye la tensión superficial, aumentando la dispersión y cohesión de la capa acuosa y contribuyendo a la viscosidad de la película lagrimal (DAVIDSON & KUONEN, 2004).

La glándula lagrimal puede verse afectada tanto por el sistema nervioso como por varias hormonas. Ciertos estímulos en la córnea, la conjuntiva, el nervio óptico y el cerebro desencadenan la secreción de fluidos por parte de la glándula lagrimal utilizando las vías eferentes del sistema nervioso simpático y parasimpático. La estimulación de los nervios aferentes de la superficie ocular induce al pestañeo inmediato (que en los humanos ocurre un promedio de doce a quince veces por minuto) y a la producción de lágrima refleja por parte de la glándula lagrimal. El estímulo corneal aferente recorre la rama oftálmica del nervio trigémino (quinto par craneano), pasa por el ganglio trigeminal y el núcleo espinal trigeminal, alcanzando la primera sinapsis en el puente. Una vía aferente secundaria está constituida por las neuronas preganglionares simpáticas de la médula espinal, ganglio cervical superior y cadena simpática paravertebral. Luego de procesado en el puente, el estímulo induce la respuesta eferente a través de las fibras eferentes del puente, nervio facial (séptimo par craneano), ganglio pterigopalatino, sinapsis y fibras para la glándula lagrimal, punto final de la vía eferente primaria. Las fibras simpáticas del ganglio cervical superior son responsables de la respuesta por vía eferente secundaria junto a la glándula lagrimal (CREDIE *et al.*, 2007).

Los andrógenos y estrógenos también modulan la secreción lagrimal; una deficiencia de andrógenos provoca trastornos degenerativos reversibles en la película lagrimal y una disminución en el volumen total de lágrimas y de su contenido proteico (DAVIDSON & KUONEN, 2004).

2.2.3 Capa Mucínica

Es la capa más interna de la película lagrimal, formada principalmente por la secreción de las células caliciformes de la conjuntiva, que están concentradas particularmente en el saco conjuntival inferior (HARTLEY *et al.*, 2006; CABRAL *et al.*, 2005). No obstante, los epitelios corneal y conjuntival también contribuyen a su producción (DAVIDSON & KUONEN, 2004), que puede ser estimulada por histamina, antígenos, complejos autoinmunes o acciones mecánicas (McCULLEY *et al.*, 2006). La capa mucínica está compuesta por mucina, inmunoglobulinas, urea, sales, glucosa, leucocitos, restos celulares y enzimas.

Las mucinas son glicoproteínas presentes en la superficie mucosa de tejidos epiteliales. Estas protegen los tejidos, funcionan como antioxidantes, promueven la lubricación e inhiben la adherencia bacteriana. La mucina de la película lagrimal puede proteger la superficie epitelial corneal de forma directa y/o indirecta. En forma directa, al adherirse a los patógenos a través de receptores específicos antes de que estos se unan al epitelio corneal. En forma indirecta, al inhibir la colonización microbiana por bloqueo competitivo de los receptores microbianos en el epitelio (DAVIDSON & KUONEN, 2004). Otra forma en que la mucina protege los tejidos deviene de su capacidad de concentrar la inmunoglobulina A en la superficie mucosa.

La capa de mucina cumple también un rol importante en el mantenimiento de la lubricación epitelial de la córnea y conjuntiva. El epitelio corneal es hidrofóbico, por lo tanto, la capa hidrofílica creada por la capa de mucina facilita la dispersión de la porción acuosa de la película lagrimal en toda superficie ocular (DAVIDSON & KUONEN, 2004; HARTLEY *et al.*, 2006). La capa de mucina también fija la porción acuosa de la película lagrimal al epitelio corneal, lo protege y previene su desecación y contaminación bacteriana.

En el ojo seco, ocurre la destrucción de las células caliciformes, resecaamiento y sufrimiento del epitelio de la superficie ocular (GOMES, 2007). Una deficiencia de la

porción acuosa de la lágrima, daños al epitelio o glicocálix y aumento de la pérdida de las células epiteliales permiten al moco de la capa de mucina adherirse a sí mismo o al epitelio, lo que causa “plugs” de moco y conduce a la inestabilidad lagrimal y daño corneal (DAVIDSON & KUONEN, 2004). Como la deficiencia lipídica, la deficiencia de mucina induce a la alteración del tiempo de ruptura de la película lagrimal (HARTLEY *et al.*, 2006; DAVIDSON & KUONEN, 2004).

La película lagrimal, aunque no forma parte de la córnea, está anatómica y funcionalmente ligada a ella. Debido a este contacto, las proteinasas, los inhibidores de las proteinasas, los factores de crecimiento y las citocinas de la película lagrimal cumplen un rol importante en la reposición de células de la córnea y en su cicatrización (OLLIVIER *et al.*, 2007; MULLER, 2004).

En córneas altamente lesionadas, la actividad de las proteinasas en la película lagrimal se ve significativamente aumentada, lo que sugiere que este aumento sea parte fundamental de la respuesta del ojo a las lesiones de la córnea (OLLIVIER *et al.*, 2007). Entre las metaloproteasas (MMP) de mayor importancia para la remodelación y degradación del colágeno del estroma corneal están la MMP 2 y la MMP 9. Publicaciones recientes demostraron que la producción MMP 9 en las afecciones corneales en humanos está asociada con la presencia de interleucina 1 α en el fluido lagrimal. Este hallazgo permitió pensar que este mediador proinflamatorio es un importante inductor de la síntesis de MMP 9, MMP 1, MMP 2 y MMP 3 en la superficie ocular (MULLER, 2004).

Las lágrimas contienen antimicrobianos tanto específicos como inespecíficos, la mayoría de ellos, presentes en la capa acuosa. Algunos antimicrobianos no específicos son: lisozimas, lactoferrinas, α -lisinas y proteínas del complemento. La lisozima, secretada por la glándula lagrimal, es considerada la primera línea de defensa contra patógenos oculares, causando bacteriólisis por hidrólisis de los peptídeoglicanos que forman la pared celular de las bacterias (DAVISON & KUONEN, 2004). La lactoferrina también es secretada por la glándula lagrimal, y tiene una alta concentración en la lágrima, ligándose reversiblemente a dos átomos de hierro, lo que agota la reserva de hierro que es esencial para el metabolismo y crecimiento bacteriano. Además, la lactoferrina se liga también al cobre, inmunoglobulina A, inmunoglobulina B y proteínas del complemento, modulando así el sistema inmune. Las

α -lisinas provocan la ruptura de las membranas celulares por un mecanismo de acción que aún no ha sido determinado.

Algunas de las sustancias antimicrobianas específicas de la córnea son las inmunoglobulinas (Ig): IgA, IgG e IgM. La IgA, considerada la inmunoglobulina primaria de la película lagrimal, es secretada tanto por la glándula lagrimal como por la sustancia propia de la conjuntiva. Probablemente, su secreción sea regulada por hormonas, factores inmunes o respuestas neurales. La IgA secretada por la glándula lagrimal es diferente de las otras IgA, ya que está compuesta por dos moléculas de IgA unidas, lo que la protege de la acción de enzimas proteolíticas de la lágrima. La IgA actúa revistiendo el microorganismo, lo que imposibilita su adherencia al epitelio corneal, y provoca aglutinación, neutralización y lisis microbiana. Las IgG e IgM se encuentran en concentraciones mucho más bajas en la película lagrimal normal, y aumentan durante la inflamación, cuando participan de la fagocitosis y lisis bacteriana mediada por complemento (DAVIDSON & KUONEN, 2004).

2.3 LA UNIDAD FUNCIONAL LAGRIMAL

La unidad funcional lagrimal (UFL) es un sistema integrado compuesto por las glándulas lagrimal y de Meibomio, la superficie ocular (córnea y conjuntiva), los párpados y nervios (sensoriales y motores) que conectan esos elementos. Esta unidad funcional controla la mayor parte de los componentes de la película lagrimal en un esquema regulado y responde a influencias ambientales, endocrinas y corticales. La función principal de la UFL es preservar la integridad de la película lagrimal, la transparencia de la córnea y la calidad de la imagen proyectada en la retina (DEWS, 2007).

Los impulsos sensoriales originados en la superficie ocular cumplen un rol importante en el mantenimiento de la película lagrimal. Se considera que la producción de la película lagrimal es una respuesta refleja a los impulsos aferentes derivados (particularmente, pero no totalmente) de la superficie ocular, y los impulsos sensoriales de la mucosa nasal también tienen cierta contribución. Las fibras sensoriales del nervio trigémino parten de la superficie ocular hasta el núcleo salivar superior en el puente, a partir de donde las fibras eferentes atraviesan el *nervus intermedius* hasta el ganglio pterigopalatino. En él se originan las fibras postganglionares que terminan en la glándula lagrimal, nasofaringe y vasos de la órbita. Otra vía neural controla el reflejo del

pestañeo por medio de las fibras trigeminales aferentes y las fibras somáticas eferentes del séptimo par de nervios craneanos (DEWS, 2007).

La secreción lagrimal en el individuo en estado de vigilia ocurre en buena medida gracias a los estímulos sensoriales trigeminales originados, principalmente, en las vías nasolagrimal y de la córnea. Cuando los ojos están abiertos, hay un aumento de los reflejos sensoriales que provienen de la superficie ocular expuesta. Una reducción en la conducción sensorial de la superficie ocular favorece la hiperosmolaridad lagrimal tanto por la disminución de la secreción lagrimal reflejo-inducida como por la reducción del número de veces que el individuo pestañea, aumentando así la pérdida lagrimal evaporativa (DEWS, 2007).

La estabilidad de la película lagrimal, que es fundamental para el normal funcionamiento del ojo, se ve amenazada cuando las interacciones entre los constituyentes estabilizadores de la película lagrimal se ven comprometidas por la disminución de la cantidad, la demora en el flujo y las alteraciones en la composición de la lágrima. Una lesión o daño a cualquiera de los componentes de la UFL puede desestabilizar la película lagrimal y conducir a la enfermedad ocular conocida como ojo seco (DEWS, 2007).

2.4 EL SÍNDROME DEL OJO SECO

Caracterizada por ser una oftalmopatía progresiva, crónica y potencialmente perjudicial para la visión, el Síndrome del Ojo Seco provoca un complejo de síntomas causados por una anomalía de la película lagrimal precorneal y conjuntival. Este síndrome se encuentra entre las enfermedades diagnosticadas con mayor frecuencia, tanto en la Oftalmología Veterinaria (ALMEIDA, 2006; DAVIDSON & KUONEN, 2004; PIGATTO *et al.*, 2007; ROBERTS & ELIE, 2007; CABRAL *et al.*, 2005) como en seres humanos (BREWITT & SISTANI, 2001; MILJANOVIC *et al.*, 2005; FRIDMAN *et al.*, 2004; SCHIFFMAN *et al.*, 2003; ROBERTS & ELIE, 2007).

El Ojo Seco es una enfermedad común en pequeños animales, principalmente en perros, entre los cuales alcanza una incidencia del 1 % (SLATTER, 2005). Afecta con mayor frecuencia las razas: shih-tzu, lhasa apso, pequinés, bulldog inglés, Yorkshire terrier, pug, cocker spaniel, west highland white terrier y schnauzer miniatura (PIGATTO *et al.*, 2007).

Según el subcomité de definición y clasificación del WorkShop Internacional sobre Ojo Seco (Dry Eye WorkShop – DEWS, 2007), la definición extendida para ojo seco es: *“El ojo seco es una enfermedad multifactorial, de las lágrimas y de la superficie ocular, que resulta en síntomas de malestar, trastornos visuales e inestabilidad de la película lagrimal con un potencial daño a la superficie ocular. Presenta también un aumento de la osmolaridad lagrimal e inflamación de la superficie ocular”*.

FRIDMAN y colaboradores (2004) definieron el síndrome del ojo seco como una disminución de la cantidad, modificación de la calidad y/o disminución de la estabilidad de la lágrima. Por estas razones, el ojo seco se caracteriza por el déficit en la producción y/o aumento en la evaporación de la película lagrimal (HIDA *et al.*, 2005; ALMEIDA, 2006; SOARES & FRANÇA, 2005; ESMAELI *et al.*, 2000; BREWITT & SISTANI, 2001).

Existe una gran variedad de factores que pueden desencadenar el ojo seco, y ninguna excluye a las demás. Se trata de un círculo vicioso de amplificaciones que pueden aumentar la severidad de la enfermedad. A modo de ejemplo, podemos decir que todas las formas de este síndrome provocan pérdida de las células caliciformes, y que esto, a su vez, contribuye a la pérdida de la estabilidad de la película lagrimal, a la evaporación de agua de la superficie, a daños en el epitelio corneal y a síntomas resultantes de la falta de lubricación y eventos inflamatorios de la superficie (DEWS, 2007).

El mecanismo central del ojo seco se da a raíz de la hiperosmolaridad y por la inestabilidad de la película lagrimal. La mayor causa de la hiperosmolaridad es la evaporación de la película lagrimal y/o la reducción de la porción lagrimal acuosa, resultado de la falla lagrimal (FRIDMAN *et al.*, 2004).

El ojo seco por evaporación de la película lagrimal ocurre debido a una excesiva pérdida de agua de la superficie ocular expuesta en presencia de una función secretora normal, pudiendo ocurrir por factores intrínsecos y/o extrínsecos. El aumento de la pérdida evaporativa se ve favorecido por condiciones ambientales, como la baja humedad y la alta velocidad de aire. Clínicamente, puede ser causado por una disfunción de las glándulas de Meibomio, que lleva a la formación de una capa lipídica inestable (DEWS, 2007).

La hiperosmolaridad provoca daños en el epitelio de la superficie corneal porque aumenta la osmolaridad de las células epiteliales y porque activa eventos de la cascada inflamatoria en la superficie ocular, con liberación de factores inflamatorios como

citocinas (factor de necrosis tumoral- α , interleucinas 2, 6, 1 α y 1 β) y metaloproteínas en la lágrima (DEWS, 2007; ALMEIDA, 2006; MILJANOVIC *et al.*, 2005).

El daño epitelial causado por estos factores incluye muerte celular por apoptosis, pérdida de células caliciformes y trastornos de la expresión mucínica, lo que deviene en inestabilidad de la película lagrimal. Esta inestabilidad exagera la hiperosmolaridad de la superficie ocular y cierra el círculo vicioso. Según este autor, la inestabilidad de la película lagrimal también puede iniciarse sin que haya hiperosmolaridad lagrimal previa, debido a varias etiologías, entre ellas, xeroftalmia, alergia ocular, uso de medicamentos tópicos, etc. (GOMES, 2007).

La pérdida de la mucina normal de la superficie ocular, que ocurre debido a los factores inflamatorios liberados como consecuencia de la hiperosmolaridad lagrimal, incrementa los síntomas causados por el ojo seco, aumentando la resistencia de la fricción entre los párpados y el globo ocular (DEWS, 2007).

El daño epitelial, provocado por la liberación de factores inflamatorios debido a la hiperosmolaridad lagrimal, estimula las terminaciones nerviosas de la córnea, lo que conduce a síntomas de malestar ocular, aumento del pestañeo y secreción lagrimal refleja compensatoria. Inicialmente, aparece la secreción refleja como un mecanismo compensatorio, pero, con el tiempo, la inflamación que acompaña la disfunción secretora crónica y la disminución en la sensación corneal, eventualmente compromete la respuesta refleja y resulta en una inestabilidad aún mayor de la película lagrimal. Este aumento de la secreción lagrimal refleja ha sido sugerido como la base de la inflamación neurogénica en el interior de la glándula lagrimal. Esta inflamación provoca tanto la destrucción de tejido como un bloqueo neurosecretor que puede ser potencialmente reversible (DEWS, 2007).

En los seres humanos, la inflamación lagrimal, que afecta tanto a las glándulas lagrimales como a la superficie ocular, puede observarse también en desórdenes sistémicos autoinmunes (como el síndrome de Sjögren), y en la inflamación ocular inmunomediada local sin complicaciones sistémicas. Además, la inflamación también puede ser observada en individuos ancianos, con bajos niveles de andrógenos en sus tejidos o inducida por el uso de drogas sistémicas, como algunos antihistamínicos y antimuscarínicos (ALMEIDA, 2006; BREWITT & SISTANI, 2001; FRIDMAN *et al.*, 2004).

HARTLEY y colaboradores (2006) afirman que, en perros, la disminución de la cantidad de lágrima (valores de la prueba de Schirmer) con la edad, puede estar ligada a la reducción de la capacidad funcional de las glándulas lagrimales y nictitantes. Con el aumento de la edad, el individuo normal sufre un aumento de la probabilidad de contraer patologías en los conductos, lo que puede producir una disfunción de la glándula lagrimal por efectos obstructivos (DEWS, 2007).

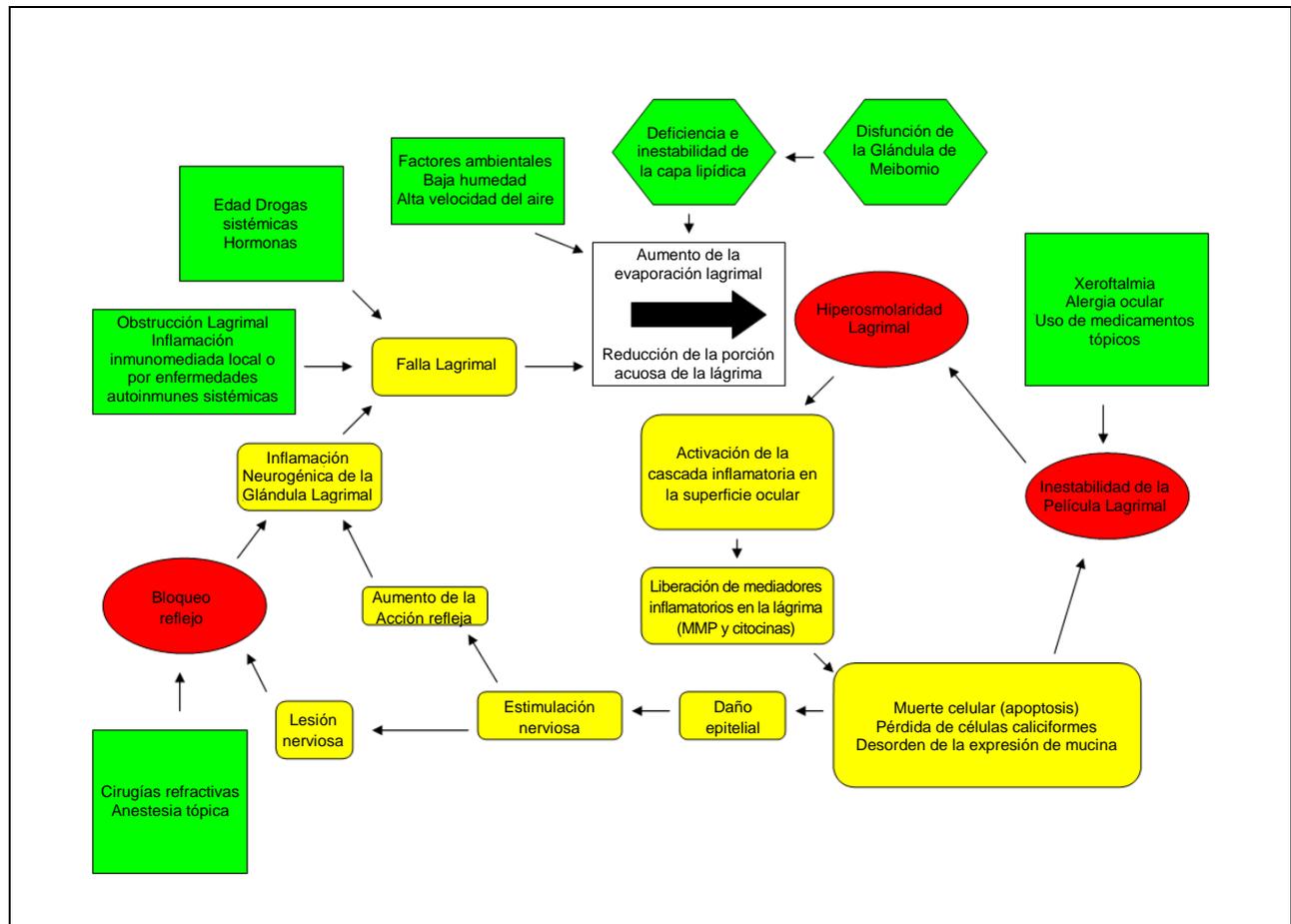
Las evidencias sugieren un rol de las hormonas sexuales en la etiología del ojo seco en seres humanos, con la generalización de que bajos niveles de andrógenos y altos niveles de estrógenos son factores de riesgo para el ojo seco. Biológicamente activos, los andrógenos promueven la función de la glándula lagrimal y de la glándula de Meibomio. Además, los andrógenos circulantes serían inductores de la acumulación de citocinas antiinflamatorias en las glándulas lagrimales, como factor de crecimiento transformador β (TGF - β) (DEWS, 2007).

Algunos autores sugieren que la inflamación crónica de la superficie ocular sea secundaria a la lesión de las células epiteliales, provocada por la deficiencia lagrimal, por la abrasión conjuntival causada por los párpados y, posiblemente, por la ausencia de componentes como el factor de crecimiento epidérmico en la superficie ocular. Otros, admiten que la inflamación conjuntival presente en el cuadro del ojo seco cumple un rol primario en la patogénesis de la enfermedad, ya que la disminución de la abrasión en la superficie ocular, con el empleo de lagrimomiméticos y de antiinflamatorios no esteroides, no reduce la expresión de los marcadores inflamatorios en la conjuntiva, sino que solo atenúa los signos clínicos (BRIGNOLE *et al.*, 2000).

La inmunidad celular sería la causa base para la inflamación de la superficie ocular que ocurre en el ojo seco (ALMEIDA, 2006). El ojo presenta características inmunológicas únicas en virtud de su origen embriológico y de la presencia de factores fisiológicos que modulan la respuesta inmune. Los tejidos intraoculares expuestos a antígenos presentan una respuesta inmunológica atípica, ya que la ausencia de vasos linfáticos, la presencia de factores protectores como la barrera hematoacuosa, algunos inmunomoduladores en el humor acuoso, y del fenómeno conocido como desviación inmunitaria asociada a la cámara anterior, interactúan y hacen del ojo un lugar inmunológicamente privilegiado (ALMEIDA, 2006).

En la FIGURA 1 se presenta, a modo de síntesis de esta revisión bibliográfica, un cuadro que resume los mecanismos de acción del ojo seco y sus interacciones:

FIGURA 1 – ESQUEMA DE LOS MECANISMOS DE ACCIÓN DEL OJO SECO Y SUS INTERACCIONES.



NOTA: ADAPTADO DE DEWS (2007)

A pesar de que la mayoría de los casos de ojo seco en la literatura relativa al tema, tanto en humanos como en animales, sean considerados de origen idiopático y ligados a la disminución de la porción acuosa de la lágrima, asociada a la enfermedad inmunomediada (HARTLEY *et al.*, 2006), ella puede estar relacionada con otros factores. Entre estos factores, la literatura menciona: las enfermedades metabólicas (hipotiroidismo, diabetes mellitus y síndrome de Cushing); blefarconjuntivitis crónica; inflamación lagrimal inmunomediada; predisposición racial; deficiencia lagrimal congénita; falla lagrimal iatrogénica; radiación; enfermedad neurogénica; distemper o moquillo; terapia sistémica con fármacos como sulfas y fenazopiridina; uso tópico prolongado con atropina; remoción de la glándula del tercer párpado; trauma orbital o supraorbital; pérdida de la inervación parasimpática de las glándulas lagrimales, entre otras (PIGATTO *et al.*, 2007; HARTLEY *et al.*, 2006).

Según FRIDMAN (2004), en modelos animales preclínicos de ojo seco permitieron que pudiese delinear su historia natural en cuatro eventos clave:

1. Inicialmente, la reducción en la producción lagrimal o el aumento en su evaporación se asocia a una hiperosmolaridad lagrimal, elevando el tenor de sodio y de otros electrolitos en la lágrima. En esta fase inicial, el ojo seco solo puede detectarse a través de la historia clínica y de la medición de la osmolaridad lagrimal;
2. En la segunda fase, se hacen evidentes los daños conjuntivales, lo que puede identificarse a través del teñido de la conjuntiva con colorantes por la caída en la densidad de sus células caliciformes, lo que puede observarse en exámenes como la citología de impresión conjuntival. La hiperosmolaridad parece alcanzar, también, a las glándulas meibomianas, separadas del “mar lagrimal” solo por la delgada pared tarsoconjuntival;
3. En un tercer momento, con la ruptura de las uniones de las moléculas del epitelio corneal entre sí, comienza su descamación, lo que se evidencia a través del teñido corneal con colorantes;
4. En la cuarta y última fase, la pérdida de glicoproteínas de la superficie corneal se asocia a la desestabilización de la interfaz córnea-lágrima, lo que queda demostrado por la reducción de TRFL.

En Medicina, en la atención diaria de pacientes sometidos a cirugías que realizan incisiones relativamente grandes en la córnea, los pacientes habitualmente manifiestan síntomas como de “sensación de arena en el ojo” luego del procedimiento. Una de las explicaciones para este síntoma sería que, durante la ablación del estroma corneal, se quitarían ramas de terminaciones nerviosas del plexo subepitelial. Esto induciría a la disminución transitoria de la sensibilidad corneal, lo que puede llevar a una menor producción del contenido acuoso de la lágrima, por disminución del estímulo eferente, necesario para su producción y biodisponibilidad para componer la película lagrimal (CREDIE *et al.*, 2007).

En Medicina Veterinaria se observa el mismo cuadro. Un paciente sometido a extracción de cristalino, en que indefectiblemente se cortan nervios corneales, desarrolla una epitelopatía neurotrófica. A partir de la epitelopatía neurotrófica

inducida, tiene lugar una inestabilidad de la película lagrimal que genera un círculo vicioso inflamatorio mediado por las interleucinas de tipo uno, sumado al déficit de mucina en la lágrima y al hipoandrogenismo de las hembras castradas (WOUK, 2007).

Entre los signos clínicos asociados a esta afección se encuentran: Hiperemia conjuntival, prurito ocular, quemosis, blefaroespasma, fotofobia, fibrosis, queratitis con pigmentación y neovascularización corneal, conjuntivitis, malestar ocular, queratitis ulcerosa, secreción ocular mucosa o mucopurulenta, resecaamiento de la superficie ocular, pigmentación de la córnea y disminución de la agudeza visual (PIGATTO *et al.*, 2007; ALMEIDA, 2006; ROBERTS & ELLIE, 2007).

La morbilidad asociada al síndrome del ojo seco en humanos se relaciona con los cambios en la superficie ocular, que dan origen a un espectro de anomalías que abarca: erosiones superficiales puntiformes, filamentos corneales, placas mucosas y defectos epiteliales. En los casos más severos, la existencia de complicaciones como las úlceras de córnea pueden acarrear serios riesgos para la integridad ocular (FRIDMAN *et al.*, 2004).

El diagnóstico del ojo seco en perros se establece en base a la combinación de la información en la anamnesis y del examen oftalmológico, incluyendo biomicroscopia con lámpara de hendidura, tinciones vitales, prueba cuantitativa o de producción lagrimal (Prueba Lagrimal de Schirmer 1 –Schirmer Tear Test 1– STT1), y prueba de estabilidad y calidad de la lágrima (tiempo de Ruptura de la Película Lagrimal –TRFL–) realizado con fluoresceína. (PIGATTO *et al.*, 2007).

Entre las pruebas clínicas disponibles para evaluar la producción lagrimal y detectar anomalías cuantitativas de la película lagrimal, el más usado es el STT1, por tratarse de una prueba fácil y de bajo costo (SAITO & KOTANI, 2001; HARTLEY *et al.*, 2006). Para la prueba STT1, se coloca un papel filtro estandarizado de 5 mm de ancho y 35 mm de largo, con un doblez a 5 mm del borde, en la tercera parte del medio del saco conjuntival inferior durante un minuto. Este método mide la secreción basal y refleja de la lágrima (PIGATTO *et al.*, 2007). No hay diferencia en los resultados de la prueba si los ojos quedan abiertos o cerrados (HIDA *et al.*, 2005). Según SAITO & KOTANI (2001). En la literatura consultada, los valores normales de STT1 para perros saludables varían entre 15 mm/min y 23 mm/min; se considera que valores menores a 15 mm/min pueden sugerir la enfermedad de ojos secos en perros (PIGATTO *et al.*, 2007; SLATTER, 2005). La prueba STT1 se ve influenciada por la lágrima residual

(cantidad de lágrima previa a la prueba en el saco conjuntival inferior), secreción lagrimal basal y secreción refleja debido a la irritación de la córnea provocada por la tira de papel (SAITO & KOTANI, 2001).

La prueba cualitativa de la lágrima puede realizarse a través del análisis de TRFL, que es una prueba no invasiva que mide indirectamente la estabilidad de la película lagrimal precorneal a través de los componentes de mucina y lípidos de la película lagrimal. Para la realización de TRFL se instila una gota de colorante de fluoresceína sódica en la esclera dorsal de los pacientes. Los párpados se mantienen cerrados hasta el inicio de la prueba. Al abrirlos, se mide el tiempo hasta el primer signo de ruptura de la película lagrimal (punto oscuro en la película lagrimal que se ve de color amarillo verdoso gracias a la acción de la fluoresceína). En perros, los valores normales de TRFL varían entre 14,7 y 24 segundos. No obstante, estos valores pueden presentar otras variaciones que deben evaluarse individualmente con el cuadro y evolución de cada caso (CULLEN *et al.*, 2005; SAITO & KOTANI, 2001).

En humanos, el síndrome del Ojo Seco constituye frecuentemente una gran fuente de frustración, tanto para los pacientes como para los oftalmólogos, quienes muchas veces son vencidos por la persistencia de los síntomas, a pesar de los esfuerzos para abordar su diagnóstico y tratamiento (FRIDMAN *et al.*, 2004). En Medicina Veterinaria, la situación no es muy diferente.

No caben dudas de que el ojo seco es una enfermedad importante y seria de la superficie ocular, y que puede reducir drásticamente la calidad de vida del paciente. Por tratarse de una enfermedad compleja, con manifestaciones diversas en cada individuo, se hace patente la necesidad de un tratamiento pensado para cada paciente y caso particular (BREWITT & SISTANI, 2001).

Normalmente, el tratamiento utilizado para el ojo seco es medicamentoso e incluye, fundamentalmente, estimulantes lacrimógenos, lacrimomiméticos, mucolíticos y antibacterianos tópicos. Un tratamiento típico es el que utiliza lágrimas artificiales, pero estas promueven solo un alivio sintomático de los signos clínicos. Este alivio, además de temporal, es incompleto (MILJANOVIC *et al.*, 2006).

A partir de las evidencias de la etiología autoinmune del ojo seco en perros, se recomienda el uso de Ciclosporina A tópica como tratamiento elegible para estimular la producción lagrimal (PIGATTO *et al.*, 2007). La Ciclosporina A es una poderosa droga inmunosupresora utilizada en numerosas enfermedades oftalmológicas, tanto humanas

como veterinarias. Es el primer inmunosupresor que tiene un efecto selectivo sobre las células linfoides o células T. Este efecto sobre las células T es único, ya que en concentraciones terapéuticas inhibe la proliferación de estas células, pero no es citotóxico (GILGER & ALLEN, 1998; WILSON & PERRY, 2007).

Otro tratamiento comúnmente usado para la deficiencia acuosa de la película lacrimal se basa en el uso de lubricantes tópicos, preferentemente sin conservantes, y que tengan el tiempo de permanencia y viscosidad apropiados de acuerdo con la severidad del ojo seco. Normalmente, el tratamiento se inicia con metilcelulosa 0,5 %, alcohol polivinílico 0,12 % o polividona 5 %. En casos más severos, se cambia a metilcelulosa 1 % o carboximetilcelulosa 1 %. Debe ajustarse la frecuencia según el tipo de lubricante y la respuesta clínica observada (GOMES, 2007).

Cuando el uso de lubricantes es insuficiente, se indica la oclusión de los puntos lagrimales, para disminuir el drenaje y mantener la lágrima (o el lubricante) en la superficie ocular por un período de tiempo más largo, ya que reduce el área expuesta de la superficie ocular (GOMES, 2007).

En casos severos de ojo seco, puede utilizarse suero autólogo puro o diluido, según la gravedad del caso. Normalmente, se diluye a concentraciones de 20 a 50 % en solución salina o metilcelulosa 0,5 %. Es sabido que el suero autólogo posee componentes esenciales que están presentes en la lágrima, como la vitamina A, factor de crecimiento epidérmico y TGF- β . Es importante que la preparación de este colirio se realice en un laboratorio estéril y con experiencia en la manipulación de sangre, para reducir el riesgo de contaminación (GOMES, 2007).

En el ojo seco de tipo evaporativo secundario, la disfunción de las glándulas de Meibomio puede ser tratado con compresas tibias y limpieza de los bordes de los párpados con champú neutro una a dos veces al día. En los casos de blefaritis estafilocócica asociada, puede utilizarse pomadas de tetraciclina 1 %, sulfacetamida 10 % o bacitracina 5000 $\mu\text{g}/\text{ml}$ una a dos veces al día. En los casos más graves, se indica el uso sistémico de doxicilina en la dosis de 100 mg una a dos veces al día por algunas semanas (GOMES, 2007).

En los casos de deficiencia de mucina, el tratamiento consiste en el control de la enfermedad determinante y lubricación. El oftalmólogo Eduardo Melani Rocha, investigador de la Faculdade De Ciências Médicas de la UNICAMP, se encuentra desarrollando un nuevo colirio que se usará en el tratamiento del ojo seco. La

innovación que aporta este colirio está relacionada con la incorporación de insulina, hormona que estimula el metabolismo de los tejidos y, en este caso, puede contribuir a la producción de lágrimas, ya que es sabido que en los tejidos oculares existen receptores específicos para la insulina, lo que indica la posibilidad de su acción local (ALVES FILHO, 2004).

La tarsorrafia lateral puede aplicarse en los casos más graves para disminuir el área de exposición de la superficie ocular y, consecuentemente, la evaporación de la lágrima (GOMES, 2007). Otra opción quirúrgica serían los trasplantes glandulares que sustituyen la lágrima por la secreción salival (SOARES & FRANÇA, 2005; GOMES, 2007; PIGATTO *et al.*, 2007).

Investigaciones actuales demuestran que el consumo de omega tres y la razón entre el consumo de omega seis y tres afectan el nivel global de actividad inflamatoria del organismo, y algunas evidencias sugieren un posible rol protector de la suplementación de omega tres en el tratamiento del ojo seco. MILJANOVIC y sus colaboradores (2005) realizaron una investigación en el intento de demostrar esta relación en seres humanos, arribando a la conclusión de que las mujeres que tienen un consumo mayor de omega tres, aparentan tener un riesgo menor de desarrollar la enfermedad del ojo seco. Además, una alta razón entre el consumo de omega seis y omega tres se asoció a un aumento en el riesgo de aparición de la enfermedad (MILJANOVIC *et al.*, 2005).

2.5 ÁCIDOS GRASOS OMEGA TRES

Las células animales no pueden sintetizar los ácidos grasos no saturados como el omega tres y seis, que por eso reciben el nombre de ácidos grasos esenciales y deben ser ingeridos con la dieta (ESCAMILLA, 2003).

Las familias de ácidos grasos omega tres y seis son ácidos grasos poliinsaturados que contienen 18 a 22 carbonos. La designación de omega tiene relación con la posición del primer doble enlace, contando a partir del grupo metílico final de la molécula de ácido graso. El ácido graso omega tres presenta el primer doble enlace entre el tercer y el cuarto átomo de carbono (HODGE *et al.*, 2006). Los principales ácidos grasos omega tres son el ácido linolénico 18:3, el ácido

eicosapentaenoico (EPA) 20:5 y el ácido docosahexaenoico (DHA) 22:6 (SUÁREZ-MAHECHA *et al.* 2002).

Entre las principales funciones generales de los ácidos grasos se encuentran: el depósito de energía y la conformación de las membranas celulares, el mantenimiento de condiciones normales del funcionamiento cerebral y los impulsos nerviosos, además de ser precursores de sustancias como las prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos (SUÁREZ-MAHECHA *et al.* 2002; MILJANOVIC *et al.*, 2005; MARTIN *et al.*, 2006). También participan de la transferencia del oxígeno atmosférico al plasma sanguíneo, de la síntesis de hemoglobina y de la división celular (MARTIN *et al.*, 2006). El número y la posición de los dobles enlaces determinan las propiedades físicas y químicas de los PUFA. Las familias omega seis y tres tienen diferentes funciones fisiológicas y actúan en conjunto para regular los procesos biológicos (SUÁREZ-MAHECHA *et al.* 2002). En las últimas décadas, numerosos estudios sobre los ácidos grasos omega seis y tres han destacado la importancia de su ingesta durante la gestación, en los primeros seis meses luego del nacimiento, en la tercera edad y ante diversas enfermedades, principalmente las degenerativas (MARTIN *et al.*, 2006).

Los beneficios nutricionales y medicinales del EPA y el DHA, también conocidos como ácidos grasos altamente insaturados omega tres, han sido extensamente discutidos en numerosos artículos y conferencias. Entre los efectos fisiológicos en humanos, se encuentra la prevención y el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, hipertensión, inflamaciones en general, asma, artritis, psoriasis y varios tipos de cáncer (SUÁREZ-MAHECHA *et al.* 2002). Se ha demostrado que el uso del ácido linoleico y del gamma linoleico reduce la inflamación ocular y mejora los síntomas del ojo seco por deficiencia acuosa (PINHEIRO Jr. *et al.*, 2007).

Los derivados de los ácidos α -linoleico reciben la terminación de antiinflamatorios porque pueden bloquear el ciclo de la lipoxigenasa y cicloxigenasa, y por eso se atribuyen a estas actividades inmunorreguladoras y antiinflamatorias (ESCAMILLA, 2003).

El EPA y el DHA, cuando se incorporan al interior de la membrana celular, influyen en su permeabilidad, actuando en las funciones de receptor, en la actividad enzimática, citocinas y en la producción de eicosanoides (SUÁREZ-MAHECHA *et al.* 2002; CALDER, 2004; MILJANOVIC *et al.*, 2005). Los eicosanoides son mediadores

inflamatorios que son sintetizados tanto por los ácidos grasos omega tres antes citados, como por el ácido araquidónico, un ácido graso omega seis (CALDER, 2004).

Frente a un estímulo antigénico, tanto el ácido araquidónico como el EPA y el DHA son movilizados de las membranas de las células inmunes por la enzima fosfolipasa A2, y compiten entre sí por las mismas vías enzimáticas (ciclooxigenasa y lipooxigenasa) para la formación de los eicosanoides (CALDER, 2004). Las enzimas ciclooxigenasas convierten los ácidos grasos libres en endoperóxidos cíclicos, originando las prostaglandinas y tromboxanos, mientras que las enzimas lipooxigenasas son las responsables de la obtención de los leucotrienos. Las prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos actúan de forma autocrina y paracrina, y tienen influencia sobre numerosas funciones celulares que controlan mecanismos fisiológicos y patológicos del organismo (MARTIN *et al.*, 2006).

El ácido linoleico es convertido en ácido araquidónico, que es uno de los responsables de las respuestas inflamatorias e inmunológicas (ESCAMILLA, 2003). El ácido araquidónico tiene mayor afinidad con la enzima ciclooxigenasa y es precursor de eicosanoides de la serie 2, que son vigorosamente proinflamatorios, como la prostaglandina E2, leucotrieno B4, tromboxano 2 y factor de agregación plaquetaria, que participan de numerosos procesos inflamatorios del organismo. Mientras que sus correspondientes eicosanoides sintetizados a partir de los ácidos grasos omega tres, como la prostaglandina E3, leucotrieno B5 y tromboxano 3, poseen propiedades antiinflamatorias, siendo de 10 a 100 veces menos activos que los eicosanoides de la serie 2 (CALDER, 2004; MILJANOVIC *et al.*, 2005; MARTIN *et al.*, 2006).

En función de esas diferencias fisiológicas, se ha propuesto que la producción excesiva de prostanooides de la serie 2 está relacionada con la ocurrencia de desórdenes inmunológicos, enfermedades cardiovasculares e inflamatorias, siendo recomendado en estos casos el aumento de la ingesta de ácidos grasos omega tres para elevar la producción de prostanooides de la serie omega tres (MARTIN *et al.*, 2006).

Así como el EPA inhibe la síntesis de prostaciclina y tromboxanos, el DHA inhibe, de preferencia, la síntesis de tromboxanos; esto, además del hecho de que el tromboxano generado por el DHA es mucho más débil de que el formado por los ácidos grasos omega seis, transforma el DHA en un mejor factor antitrombótico (SUÁREZ-MAHECHA *et al.* 2002).

El DHA tiene una importante función en la formación, desarrollo y funcionamiento del cerebro y de la retina, y es predominante en la mayoría de las membranas celulares de estos órganos. En la retina, se halla ligado a los fosfolípidos asociados a la rodopsina, una proteína que interactúa en el proceso de absorción de la luz. Su mecanismo de acción posiblemente esté asociado con el aumento en la eficiencia del proceso de transformación de la luz y con la regeneración de la rodopsina. La disminución de los niveles de ese ácido graso en los tejidos de la retina ha sido asociada, en los recién nacidos, con anomalías en el desarrollo del sistema visual y, en adultos, con la disminución de la agudeza visual (MARTIN *et al.*, 2006).

Por ser altamente insaturado, el DHA actúa influenciando sobre las propiedades físicas de las membranas cerebrales, las características de sus receptores, las interacciones celulares y las actividades enzimáticas. Con el envejecimiento del individuo, existe un aumento del estrés oxidativo, que actúa reduciendo los niveles de DHA y ácido araquidónico en el cerebro. Este proceso resulta en un aumento en la producción de colesterol en el cerebro y en los seres humanos ocurre con mayor intensidad en las enfermedades de Alzheimer, Parkinson y en la esclerosis lateral amiotrófica (MARTIN *et al.*, 2006).

El EPA afecta el metabolismo lipoproteico y disminuye la producción de otros componentes, incluyendo citocinas, interleucina 1- β y factor de necrosis tumoral α , que tiene efectos proinflamatorios. Estos componentes ejercen acciones celulares proinflamatorias como estimular la producción de colagenasa y aumentar la expresión de moléculas de adhesión necesarias para la extravasación leucocitaria (HODGE *et al.*, 2006).

Además de la importancia de los ácidos grasos en la modulación de la respuesta inflamatoria, sus metabolitos eicosanoides cumplen varias acciones más. En el síndrome del ojo seco, la prostaglandina E1 parece ser un importante estimulador de la secreción acuosa lagrimal. Los omega tres también pueden tener un efecto directo sobre la porción polar de la capa lipídica de la película lagrimal, debido a un aumento en la cantidad de omega tres presente. Y, finalmente, el consumo de omega tres puede disminuir la producción de estrógeno endógeno, lo que puede reducir el riesgo de desarrollar la enfermedad de ojo seco (MILJANOVIC *et al.*, 2005).

Es conocido que, en particular en el ojo, los ácidos grasos omega tres tienen efectos inmunosupresores y antiinflamatorios que mejoran la expresión y la adhesión

de las microvellosidades de los epitelios oculares, que promueven una mayor fluidez de las secreciones provenientes de las glándulas tarsales (Meibomio), que a su vez promueven la función de las células calciformes de la conjuntiva (glándulas de Henley) y así, globalmente, mejoran la calidad de la película lagrimal y evitan la rápida evaporación de la lágrima (PINHEIRO Jr. *et al.*, 2007). Los colirios de omega tres han sido utilizados con éxito en la disfunción de la glándula de Meibomio (ESCAMILLA, 2003). Los portadores de ojo seco sufren procesos inflamatorios que afectan la superficie ocular y las glándulas lagrimales, influenciados por citocinas mediadas por receptores. La capacidad de los esteroides y de los agentes inmunomoduladores de mejorar el cuadro de ojo seco moderado a severo da soporte a la hipótesis de que un proceso inflamatorio de envergadura contribuye decisivamente al círculo vicioso de los signos y síntomas presentes en estos pacientes. La eficacia del aceite de lino como auxiliar en el tratamiento de ojo seco puede explicarse por la elevación local de las prostaglandinas tipo 1, ya demostrada luego de la ingesta sistémica de ácidos linoleico y gamma linoleico, presentes entre los componentes del aceite de lino con un comprobado y significativo aumento de prostaglandina E1 en la película lagrimal (PINHEIRO Jr. *et al.*, 2007).

Los ácidos grasos omega tres son de suma importancia en la nutrición, y debe guardarse una relación adecuada entre el consumo de omega seis y tres, ya que un balance inadecuado podría acentuar un estado de deficiencia de omega tres, como es relatado en varias investigaciones (SUÁREZ-MAHECHA *et al.* 2002). Los ácidos grasos omega tres y omega seis compiten por las enzimas involucradas en las reacciones de desaturación y prolongación de la cadena. Aunque esas enzimas tengan mayor afinidad con los ácidos de la familia omega tres, la conversión del ácido α -linolénico se ve fuertemente influenciada por los niveles de ácido linoleico en la dieta. Así, la razón entre la ingesta diaria de alimentos fuentes de ácidos grasos omega seis y tres asume una gran importancia en la nutrición, ya que razones elevadas resultan en la disminución de la producción de EPA, condición que contribuye al desarrollo de enfermedades inflamatorias, alérgicas y cardiovasculares (MARTIN *et al.*, 2006).

No existen estudios que demuestren si es mejor consumir el ácido α -linoleico (EPA y DHA) bajo la forma de lino o pescado, pero probablemente las diferencias dependan del metabolismo de cada individuo (ESCAMILLA, 2003). Según esta misma autora, a pesar de los múltiples beneficios de los ácidos grasos omega tres en el

tratamiento del ojo seco, aún existen muchas dudas acerca de las dosis y la mejor forma de obtener el suplemento nutricional de omega tres. Con todo, puede concluirse que el tratamiento con omega tres constituye una alternativa para cualquier enfermedad inflamatoria e inmune.

2.6 NUTRACÉUTICOS EN LA FUNCIÓN VISUAL E INFLAMACIÓN OCULAR

Con respecto a las reacciones fotooxidativas y de toxinas químicas, la superficie y el segmento anterior del ojo se encuentran expuestos en forma constante a la acción de las especies activas de oxígeno. La superficie ocular se ve involucrada también en la protección antiinfecciosa, donde los leucocitos activados constituyen una fuente importante de radicales libres (GUS *et al.*, 2006).

Los nutraceuticos, o alimentos funcionales, son alimentos que, además de los nutrientes básicos, tienen propiedades de preservación o disminución de ciertas enfermedades. La suplementación nutricional con antioxidantes, vitaminas y minerales mejora la función visual; estudios defienden el uso de vitaminas (A, C y E), antioxidantes, ácidos grasos omega tres, zinc, selenio y carotenoides para la mejoría y tratamiento de problemas visuales (CANGEMI, 2007).

El medicamento probado en este trabajo fue el Gerioox^{®1}. Inicialmente desarrollado como un medicamento geriátrico destinado a perros y gatos, con efectos antioxidantes y condroprotectoras, el Gerioox[®] actúa mejorando las funciones vitales del organismo por la acción del omega tres en diferentes órganos del cuerpo. Cada comprimido está compuesto de: omega tres (0,2 ml), D-glucosamina (0,140 g), condroitín sulfato "A" (0,150 g), gluconato de Cu (0,003 g), gluconato de Zn (0,20 g), selenito de Na (0,005 mg) y vitamina E (0,05 g).

El Zinc, el Cobre, la vitamina E y el Selenito de Sodio son antioxidantes por excelencia, que actúan eliminando los radicales libres, productos propios del metabolismo celular, que cuando no son eliminados van dañando las células, lo que acelera el envejecimiento del organismo. Los antioxidantes ayudan en la respuesta inflamatoria, en la cicatrización corneal y mantienen la estabilidad de la película lagrimal (GUS *et al.*, 2006).

¹ Gerioox[®] - Labyes S. A. Especialidades Veterinarias-Argentina

El cobre es un elemento metálico de transición, de carácter básico, cuya característica química es su facilidad de oxidación. Este microelemento está presente en el centro activo de algunas enzimas que catalizan reacciones orgánicas oxidativas. Las funciones del cobre son varias y están ligadas a su rol en las metaloenzimas. Está ligado también a la inmunocompetencia, hecho a su vez asociado con la menor capacidad de fagocitosis de los leucocitos, causada por la acción de radicales superóxidos desactivados por la menor actividad de la metaloenzima superóxido dismutasa (ORTOLANI, 1999).

La vitamina E cumple una importante acción antioxidante, que previene la peroxidación lipídica en las membranas celulares, preservando así la integridad estructural de las células en general. Entre algunas de sus funciones se encuentran: la protección de las células endoteliales contra ciertos tipos de daños vasculares; la influencia sobre el metabolismo de los ácidos grasos poliinsaturados y ácidos nucleicos; la mejoría en la suplementación de vitamina A (de extrema importancia para la función visual), que impide su oxidación; la promoción de la síntesis de hormonas gonadotróficas y adrenocorticotróficas; además de su potente acción antioxidante en relación con los lípidos, inhibiendo la oxidación de varios compuestos, como los ácidos grasos insaturados, e impidiendo la peroxidación de estos con la consecuente formación de radicales libres (MEDEIROS & PAULINO, 1999).

El selenio es un elemento no metal, de carácter ligeramente ácido, que se caracteriza por una versátil capacidad de oxirreducción. Esta característica es fundamental para su actuación en el centro activo de la enzima Glutathiona peroxidasa, responsable de la destrucción de los peróxidos (radicales libres). Si el selenio se encarga de proteger el medio intracelular, la vitamina E cumple la misma función en el medio extracelular (ORTOLANI, 1999).

La suplementación de vitamina E en los animales protege el organismo de la formación de radicales libres, al impedir la peroxidación de metales pesados, drogas u otras sustancias químicas. Esta suplementación generalmente se hace necesaria en la deficiencia de selenio, pues existe una interrelación importante entre la vitamina E y este elemento mineral; en determinadas situaciones, el selenio sustituye a la vitamina E, ya que ambos tienen efectos antioxidantes (MEDEIROS & PAULINO, 1999).

El condroitín sulfato "A" se encuentra en el cartílago articular y en la córnea, formando una matriz. Son estructuras con alta carga aniónica y elevado peso

molecular, características que confieren a estas estructuras la capacidad de retener agua, da al tejido mejor elasticidad y permite la entrada de nutrientes y la eliminación de residuos del metabolismo celular. La córnea es avascular, por lo tanto, su nutrición se realiza por difusión. Los nutrientes se difunden a través del agua en la matriz para alimentar las células. Otra acción del condroitín sulfato es mejorar la microcirculación arterial. WOUK y colaboradores (2006) confirmaron el efecto antiinflamatorio tópico del sulfato de condroitina en el ojo de equinos.

La glucosamina estimula la formación del ácido hialurónico, principal componente del líquido sinovial articular. Se aplica en procesos avanzados de osteoporosis.

3 DISEÑO EXPERIMENTAL

3.1 LUGAR Y ANIMALES

A lo largo de catorce meses, fueron seleccionados de la casuística de dos servicios universitarios de Oftalmología Veterinaria (Universidade Federal do Paraná - UFPR y Pontificia Universidade Católica do Paraná - PUCPR), catorce perros de la raza cocker spaniel, portadores de subluxación anterior bilateral del cristalino con o sin catarata. En la TABLA 1, pueden observarse los datos de los animales que participaron de esta investigación.

TABLA 1 – RAZA, EDAD Y SEXO DE LOS ANIMALES UTILIZADOS EN LA INVESTIGACIÓN. CURITIBA, 2007.

Número de Perro	Raza	Edad	Sexo	Castrado/No castrado
1	Cocker inglés	6 años	Hembra	Castrada
2	Cocker americano	5,5 años	Macho	No castrado
3	Cocker americano	6 años	Macho	Castrado
4	Cocker inglés	7 años	Hembra	No castrada
5	Cocker inglés	5,5 años	Hembra	Castrada
6	Cocker inglés	5,5 años	Hembra	No castrada
7	Cocker americano	5,5 años	Hembra	Castrada
8	Cocker inglés	6 años	Hembra	No castrada
9	Cocker inglés	5,5 años	Hembra	Castrada
10	Cocker inglés	6 años	Hembra	No castrada
11	Cocker inglés	8 años	Hembra	Castrada
12	Cocker inglés	6 años	Macho	No castrado
13	Cocker americano	6 años	Hembra	Castrada
14	Cocker americano	7 años	Macho	No castrado

3.2 PROCEDIMIENTOS PREOPERATORIOS

En las FIGURAS 2 y 3 se presentan ejemplos constatados durante la evaluación clínica, relativos a los aspectos de la catarata de los animales que participaron en esta investigación.

Luego de la evaluación clínica, tres días antes del procedimiento quirúrgico, se inició la medicación antibiótica tópica ocular con una gota de Tobramicina² cinco veces al día. Una hora antes de la intervención, cada 15 minutos, se instiló una gota de Sulfato de Atropina 1 %³ y una gota de Clorhidrato de Fenilefrina 10 %⁴ para provocar midriasis y permitir la realización del procedimiento.

² Tobrex® - Alcon Labs do Brasil Ltda. – São Paulo – SP

³ Atropina 1 % - Fraga Farmagráfica S.A. – São Paulo – SP

FIGURA 2 – ASPECTO DE LA CATARATA BILATERAL EN UNO DE LOS PERROS OPERADOS. HOSPITAL VETERINÁRIO, UFPR. CURITIBA, OCTUBRE DE 2006.



FOTO LEANDRO LIMA.

FIGURA 3 – CATARATA Y SUBLUXACIÓN DEL CRISTALINO EN UNO DE LOS PERROS OPERADOS. HOSPITAL VETERINÁRIO, UFPR. CURITIBA, OCTUBRE DE 2006.

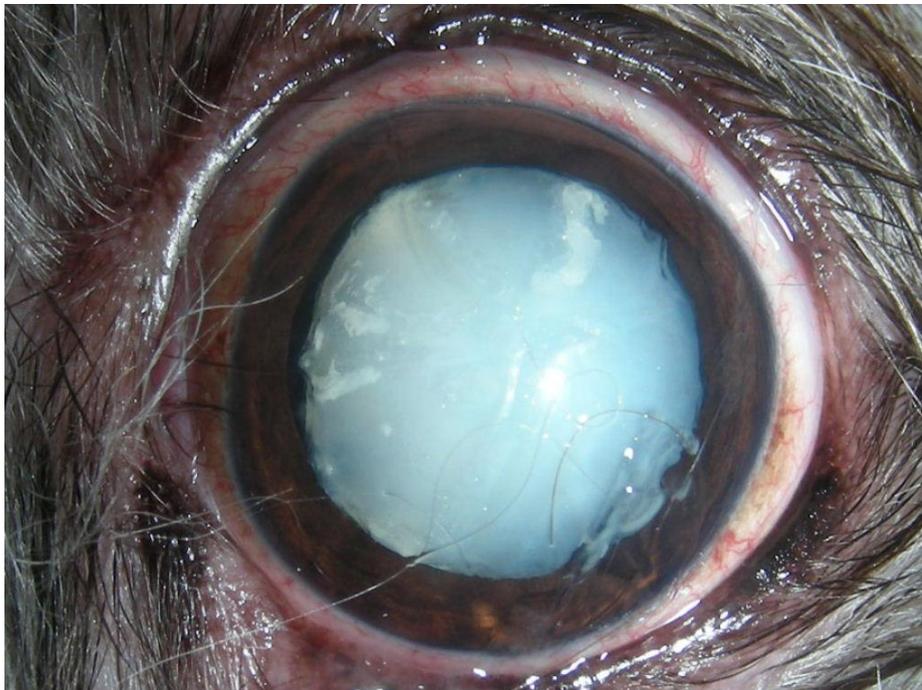


FOTO LEANDRO LIMA.

⁴ Fenilefrina 10 % - Allergan Produtos Farmacêuticos Ltda – São Paulo – SP

3.3 PROCEDIMIENTOS ANESTÉSICOS

El procedimiento se inició con la inducción anestésica endovenosa con Propofol⁵. Posteriormente, el paciente fue mantenido bajo anestesia general gaseosa con una combinación de oxígeno y Metoxiflurano⁶.

Con los animales bajo anestesia general, se realizó una anestesia local extraconal (peribulbar) con Clorhidrato de Lidocaína 2 %⁷ en adrenalina. Se inyectaron 4 ml de lidocaína en cada ángulo de ambos ojos.

3.4 PROCEDIMIENTOS QUIRÚRGICOS

Todos los procedimientos, independientemente del lugar de su realización, fueron llevados a cabo por el mismo cirujano. Durante la misma intervención quirúrgica, ambos ojos de cada animal fueron sometidos a la Extracción Intracapsular o Extracapsular del Cristalino, según fuese necesario. Fueron intervenidos 14 animales, un total de 28 ojos.

Luego de realizada la antisepsia del fondo del saco conjuntival con una solución de iodopovidona diluida en agua destilada en proporción de 1:5000, se procedió a la separación del párpado. La fijación del bulbo ocular se realizó por medio de la sutura del músculo recto dorsal, en posición de “12 horas”, con hilo de seda 4-0.

El inicio de la extracción del cristalino se realizó con una incisión en el limbo corneal de la región comprendida entre “2 y 10 horas” (FIGURA 4).

Bajo protección de la cámara anterior con Metilcelulosa 2 %⁸ se realizó la capsulorhexis con ayuda de una pinza de Utrata. En aquellas situaciones en que el procedimiento fue la extracción intracapsular, esta etapa no se realizó. La remoción de la lente tuvo lugar por presión en “6 horas” y contrapresión en “12 horas”.

Las suturas de la córnea se realizaron con hilo de poliglactina (Vycril) número 8-0, con siete puntos aislados simples, enterrando el nudo (FIGURA 5).

⁵ Diprivan 2 % - Astrazeneca Produtos Farmacêuticos, Ltda – São Paulo – SP

⁶ Pentrane – Abbott Laboratories – São Paulo – SP

⁷ Clorhidrato de Lidocaína 2 % Inyectable – Hipolabor farmacêutica, Sabará – MG.

⁸ Metilcelulosa 2 % - Ophthalmos Indústria e comércio de produtos farmacêuticos Ltda. São Paulo – SP

FIGURA 4 – INCISIÓN EN EL LIMBO CORNEAL. HOSPITAL VETERINARIO UFPR, CURITIBA – PR. OCTUBRE DE 2006.

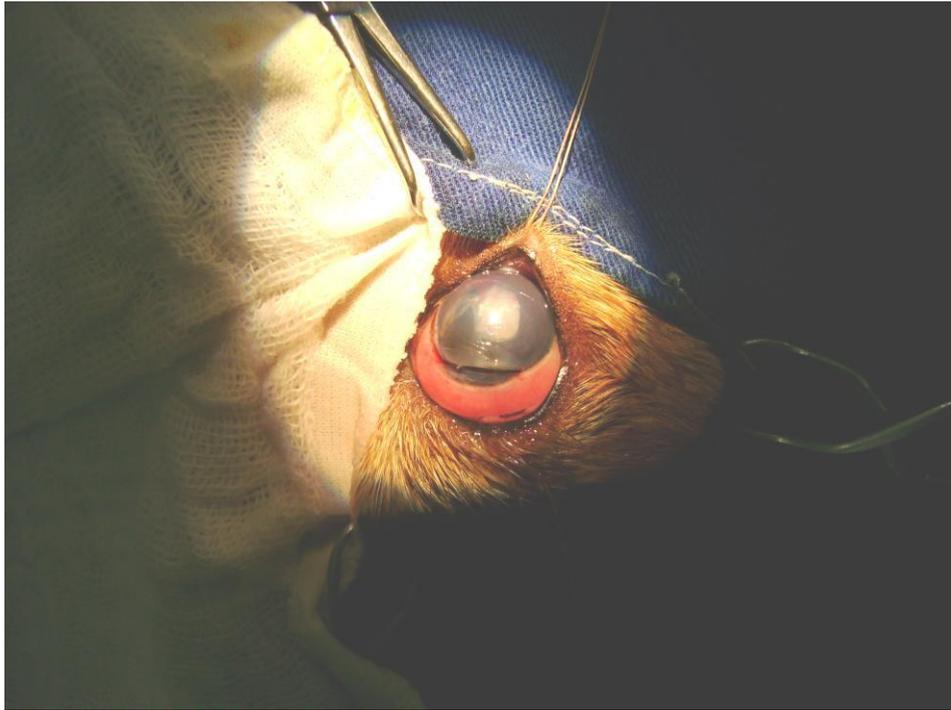


FOTO: LEANDRO LIMA

FIGURA 5 – SUTURA CORNEAL CON PUNTOS AISLADOS SIMPLES. HOSPITAL VETERINARIO UFPR, CURITIBA – PR. OCTUBRE DE 2006.



FOTO: LEANDRO LIMA

3.5 PROCEDIMIENTOS POSOPERATORIOS

En el posoperatorio, los animales continuaron con la misma medicación y posología antibiótica del preoperatorio por quince días más. Para mantener la midriasis, se recetaron una gota de Sulfato de Atropina 1 % y una gota de Clorhidrato de Fenilefrina 10 % dos veces al día durante cinco días más. Se agregó un colirio con corticoide a base de Prednisona⁹ en la dosis de una gota cinco veces al día por treinta días luego del procedimiento.

Los animales especificados en la TABLA 1 fueron nombrados de uno a catorce y divididos al azar en dos grupos de siete animales cada uno, que recibieron un tratamiento nutracéutico diferenciado.

Los animales de uno a siete formaron un primer grupo compuesto de dos machos y cinco hembras con una edad promedio de 5,8 años. Este grupo se denominó OMG y fue tratado con tres cápsulas de omega tres de Aceite de Pescado¹⁰ que contienen 87 mg de EPA y 54 mg de DHA cada una (Total: 261 mg de EPA y 162 mg de DHA por día).

Los demás animales (de ocho a catorce) formaron un segundo grupo compuesto también de dos machos y cinco hembras con una edad promedio de 6,3 años. Este grupo fue denominado grupo G y recibió un tratamiento con un comprimido de Gerioox[®] que contiene 14 mg de EPA y 21 mg de DHA de origen tanto animal como vegetal, además de D-glucosamina (0,140 g), condroitín sulfato A (0,15 g), gluconato de cobre (0,003 g), gluconato de zinc (0,02 g), selenito de sodio (0,05 g) y vitamina E (1,8 g). Gerioox[®] es un nuevo medicamento indicado inicialmente como nutracéutico geriátrico con efectos antioxidantes, condroprotectores y dermatológicos para perros y gatos. Los componentes antioxidantes, vitaminas y minerales presentes en su formulación pueden potenciar el efecto antiinflamatorio de los omega tres y ayudar en la estabilidad y calidad de la película lagrimal, como ya fue referido en la revisión bibliográfica. A pesar de no ser indicado específicamente para el tratamiento de ojo seco, este producto fue elegido como uno de los tratamientos a ser probados, por tratarse de una asociación de omega tres con otros componentes.

⁹ Predfort® - Allergan produtos farmacêuticos Ltda. São Paulo – SP

¹⁰ Aceite de pescado con omega tres – Phytomare. Governador Celso Ramos – SC

Previamente al inicio de la investigación, los propietarios de los animales pertenecientes al grupo G fueron alertados acerca de que estos recibirían un tratamiento alternativo aún en prueba. Solo después del consentimiento y habiendo informado a los propietarios, los animales fueron incluidos en la investigación.

En cada uno de los grupos, el nutraceutico utilizado para tratamiento –omega tres o Gerioox® – fue administrado una vez al día, por la mañana, luego de la alimentación. Ninguno de los animales utilizados en el estudio recibía un alimento balanceado u otro tipo de suplemento que contuviese omega tres u otro nutraceutico.

Los tratamientos de los dos grupos se iniciaron, en todos los animales, a partir del quinto día de posoperatorio durante un período de 60 días. El motivo por el que se comenzó a tratar a los animales solo al quinto día fue para permitir que la epitelopatía neurotrófica estuviese instalada.

Por tratarse de un estudio clínico, no fue necesaria la aprobación de un Comité de Ética.

3.6 EVALUACIÓN CLÍNICA

La evaluación oftálmica y de la película lagrimal se realizó en el período preoperatorio inmediato (T0) y al quinto (T5), décimo (T10), decimoquinto (T15), trigésimo (T30), cuadragésimo quinto (T45), sexagésimo (T60) y nonagésimo (T90) día de posoperatorio.

Para este fin, se empleó un oftalmoscopio directo, STT1 y TRFL con colirio de clorhidrato de fluoresceína¹¹.

3.7 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos de TRFL y STT1 de cada ojo de cada animal se tabularon a partir de la información recolectada en T0, T5, T10, T15, T30, T45, T60 y T90 en hojas de cálculo en Excel para posterior análisis. Se utilizó el promedio entre los valores de las pruebas en el ojo derecho e izquierdo de cada animal, ya que el tratamiento se administró en forma sistémica.

¹¹ Fluoresceína 1 % - Ophthalmos Indústria e comércio de produtos farmacêuticos Ltda. São Paulo - SP

La metodología usada para el análisis fue la comparación de los promedios entre los dos grupos experimentales, realizada inicialmente a través de Análisis de Varianza (ANOVA) utilizando el programa MSTATC. Las pruebas de estadísticas significativas utilizadas para la comparación de los promedios fue la prueba de Tukey, siempre que la prueba de F (Fisher) de ANOVA constató la existencia de diferencias significativas en el nivel de probabilidad de 99 % y el uso de la prueba "t" (prueba de Student) en la comparación de dos procesos, también en el nivel del 99 %.

4 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El presente trabajo priorizó el estudio de las alternativas para el tratamiento de ojo seco como efecto secundario de la técnica quirúrgica de extracción del cristalino intracapsular o extracapsular. Para tanto, se optó por un estudio clínico con perros de la raza cocker spaniel.

El cuadro de ojo seco, caracterizado como una enfermedad inflamatoria crónica que presenta anomalías cuantitativas y/o cualitativas en la película lagrimal, es muy frecuente en perros. Conforme revisión de la literatura, se constató que existe una predisposición al desarrollo del cuadro en la raza cocker spaniel, particularmente en hembras y perros de mediana edad (CABRAL *et al.*, 2005; THE AMERICAN SPANIEL CLUB INC., 1996). Los perros de esta raza presentan predisposición tanto a luxación del cristalino como al ojo seco senil (HARTLEY *et al.*, 2006), y estos aspectos hacen de estos animales de especial interés al estudio pretendido. Se seleccionaron animales de mediana edad (ver TABLA 1) para que las posibilidades de instalación del cuadro de ojo seco posquirúrgico fuesen aumentadas (FRIDMAN *et al.*, 2004; BREWITT & SISTANE, 2001; CABRAL *et al.* 2005).

El epitelio corneal contiene numerosas terminaciones nerviosas libres, lo que explica la gran sensibilidad de la córnea (JUNQUEIRA & CARNEIRO, 1999). La epitelopatía corneal neurotrófica se atribuye a la disminución de la producción lagrimal asociada al corte de nervios corneales, e influencia la regulación del eje córnea-sistema nervioso central-glándula lagrimal que controla las secreciones lagrimales basal y refleja (WILSON, 2001).

La epitelopatía neurotrófica y el consecuente desarrollo del ojo seco, derivados de la cirugía de extracción del cristalino intracapsular o extracapsular, fueron descritos por ROBERTS & ELIE (2007), y, en el experimento en estudio, este hecho se confirma por evaluación de las pruebas de cantidad (STT1) y estabilidad (TRFL) de la lágrima, cuando se comparan los datos del preoperatorio (T0) con los datos obtenidos luego de cinco días del procedimiento quirúrgico (T5).

A continuación, en la TABLA 2, se presentan los Promedios Aritméticos con la respectiva Desviación Estándar de los resultados de las pruebas cuantitativa (STT1) y cualitativa (TRFL) en los diferentes tiempos y por grupo de tratamiento realizado, siendo que el grupo tratado con Gerioox® fue identificado por la letra "G" y el grupo tratado con Omega 3 de Aceite de Pescado con las letra "OMG".

TABLA 2 – RESULTADOS DEL TRFL Y STT1 EN LOS DIFERENTES TRATAMIENTOS Y PERÍODOS EVALUADOS. CURITIBA, 2007.

Tiempo (días)	TRFL (segundos)		STT1 (mm/min)	
	OMG	G	OMG	G
T 0	17,64 +- 2,83	18,78 +- 1,75	17,42 +- 2,02	14,64 +- 3,38
T 5	11,14 +-1,74	10,85 +-1,67	10,00 +- 1,11	10,00 +- 1,29
T 10	11,00 +- 0,91	11,00 +- 0,95	10,5 +- 0,76	11,00 +- 1,52
T 15	12,00 +- 1,04	13,00 +- 0,95	11,00 +- 1,00	12,00 +- 1,00
T 30	13,07 +- 0,60	19,00 +- 0,95	12,00 +- 0,57	17,00 +- 1,00
T 45	13,00 +- 0,95	19,00 +- 0,76	14,00 +- 0,57	18,07 +- 1,17
T 60	15,07 +- 0,83	19,50 +- 0,86	15,00 +- 0,57	19,07 +- 1,17
T 90	18,07 +- 0,83	20 +- 0,57	16,5 +- 0,91	19,07 +-1,17

Cuando se comparan T0 y T5, los valores que presentaron las pruebas se redujeron drásticamente en todos los animales, caracterizando la instalación del cuadro crítico de ojo seco, bajo los puntos de vista de calidad (TRFL) y cantidad de lágrima (STT1). Estas alteraciones de la película lagrimal probablemente se instalaron por diferentes factores: predisposición de raza y edad; instalación de una epitelopatía neurotrófica y consecuente disminución de la sensibilidad corneal y de producción lagrimal refleja (DEWS, 2007; FRIDMAN *et al.* 2004); procesos inflamatorios como consecuencia de suturas y efectos colaterales de la anestesia (DEWS, 2007; ALMEIDA, 2006; MILJANOVIC *et al.*, 2005; GOMES, 2007).

La enfermedad de ojo seco está acompañada por varios grados de inflamación de la superficie ocular. Queda en evidencia un círculo vicioso: la inflamación contribuye al ojo seco y el ojo seco ocasiona respuestas inmunoinflamatorias que agravan la misma situación de ojo seco (DEWS, 2007; ALMEIDA, 2006; MILJANOVIC *et al.*, 2005).

Es sabido que la recuperación de la epitelopatía neurotrófica inducida, en algunos casos, ocurre sin tratamiento, simplemente, como consecuencia de la acción del sistema inmune del animal. No obstante, esto puede llevar meses de dolor y malestar e incluso problemas secundarios mayores (WOUK, 2007). Por esta razón, se justifica la búsqueda de tratamientos para este cuadro, que aceleren la recuperación y disminuyan los efectos secundarios.

Varios tratamientos han sido sugeridos para el ojo seco, variando con su etiología, gravedad y condiciones individuales de cada paciente, conforme se ha presentado en la revisión de literatura. En este estudio, se optó por la vía nutricional por tratarse de un nuevo paradigma terapéutico aún poco explorado en Medicina Veterinaria.

Dentro del paradigma terapéutico por la vía nutricional, el uso de omega tres y, más recientemente, de su asociación con otros elementos antioxidantes, se ha venido discutiendo en la comunidad científica, que ha observado su eficacia en el tratamiento del ojo seco tanto en humanos como en animales (MILJANOVIC *et al.*, 2005; HODGE *et al.*, 2006; ESCAMILLA, 2003). Con todo, aún no está determinada la mejor fuente de omega tres y las posibles asociaciones con otros nutraceuticos. Por este motivo, se justifica el interés de evaluar tales tratamientos con más detalles y comparativamente en el caso de ojo seco provocado por epitelopatía neurotrófica posterior a la extracción de cristalino en perros.

En este estudio clínico fueron probados, a modo de tratamiento, dos nutraceuticos existentes en el mercado, uno que contiene solo ácido graso omega tres y otro que contiene, además de omega tres, otros componentes como vitaminas y minerales. Ambos tratamientos se iniciaron a partir del quinto día posterior al procedimiento quirúrgico, momento en que se constató la instalación de la epitelopatía neurotrófica y del cuadro de ojo seco, según lo evidencian las pruebas de calidad y cantidad lagrimal. Los animales fueron divididos al azar en dos grupos, uno para cada tipo de tratamiento. Ambos tratamientos tuvieron una duración de sesenta días.

Como ya se detalló en el tópico referente al diseño experimental, la diferencia de tratamiento entre los dos grupos quedó delimitada a los componentes de las formulaciones, al origen y a la dosis de omega tres.

Cuando fueron comparados en T0 y T5, ninguno de los dos grupos presentó diferencias estadísticamente significativas, desarrollando de modo homogéneo el cuadro de ojo seco y presentando resultados clínicos y estadísticos semejantes hasta el inicio del tratamiento de ambos grupos al quinto día de posoperatorio.

Al ser evaluada la evolución de los cuadros clínicos de los animales durante el tratamiento como un todo en ambos grupos, se observó clínicamente en los animales del grupo G una mejoría más rápida en casi un tercio del tiempo que le llevó al grupo OMG. Con el objetivo de probar si los tratamientos tuvieron o no efectos significativos, se buscaron algunas condiciones estadísticas para validar y tratar los datos recolectados en el período investigado. Estos análisis confirman lo observado en la clínica, y se encuentran anexados (ANEXO II a XVI) a este trabajo.

En las FIGURAS 6 y 7, se presentan las comparaciones entre los promedios de los valores de las pruebas cuantitativa y cualitativa (respectivamente) en los dos grupos de tratamiento durante todo el período del experimento.

FIGURA 6 – GRÁFICO DE COMPARACIÓN DE LOS PROMEDIOS DE STT1 DE LOS GRUPOS EN LOS DIFERENTES PERÍODOS. CURITIBA, 2007

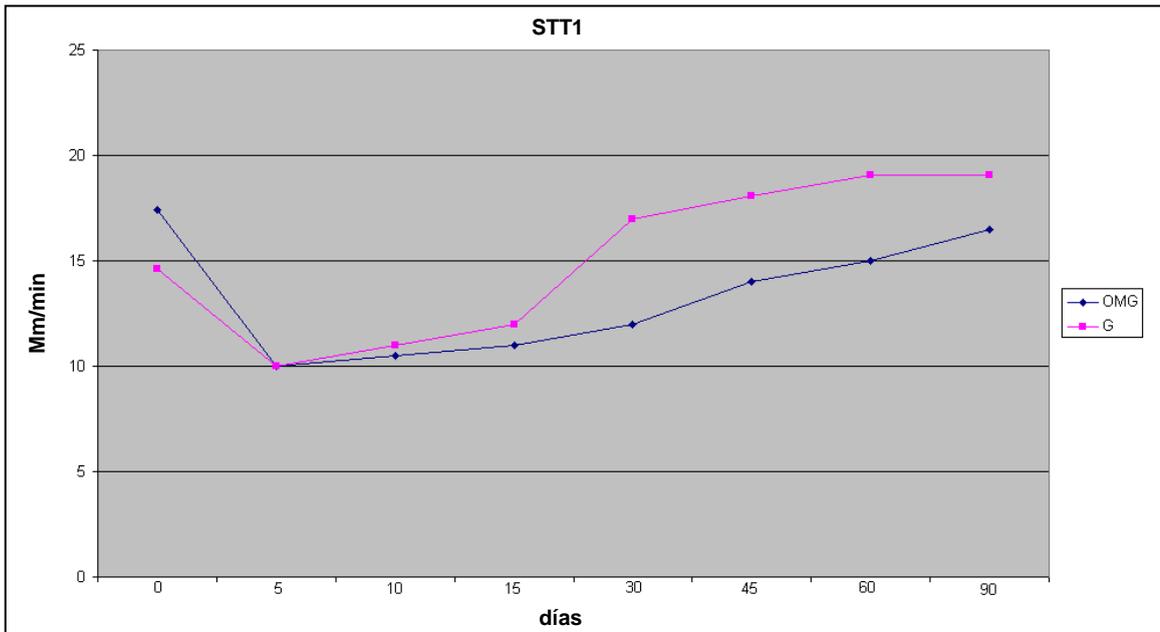
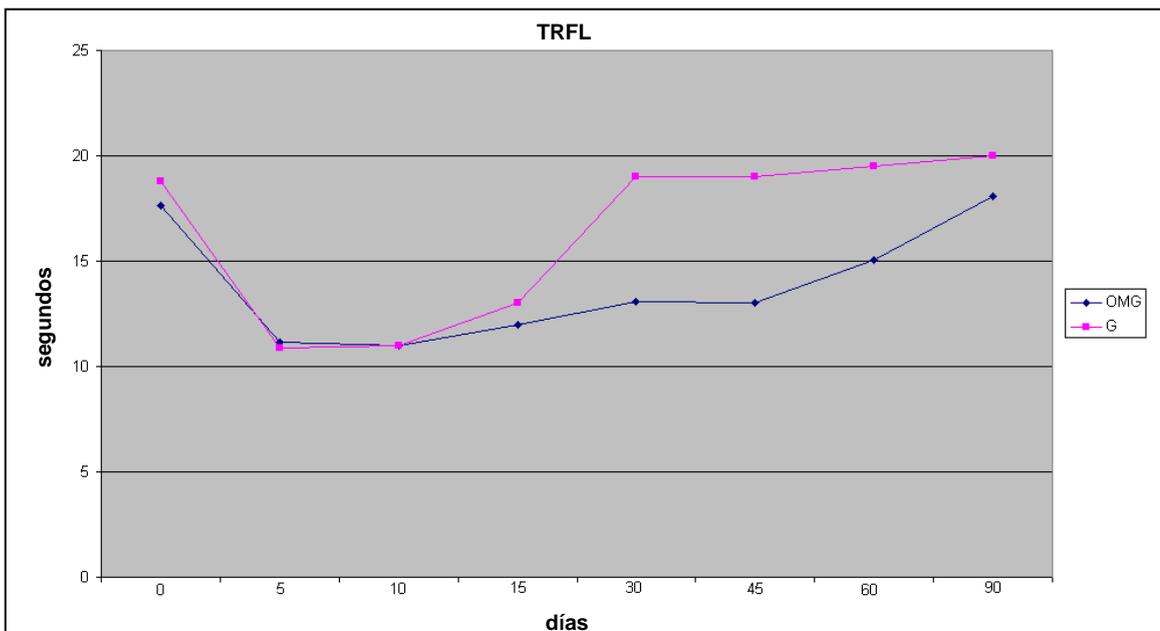


FIGURA 7 – GRÁFICO DE COMPARACIÓN DE LOS PROMEDIOS DE TRFL DE LOS GRUPOS EN LOS DIFERENTES PERÍODOS. CURITIBA, 2007



Puede observarse en los gráficos, que hubo una gran caída en los valores de las pruebas luego de la cirugía cuando se comparan T0 y T5, lo que evidencia la instalación de la epitelopatía neurotrófica. En los períodos posteriores (T10 a T90) se observó un gradual aumento de los valores de las pruebas, lo que deja en evidencia las diferencias entre las curvas de los dos grupos, tanto para una prueba como para la otra, con los valores del grupo G siempre superiores y llegando con una mayor rapidez a la normalidad de producción, estabilidad y calidad de la película lagrimal.

Cuando se compara la suma de los promedios de todos los valores de los grupos OMG y G entre T5 y T90 (ANEXO VI), los promedios del grupo G se mostraron superiores con una diferencia estadísticamente significativa tanto para TRFL como para STT1. Si se analizan los períodos evaluados separadamente, usando la prueba T de Student con probabilidad del 99 %, se constata que en T10 y T15 los grupos OMG y G responden a los tratamientos de modo bastante similar, lo que puede notarse tanto en la observación de los gráficos de promedios de los valores de las pruebas en cada grupo como en la estadística en anexo (ANEXO VIII y IX).

A partir de T15, el tratamiento atribuido al grupo G se muestra más efectivo tanto clínica como estadísticamente. La mayor diferencia, estadísticamente significativa, tiene lugar en el período T30 (ANEXO X), es decir, 25 días después de iniciado el tratamiento. A partir de entonces, todos los valores analizados, tanto para TRFL como para STT1, son superiores en el grupo G. En los períodos T45, T60 y T90 (ANEXOS XI, XII y XIII, respectivamente), el grupo G continúa presentando resultados de calidad y cantidad de lágrimas superiores, pero la significación estadística entre ellos va disminuyendo.

El grupo OMG presenta una evolución del cuadro más lenta, aunque constante, aproximándose a los resultados del grupo G en T90 (ANEXOS XIV a XVII).

El grupo G presenta un gran aumento en los valores de las pruebas entre T15 y T30 (10 a 25 días de tratamiento), momento en que comienza a estabilizarse, sin diferencia estadísticamente significativa para STT1 cuando se comparan en T30 y T45 (ANEXO XVI). Esto puede observarse también en las FIGURAS 6 y 7, en que la curva tiende a estabilizarse a partir de T30 para ambas pruebas, con mayor destaque para la prueba que evalúa la producción lagrimal.

La literatura refiere que el 80 % de los pacientes humanos con ojo seco tratados con aceite de lino, otra fuente de omega 3, ve mejorada significativamente su

condición dos meses después de iniciado el tratamiento (PINHEIRO Jr. *et al.*, 2007). Ese hecho se confirmó aquí para el grupo que utilizó el tratamiento a base de omega tres (grupo OMG).

En el grupo que utilizó Gerioox[®] (grupo G), tuvo lugar una gran mejoría entre los días 10 y 25 de uso del medicamento, con una tendencia a estabilizarse y una pequeña evolución adicional a lo largo del mes siguiente.

La asociación de omega tres a otros nutracéuticos puede haberse mostrado más efectiva debido a los efectos antioxidantes y antiinflamatorios de los componentes (WOUK *et al.*, 2006; GUS *et al.*, 2006; CANGEMI, 2007) y también a las interacciones entre sí. Como ejemplo de estas interacciones puede mencionarse que una de las funciones de la vitamina E es influenciar positivamente el metabolismo de los ácidos grasos omega tres (MEDEIROS & PAULINO, 1999). Esto puede justificar el hecho de que una formulación que contenga una dosis menor de omega tres haya promovido resultados superiores en un tiempo de tratamiento más acotado.

Otro aspecto importante que puede destacarse es el hecho de que en el grupo G la calidad de la lágrima evidencia entre T10 y T15 una evolución superior a su evolución en cantidad. Este puede ser un factor relevante para estudios posteriores y puede estar asociado a los componentes nutracéuticos de la fórmula, principalmente, los antioxidantes que contiene Gerioox[®], pues se sabe que ayudan en la respuesta inflamatoria, en la cicatrización corneal y mantienen la estabilidad de la película lagrimal (GUS *et al.*, 2006).

Si se parte del objetivo de esta investigación, a saber, estudiar los nutracéuticos como alternativas para el tratamiento del ojo seco secundario a la técnica quirúrgica de extracción del cristalino, se pudo constatar que, a pesar de existir superioridad en una de las formulaciones utilizadas, ambas presentaron eficacia y mejores resultados al ser comparadas a la evolución del cuadro sin el uso de ácidos grasos omega tres.

5 CONSIDERACIONES FINALES

A partir de los datos obtenidos en esta investigación, afirmamos que la terapia de suplementación de ácidos grasos esenciales (omega 3 de aceite de pescado) así como otros nutraceuticos en asociación, como es el caso de Gerioox[®], resulta benéfica para la recuperación del ojo seco posquirúrgico en perros cuando se comparan con las observaciones de la experiencia clínica anterior a la investigación en que estos no fueron utilizados.

En el presente estudio, una forma terapéutica (Gerioox[®]) que contiene una dosis menor de omega 3 que la otra fórmula probada (aceite de pescado), pero que cuenta además con moléculas antioxidantes, reveló resultados superiores de STT1 y de TRFL durante el posoperatorio (particularmente en el período de 30 a 45 días). Así, cabe una investigación más detallada de los componentes de esta formulación en particular y de sus beneficios y efectos colaterales a largo plazo cuando se utiliza como tratamiento para el cuadro clínico de ojo seco en perros.

Como, metabólicamente, puede haber respuestas disímiles según las diferentes fuentes de omega 3, estas deben investigarse con mayor grado de detalle, a fin de destacar eventuales diferencias, así como establecer las dosis ideales y marcar los posibles efectos colaterales en tiempos de estudio más extensos.

Se concluye que serán necesarios otros estudios formales para determinar de modo definitivo las implicancias terapéuticas de la suplementación de omega tres y otros nutraceuticos, en particular, aquellos que favorecen la córnea y la película lagrimal.

6 REFERENCIAS

ALMEIDA, D.E.; Expressão Gênica De Citocinas E Histopatologia Da Conjuntiva Bulbar De Cães Acometidos Por Ceratoconjuntivite Seca Decorrente De Cinomose. **Tese De Doutorado Em Cirurgia Veterinária. Faculdade De Ciências Agrárias E Veterinárias, Universidade Estadual Paulista – UNESP**, Jabotical – SP. 2006.

ALVES FILHO, M. Médico Desenvolve Colírio Para A Síndrome Do Olho Seco. **Jornal Da UNICAMP – Universidade Estadual De Campinas**, 2004. Disponible en Internet En: http://www.unicamp.br/unicamp/unicamp_hoje/jornalPDF/ju254pag04.pdf Fecha de acceso: 06/09/2007.

BREWITT, H.; SISTANI, F. Dry Eye Disease: The Scale Of Problem. **Survey Of Ophthalmology**, v.45, s.2, p. 199-202, 2001.

BRIGNOLE, F.; PISELLA, P.J.; GOLDSCHILD, M.; SANT JEAN, M.de; GOGUEL, A.; BAUNDOUIN, C. Flow Cytometric Analysis Of Inflammatory Markers In Conjunctival Epithelial Cells Of Patients With Dry Eye. **Investigative Ophthalmology & Visual Science**, v.41, n.6, p. 1356-1363, 2000.

CABRAL, V.P.; LAUS, J.L.; DAGLI, M.L.Z.; PEREIRA, G.T.; TALIERI, I.C.; MONTEIRO, E.R.; MAMEDE, F.V. Canine Lacrimal And Third Eyelid Superficial Glands Macroscopic And Morphometric Characteristics. **Ciência Rural**. V.35, n.2, 2005.

CALDER, P.C. n-3 Fatty Acids, Inflammation, And Immunity - Relevance To Post surgical And Critically Ill Patients. **Lipids**. v. 39, p. 1147-61, 2004.

CANGEMI, F.E. TOZAL Study: An Open Case Control Study Of An Oral Antioxidante And Omega-3 Supplement For Dry AMD. **BMC Ophthalmology**, v.7, n.3, 2007.

CREDIE, M.G.; NISHIWAKI-DANTAS, M.C.; FELBERG, S.; AMORIM, F.; DANTAS, P.E.C.; Alterações Qualitativas do Filme Lacrimal Após Cirurgia Refrativa: Estudo Comparativo Entre PRK e LASIK. **Arquivos Brasileiros de Oftalmologia**, v.70, n.1, p. 23-30, 2007.

CULLEN, C.L.; LIM, C.; SYKEST, J.T. Tear Film Break Up Times In Young Healthy Cats Before And After Anesthesia. **Veterinary Ophthalmology**, n.8, v.3, p. 159-165, 2005.

DAVIDSON, H.J.; KUONEN, V.J. The Tear Film And Ocular Mucins (Review). **Veterinary Ophthalmology**, v.7, n. 2, p. 71-7, 2004.

ESCAMILLA, N.E.R. Omega 3 Y Su Acción Terapéutica En El Síndrome De Ojo Seco. *Ciência Y Tecnologia Para La Salud Visual Y Ocular*, v.1, n.1, p. 91-8, 2003.

ESMAELI, B.; HARVEY, J.T.; HEWLETT, B. Immunohistochemical Evidence For Estrogen Receptors In Meibomian Glands; **Ophthalmology**, v.107, n. 1, p. 180-4, 2001.

DEWS – International Dry Eye WorkShop – Report. **The Ocular Surface**, v.5, n.2, 142p. 2007.

FOSTER, C.S. **Fibronectin**. Massachusetts Eye & Ear Infirmary Immunology Service. Capturado El 12 de marzo de 2007. Online. Disponible en Internet <http://www.uveitis.org/medical/lab/fibro.html>

FRIDMAN, D.; FREITAG, M.M.; KLEINERT, F.; LAVINSKY, J. Olho Seco: Conceitos, História Natural E Classificações. **Arquivos Brasileiros De Oftalmologia**. V. 67, n.1, 2004.

GERIOOX. Carlos D. Corrales. Buenos Aires: LABYES, Laboratório De Especialidades Veterinárias Em Pequenos Animais, 2005. Bula

GILGER, B.C.; ALLEN, J.B. Cyclosporine A In Veterinary Ophthalmology. **Veterinary Ophthalmology**. V.1, 181-7, 1998.

GOMES, J.A.P. Atualização No Tratamento Das Ceratoconjuntivites Cicatriciais. Capturado En 14 de agosto de 2007. Online. Disponible en Internet en: <http://www.abonet.com.br/abo/atcont11.html>

GUM, G.G. Physiology Of The Eye. In: GELLAT, K.N. **Veterinary Ophthalmology**. 2nd ed. Philadelphia: Lea & Febiger. 1991. p. 124-161.

GUS, P.I.; BELLÓ-KLEIN, A.; LLESUY, S.; QUINTO, G.G.; MATOS, G.H.; BECHARA, S.J. Potencial Antioxidativo Da Lágrima De Adultos Jovens. **Arquivos Brasileiros De Oftalmologia**, v. 69, n. 4, p. 565-70, 2006.

HARTLEY, C.; WILLIAMS, D.L.; ADAMS, V.J. Effect Of Age, Gender, Weight And Time Of Day On Tear Production In Normal Dogs. **Veterinary Ophthalmology**, v 9, n 1, p. 53-57, 2006.

HIDA, R.Y.; NISHIWAKI-DANTAS, M.C.; HIDA, M.M.; TSUBOTA, K.; Estudo Quantitativo Da Lágrima Pelo Teste De Fenol Vermelho Na População Brasileira. **Arquivos Brasileiros De Oftalmologia**, v. 68, n. 4, p. 433-7,

HODGE, W.G.; SCHACHTER, H.M.; BARNES, D.; PAN, Y.; LOWCOCK, E.C.; ZHANG, L.; SAMPSON, M.; MORRISON, A.; TRAN, K.; MIGUELEZ, M. LEWIN, G. Efficacy Of W-3 Fatty Acids In Preventing Age-Related Macular Degeneration – A Systematic Review. **Ophthalmology**, v. 113, n. 7, 2006.

JUNQUEIRA, L.C.; CARNEIRO, J. Órgãos dos Sentidos. In: _____. **Histologia Básica**. 9^a ed. Rio de Janeiro – RJ: Editora Guanabara Koogan S.A., 1999, p. 389-413.

KOEHLER, H.S. Manual Simplificado Do Uso Do Programa MSTATC Curitiba. UFPR/SCA. Departamento de Fitotecnia e Fissanitarismo. 38P. 1996.

MARTIN, C.A.; ALMEIDA, V.V.; RUIZ, M.R.; VISENTAINER, J.E.L.; MATSHUSHITA, M.; SOUZA, N.E.; VISENTAINER, J.V. Ácidos Graxos Poliinsaturados Ômega-3 E Ômega-6: Importância E Ocorrência Em Alimentos. **Revista de Nutrição**. v. 19, n.6, 2006.

McCULLEY, J.P.; UCHIYAMA, E.; ARONOWICZ, J.D.; BUTOVICH, I.A. Impact Of Evaporation On Aqueous Tear Loss. **Transaction Of The American Ophthalmological Society**, v. 104, 2006.

MEDEIROS, R.M.T.de; PAULINO, C.A. Vitaminas. In: SPINOSA, H.S.; GÓRNIAC, S.L.; BERNARDI, M.M. Vitaminas. **Farmacologia Aplicada À Medicina Veterinária**. Rio de Janeiro – RJ. Editora Guanabara Koogan, 1999. p. 540-554

MILJANOVIC, B.; TRIVEDI, K.A.; DANA, M.R.; GILBARD, J.P.; BURING, J.E.; SCHAUMBERG, D.A. The Relationship Between Dietary N-3 And N-6 Fatty Acids And Clinically Diagnosed Dry Eye Syndrome In Women. **American Journal Of Clinical Nutrition**. n.82, v.4, p.887-93, 2005.

ZMULLER, G. Comparação De Dois Tratamentos Tópicos Na Cicatrização De Úlceras Corneanas Produzidas E Infectadas Experimentalmente Por Pseudomonas Aeruginosas Em Coelhos. Curitiba, 2004. 84f. **Dissertação Na Área De Patologia Veterinária**. Pós-Graduação Em Ciências Veterinárias. Setor De Ciências Agrárias. Universidade Federal Do Paraná.

OLLIVIER, F.J.; GILGER, B.C.; BARRIE, K.P.; KALLBERG, M.E.; PLUMMER, C.E.; O'REILLY, S.O.; GELLAT, K.; BROOKS, D.E. Proteinases Of The Córnea And Preocular Tear Film (Invited Review). **Veterinary Ophthalmology**. N. 10, v. 4, p. 199-206, 2007.

ORTOLANI, E. L. Macro- e Microelementos. In: SPINOSA, H.S.; GÓRNIAC, S.L.; BERNARDI, M.M. **Farmacologia Aplicada À Medicina Veterinária**. Rio de Janeiro – RJ. Editora Guanabara Koogan, 1999. p. 554-565

PIGATTO, J.A.T.; PEREIRA, F.Q.; ALMEIDA, A.C.V.R.; REDAELI, R.; FAGANELLO, C.S.; FRAZEN, A.A. Ceratoconjuntivite Seca Em Cães E Gatos. **Acta Scientiae Veterinariae**, v. 35, s. 2, p.250-1, 2007.

PINHEIRO Jr, M.N.; SANTOS, P.C.dos; SANTOS, R.C.R.dos; BARROS, J.N.; PASSOS, L.F.; NETO, J.C. Uso Oral Do Óleo De Linhaça (*Linum Usitatissimum*) No Tratamento Do Olho Seco De Pacientes Portadores Da Síndrome De Sjogren. **Arquivos Brasileiros de oftalmologia**, n.70, v.4, p. 649-55, 2007.

ROBERTS, C.W.; ELLIE, E.R. Dry Eye Symptoms Following Cataract Surgery. **The Journal Of The American Society Of Ophthalmic Registered Nurses**. V.32, n. 1, p.14-23, 2007.

SAAD filho, R.; SAAD, F.G.L.; FREITAS, L.L. Custo Da Facoemulsificação No Projeto Catarata Em Itápolis, SP. **Arquivos Brasileiros De Oftalmologia**, n. 68, v. 1, p. 55-9, 2005.

SAITO, A.; KOTANI, T. Estimation Of Lacrimal Level And Testing Methods On Normal Beagles. **Veterinary Ophthalmology**, n.4, p. 7-11, 2001.

SAMUELSON, D.A.; Ophthalmic Embryology And Anatomy. In: GELATT, K.N. **Veterinary Ophthalmology**. 2nd ed. Philadelphia: Lea & Febiger. 1991. p.3-123.

SCHIFFMAN, R.M.; WALT, J.G.; JACOBSEN, G.; DOYLE, J.J.; LEBOVICS, G.; SUMMER, W. Utility Assessment Among Patients With Dry Eye Disease. **Ophthalmology**. V.110, n.7, p.1412-9, 2003.

SLATTER, D. Córnea E Esclera. In: _____. **Fundamentos De Oftalmologia Veterinária**. 3^a ed. São Paulo: Roca, 2005, p.283-338.

SOARES, E.J.C.; FRANÇA, V.P.; Transplante De Glândulas Salivares Labiais No Tratamento Do Olho Seco Grave. **Arquivos Brasileiros De Oftalmologia**, v. 69, n. 4, p. 481-9, 2005.

SPENCER, W.H. Cornea. In: _____. **Ophthalmic Pathology and Atlas Textbook**. 4th ed. Philadelphia: Saunders. 1996. p. 157-333, v1

SUÁREZ-MAHECHA, H.; FRANCISCO, A.de; BEIRÃO, L.H.; BLOCK, J.M.; SACCOL, A.; PARDO-CARRASCO, S. Importância De Ácidos Graxos Poliinsaturados Presentes Em Peixes De Cultivo E De Ambiente Natural Para A Nutrição Humana. **Boletim Do Instituto De Pesca**, São Paulo, v.28, n.1, p.101-110, 2002.

THE AMERICAN SPANIEL CLUB INC. Health News – **Guidelines for breeding and Purchasing Cocker Spaniels**. Disponible en internet en: <http://www.asc-cockerspaniel.org/health/news05.asp> Fecha de acceso: 05/12/2007.

WILSON, S.E. Laser In Situ Keratomeliosis-Induced (Presumed) Neurotrophic Epitheliopathy. **Ophthalmology**, v. 108, n. 6, p. 1082-7, 2001.

WILSON, S.E.; PERRY, H.D. Long-Term Resolution Of Chronic Dry Eye Symptoms And Signs After Topical Cyclosporine Treatment. **Ophthalmology**. V.114, n.1, p.76-9, 2007.

WOUK, A.F.P.F. **Comunicação pessoal concedida pelo Professor Doutor Titular e Livre-Docente da Universidade Federal do Paraná**. Curitiba, 18 set. 2007.

WOUK, A.F.P.F.; ZULIAN, I. MULLER, G.; SOUZA, A.L.G.de; Ação Do Sulfato De Condroitina “A” Associado A Ciprofloxacina Em Úlceras De Córnea De Cavalos. **Revista Acadêmica Ciências Agrárias E Ambientais**. V.4, n.4, p. 11-20, 2006.

8 ANEXOS.

GERIOOX

Antioxidante
Condroprotector
Omega3

GERIATRICO

Destinado a caninos y felinos

Fórmula:

Cada comprimido contiene:

Aceite con alto contenido de ácidos grasos omega 3 (de lino, pescado, borraja o rosa de primavera)	0,200 ml
D. Glucosamina	0,140 g
Condroitín Sulfato "A"	0,150 g
Gluconato de cobre	0,003 g
Gluconato de zinc	0,020 g
Selenito de sodio	0,005 mg
Vitamina E	0,050 g
Excipientes c.s.p.	1,800 g

Acción terapéutica:

El **Zinc**, el **Cobre**, la **Vitamina E** y el **Selenio** son antioxidantes por excelencia que actúan eliminando los radicales libres, producto natural del metabolismo celular, que de no ser eliminados van dañando las células lo que acelera el envejecimiento del organismo.

El **Condroitín Sulfato "A"** se localiza en el cartílago articular y en la córnea formando una matriz. Son estructuras con alta carga aniónica y elevado peso molecular; característica que les confiere capacidad de retener agua otorgando al tejido:

Mejor elasticidad y permitiendo la llegada de nutrientes y la eliminación de residuos provenientes del metabolismo celular.

Posee además propiedades antiinflamatorias al inhibir las PGE2.

Las fibras colágenas y elásticas están entrelazadas y "contenidas" en esta matriz amorfa, tomando en conjunto una consistencia muy firme pero maleable.

El cartílago no posee inervación ni irrigación directa (es avascular). Su nutrición se realiza por difusión. Los nutrientes difunden de los vasos situados en el pericondrio a través del agua de la matriz para alimentar a las células que son las responsables de: 1) aportar glicosaminoglicanos; 2) remover y sustituir a las fibras.

Otra acción del Condroitín Sulfato "A" es mejorar la microcirculación arterial.

GERIOOX aporta y sustituye el Condroitín Sulfato "A" ya que los individuos gerontes van perdiendo la capacidad de sintetizarlo con la edad.

La **Glucosamina** estimula la formación de ácido hialurónico, principal componente del líquido sinovial articular. Como consecuencia de ello, progresivamente los pacientes experimentan alivio en su sintomatología (efecto analgésico antiinflamatorio).

Aumenta el metabolismo del hueso y cartílago favoreciendo en el geronte un normal depósito de calcio en el hueso y ayuda a regenerar los procesos degenerativos articulares como ocurre en la osteoartritis.

La glucosamina es empleada en procesos avanzados de osteoporosis.

Los **ácidos grasos poliinsaturados (Omega 3)** colaboran en los animales gerontes en la disminución de los procesos degenerativos e inflamatorios crónicos de la piel, mejorando significativamente el pelaje del animal.

La ingestión de ácidos grasos Omega 3 en animales gerontes reduce la incidencia de enfermedades crónicas degenerativas como colitis, artritis y carcinogénesis, y mejoran la elasticidad de las arterias evitando la formación de ateromas.

La incorporación de ácidos grasos Omega 3 tiene beneficios preventivos y terapéuticos para ciertas condiciones inflamatorias.

Los ácidos grasos Omega 3 se encuentran en altas concentraciones en los aceites marinos y ciertos aceites vegetales como el de lino. La terminología de ácidos grasos no saturados está determinada por el número y ubicación de la doble ligadura. Los animales son incapaces de sintetizar los ácidos grasos n-3 o convertir un ácido graso en otro.

Sigue al dorso 

USO VETERINARIO
INDUSTRIA ARGENTINA

**LABYES**[®]
ESPECIALIDADES VETERINARIAS

INDICACIONES:

Geriatrico. Indicado para mejorar el estado general de animales de elevada edad.

Por su contenido de ácidos grasos Omega 3 está indicado para mejorar la piel y el pelo en animales gerontes.

Detiene los procesos catabólicos propios del envejecimiento mejorando la actitud del animal, otorgándole una mejor calidad de vida.

Especialmente indicado para proteger las articulaciones de su desgaste natural y para adyuvante en la medicación de casos específicos como:

Osteoporosis. Artrosis primaria o secundaria (artropatías degenerativas). Coxartrosis por displasia. Espondiloartrosis. Condroprotección (uso prolongado de corticoides sistémicos). Mejora la hidrofilia y la viscosidad del cartílago. Antioxidante.

ORIENTACION POSOLOGICA:

GERIOOX es para ser administrado a perros y gatos.

La dosis recomendada para perros de menos de 25 kilos y gatos, es de un comprimido por día (1/2 comprimido a la mañana y 1/2 comprimido por la tarde).

La dosis para perros de más de 25 kilos de peso, es de dos comprimidos por día (uno por la mañana y otro por la tarde).

La duración del tratamiento será de 60 días, pudiendo prolongarse de por vida, según la indicación del profesional actuante.

ADVERTENCIA Y CONTRAINDICACIONES:

La medicación no tiene calmantes ni analgésicos, es por ello una medicación natural y de ahí su ausencia de intolerancia.

No administrar en pacientes alérgicos o sensibles a los componentes de la fórmula.

PRESENTACION:

Estuches que contienen 20 y 120 comprimidos. Conservar entre 5° y 25°C.

VENTA LIBRE (En establecimientos con asesoramiento profesional veterinario). Mantener fuera del alcance de los niños y de los animales domésticos.

Centro de atención de referencia:

Centro Nacional de Intoxicaciones. Tel: 0800-333-0160

 SENASA Certificado N° 02-159
Establecimiento elaborador N° 6804

Comercializado en: Uruguay y Paraguay.

Distribuido en Chile por: CHEMIE S.A. Av. El Totoral 601-A, Parque Industrial Buenaventura, Quilicura, Santiago de Chile. Fono 7386525 - Fax 7386524 S.A.G.:

En Perú: SENASA Registro N° A.03.03.1.0143

En Venezuela, Importado y distribuido por: Servicios Clínicos Alianza C.A. MPC-SASA N° M.I.

Asesor Técnico: Nerina Alliegro Morales

LABYES S.A.

Especialidades Veterinarias

Abel Costa 833 (B1708JIO) Morón - Pcia. de Buenos Aires, Argentina

Director Técnico: Dr. Carlos D. Corrales - Médico Veterinario - Mat. Prof. N° 3015

USO VETERINARIO INDUSTRIA ARGENTINA

USO VETERINARIO
INDUSTRIA ARGENTINA

**LABYES**[®]
ESPECIALIDADES VETERINARIAS

ANEXO II – LISTA DE LAS VARIABLES ESTADÍSTICAS GENERADAS POR EL PROGRAMA MSTATC

Análisis estadístico del experimento factorial 2x7 con 7 repeticiones diseñado totalmente casualizado, usando la prueba de Tukey para comparar promedios.

Data file : CATAR

Title : Experimento factorial 2x7 com 7rep

Function : PRLIST

Data case no. 1 to 127

List Of Variables

Var	Type	Name / Description																			
1	NUMERIC	combTr	37	6	2	1	6	16.0	15.0	83	12	6	2	518.0	16.0						
2	NUMERIC	rep	38	6	3	1	6	15.0	14.5	84	12	7	2	519.5	17.0						
3	NUMERIC	fata	39	6	4	1	6	15.0	16.0	85	12	1	2	618.0	20.0						
4	NUMERIC	fatb	40	6	5	1	6	16.0	15.5	86	12	2	2	620.0	19.0						
5	NUMERIC	But	41	6	6	1	6	14.0	14.5	87	13	3	2	619.0	19.5						
6	NUMERIC	STT1	42	6	7	1	6	15.5	14.5	88	13	4	2	619.0	20.0						
			43	7	1	1	7	17.0	16.0	89	13	5	2	620.5	20.0						
			44	7	2	1	7	19.0	17.0	90	13	6	2	620.0	17.0						
			45	7	3	1	7	18.0	17.0	91	13	7	2	620.0	18.0						
CASE			46	7	4	1	7	18.0	18.0	92	13	1	2	719.0	20.0						
NO.	1	2	3	4	5	6	47	7	5	1	7	19.0	16.5	93	13	2	2	720.0	19.0		
1	1	1	1	1	10.5	11.0	48	7	6	1	7	17.0	15.5	94	14	3	2	720.0	19.5		
2	1	2	1	1	8.5	11.0	49	7	7	1	7	18.5	15.5	95	14	4	2	720.0	20.0		
3	1	3	1	1	12.0	10.5	50	8	1	2	1	10.0	11.0	96	14	5	2	721.0	20.0		
4	1	4	1	1	13.5	8.5	51	8	2	2	1	12.0	11.5	97	14	6	2	720.0	17.0		
5	1	5	1	1	11.5	11.0	52	8	3	2	1	12.5	11.0	98	14	7	2	720.0	18.0		
6	1	6	1	1	12.5	9.0	53	8	4	2	1	11.0	9.0	99				1	13.3	12.7	
7	1	7	1	1	9.5	9.0	54	8	5	2	1	11.5	8.5	100				2	16.1	15.2	
8	2	1	1	2	11.0	11.0	55	8	6	2	1	7.5	8.5	101					0.1	0.1	
9	2	2	1	2	10.0	10.0	56	8	7	2	1	11.5	10.5	102							
10	2	3	1	2	11.5	10.5	57	9	1	2	2	10.0	11.0	103				1	11.0	10.0	
11	2	4	1	2	12.0	10.0	58	9	2	2	2	12.0	11.5	104				2	11.0	10.8	
12	2	5	1	2	11.5	12.0	59	9	3	2	2	11.0	11.0	105				3	12.5	11.5	
13	2	6	1	2	11.5	10.0	60	9	4	2	2	11.0	10.0	106				4	16.0	14.5	
14	2	7	1	2	9.5	10.0	61	9	5	2	2	12.0	13.5	107				5	16.0	16.0	
15	3	1	1	3	12.0	11.0	62	9	6	2	2	9.5	8.5	108				6	17.3	17.0	
16	3	2	1	3	12.0	11.5	63	9	7	2	2	11.5	11.5	109				7	19.0	17.8	
17	3	3	1	3	13.0	11.0	64	10	1	2	3	12.0	12.0	110					0.3	0.3	
18	3	4	1	3	12.0	10.0	65	10	2	2	3	14.0	12.0	111							
19	3	5	1	3	13.5	12.5	66	10	3	2	3	13.0	11.5	112				1	1	11.1	10.0
20	3	6	1	3	11.0	9.5	67	10	4	2	3	13.0	13.5	113				1	2	11.0	10.5
21	3	7	1	3	10.5	11.5	68	10	5	2	3	14.0	13.0	114				1	3	12.0	11.0
22	4	1	1	4	12.0	12.0	69	10	6	2	3	11.5	10.5	115				1	4	13.1	12.0
23	4	2	1	4	13.0	12.0	70	10	7	2	3	13.5	11.5	116				1	5	13.0	14.0
24	4	3	1	4	13.0	11.5	71	11	1	2	4	18.0	17.0	117				1	6	15.1	15.0
25	4	4	1	4	13.0	13.0	72	11	2	2	4	20.0	17.0	118				1	7	18.1	16.5
26	4	5	1	4	14.0	12.5	73	11	3	2	4	19.0	16.5	119				2	1	10.9	10.0
27	4	6	1	4	13.0	11.5	74	11	4	2	4	19.0	18.5	120				2	2	11.0	11.0
28	4	7	1	4	13.5	11.5	75	11	5	2	4	20.0	18.0	121				2	3	13.0	12.0
29	5	1	1	5	12.0	14.0	76	11	6	2	4	17.5	15.5	122				2	4	19.0	17.0
30	5	2	1	5	14.0	14.0	77	12	7	2	4	19.5	16.5	123				2	5	19.0	18.1
31	5	3	1	5	13.0	13.5	78	12	1	2	5	18.0	19.0	124				2	6	19.5	19.1
32	5	4	1	5	13.0	15.0	79	12	2	2	5	20.0	18.0	125				2	7	20.0	19.1
33	5	5	1	5	14.0	14.5	80	12	3	2	5	19.0	18.5	126						0.4	0.4
34	5	6	1	5	11.5	13.5	81	12	4	2	5	19.0	19.0	127							
35	5	7	1	5	13.5	13.5	82	12	5	2	5	19.5	19.0								
36	6	1	1	6	14.0	15.0															

ANEXO III – ANÁLISIS DE VARIANZA PARA LOS VALORES DE TRFL

Análisis estadístico del experimento factorial 2x7 con 7 repeticiones diseñado totalmente casualizado, usando la prueba de Tukey para comparar promedios.

Data file: CATAR

Title: Experimento factorial 2x7 com 7rep

Function: FACTOR

Experiment Model Number 1: Two Factor Completely Randomized Design

Data case no. 1 to 98.

Factorial ANOVA for the factors:

Replication (Var 2: rep) with values from 1 to 7

Factor A (Var 3: fata) with values from 1 to 2

Factor B (Var 4: fatb) with values from 1 to 7

Variable 5: But

Grand Mean = 14.694 Grand Sum = 1440.000 Total Count = 98

T A B L E O F M E A N S				
2	3	4	5	Total
*	1	*	13.337	653.500
*	2	*	16.051	786.500
*	*	1	11.000	154.000
*	*	2	11.000	154.000
*	*	3	12.500	175.000
*	*	4	16.036	224.500
*	*	5	16.000	224.000
*	*	6	17.286	242.000
*	*	7	19.036	266.500
*	1	1	11.143	78.000
*	1	2	11.000	77.000
*	1	3	12.000	84.000
*	1	4	13.071	91.500
*	1	5	13.000	91.000
*	1	6	15.071	105.500
*	1	7	18.071	126.500
*	2	1	10.857	76.000
*	2	2	11.000	77.000
*	2	3	13.000	91.000
*	2	4	19.000	133.000
*	2	5	19.000	133.000
*	2	6	19.500	136.500
*	2	7	20.000	140.000

A N A L Y S I S O F V A R I A N C E T A B L E						
K	Source	Degrees of Freedom	Sum of Squares	Mean Square	F Value	Prob
2	Factor A	1	180.500	180.500	169.6787	0.0000
4	Factor B	6	856.495	142.749	134.1910	0.0000
6	AB	6	153.964	25.661	24.1223	0.0000
-7	Error	84	89.357	1.064		
Total		97	1280.316			
Coefficient of Variation: 7.02%						
s _y	For means group 2:	0.1473		Number of Observations:	49	
s _y	For means group 4:	0.2757		Number of Observations:	14	
s _y	For means group 6:	0.3898		Number of Observations:	7	

ANEXO V – PRUEBA DE TUKEY PARA LA COMPARACIÓN DE PROMEDIOS

Prueba de Tukey para comparaciones de promedios a nivel de 99 % de probabilidad
 Title : Experimento factorial 2x7 com 7rep

Case Range : 103 - 109 **Variable 5 : But** Function : RANGE
 Error Mean Square = 1.064 Error Degrees of Freedom = 84
 No. of observations to calculate a mean = 7
 Tukey's Honestly Significant Difference Test $s_x = 0.3899$ at alpha = 0.010

Original Order				Ranked Order					
Mean	1	=	11.00	C	Mean	7	=	19.04	A
Mean	2	=	11.00	C	Mean	6	=	17.29	AB
Mean	3	=	12.50	C	Mean	4	=	16.04	B
Mean	4	=	16.04	B	Mean	5	=	16.00	B
Mean	5	=	16.00	B	Mean	3	=	12.50	C
Mean	6	=	17.29	AB	Mean	2	=	11.00	C
Mean	7	=	19.04	A	Mean	1	=	11.00	C

Case Range : 103 - 109 **Variable 6 : STT1** Function : RANGE Error
 Mean Square = 1.055 Error Degrees of Freedom = 84
 No. of observations to calculate a mean = 7
 Tukey's Honestly Significant Difference Test $s_x = 0.3882$ at alpha = 0.010

Original Order				Ranked Order					
Mean	1	=	10.00	C	Mean	7	=	17.79	A
Mean	2	=	10.75	C	Mean	6	=	17.04	A
Mean	3	=	11.50	C	Mean	5	=	16.04	AB
Mean	4	=	14.50	B	Mean	4	=	14.50	B
Mean	5	=	16.04	AB	Mean	3	=	11.50	C
Mean	6	=	17.04	A	Mean	2	=	10.75	C
Mean	7	=	17.79	A	Mean	1	=	10.00	C

Case Range : 112 - 118 **Variable 5 : But** Function : RANGE Error
 Mean Square = 1.064 Error Degrees of Freedom = 84
 No. of observations to calculate a mean = 7
 Tukey's Honestly Significant Difference Test $s_x = 0.3899$ at alpha = 0.010

Original Order				Ranked Order					
Mean	1	=	11.14	CD	Mean	7	=	18.07	A
Mean	2	=	11.00	D	Mean	6	=	15.07	B
Mean	3	=	12.00	CD	Mean	4	=	13.07	C
Mean	4	=	13.07	C	Mean	5	=	13.00	C
Mean	5	=	13.00	C	Mean	3	=	12.00	CD
Mean	6	=	15.07	B	Mean	1	=	11.14	CD
Mean	7	=	18.07	A	Mean	2	=	11.00	D

Case Range : 119 - 125

Variable 5 : But

Function : RANGE Error

Mean Square = 1.064

Error Degrees of Freedom = 84

No. of observations to calculate a mean = 7

Tukey's Honestly Significant Difference Test $s_x = 0.3899$ at alpha = 0.010

Original Order				Ranked Order			
Mean	1	=	10.86 C	Mean	7	=	20.00 A
Mean	2	=	11.00 C	Mean	6	=	19.50 A
Mean	3	=	13.00 B	Mean	5	=	19.00 A
Mean	4	=	19.00 A	Mean	4	=	19.00 A
Mean	5	=	19.00 A	Mean	3	=	13.00 B
Mean	6	=	19.50 A	Mean	2	=	11.00 C
Mean	7	=	20.00 A	Mean	1	=	10.86 C

Case Range : 112 - 118

Variable 6 : STT1

Function : RANGE Error

Mean Square = 1.055

Error Degrees of Freedom = 84

No. of observations to calculate a mean = 7

Tukey's Honestly Significant Difference Test $s_x = 0.3882$ at alpha = 0.010

Original Order				Ranked Order			
Mean	1	=	10.00 D	Mean	7	=	16.50 A
Mean	2	=	10.50 CD	Mean	6	=	15.00 AB
Mean	3	=	11.00 CD	Mean	5	=	14.00 B
Mean	4	=	12.00 C	Mean	4	=	12.00 C
Mean	5	=	14.00 B	Mean	3	=	11.00 CD
Mean	6	=	15.00 AB	Mean	2	=	10.50 CD
Mean	7	=	16.50 A	Mean	1	=	10.00 D

Case Range : 119 - 125

Variable 6 : STT1

Function : RANGE Error

Mean Square = 1.055

Error Degrees of Freedom = 84

No. of observations to calculate a mean = 7

Tukey's Honestly Significant Difference Test $s_x = 0.3882$ at alpha = 0.010

Original Order				Ranked Order			
Mean	1	=	10.00 D	Mean	7	=	19.07 A
Mean	2	=	11.00 CD	Mean	6	=	19.07 A
Mean	3	=	12.00 C	Mean	5	=	18.07 AB
Mean	4	=	17.00 B	Mean	4	=	17.00 B
Mean	5	=	18.07 AB	Mean	3	=	12.00 C
Mean	6	=	19.07 A	Mean	2	=	11.00 CD
Mean	7	=	19.07 A	Mean	1	=	10.00 D

ANEXO VI – Comparación de los promedios generales de T5 a T90 de los dos tratamientos (OMG y G) a través de la prueba-T (prueba de Student a 99 % de probabilidad).

PRUEBA-T PARA BUT

GRUPO OMG:		GRUPO G:	
-----		-----	
Variable 5 : But		Variable 5 : But	
Cases 1 through 49 (OMG)		Cases 50 through 98 (G)	
Mean:	13.34	Mean:	16.05
Variance:	6.45	Variance:	16.46
Standard Deviation:	2.54	Standard Deviation:	4.06

F-TEST FOR THE HYPOTHESIS "VARIANCE 1 = VARIANCE 2"

F Value:	2.5513
Numerator degrees of freedom:	48
Denominator degrees of freedom:	48
Probability:	0.0015

Result: Significant F - Reject the Hypothesis

T-TEST FOR THE HYPOTHESIS "MEAN 1 = MEAN 2"

Variance of the difference between the means:	0.4676
Standard Deviation of the difference:	0.6838
t' Value:	-3.9693
Effective degrees of freedom:	80
Probability of t':	0.0001

Result: Significant t - Reject the Hypothesis

Confidence limits for the difference of the means (for alpha=0.01):
 2.714 plus or minus 1.804 (0.910 through 4.519)

PRUEBA-T PARA STT1

GRUPO OMG:		GRUPO G:	
-----		-----	
Variable 6 : STT1		Variable 6 : STT1	
Cases 1 through 49 (OMG)		Cases 50 through 98 (G)	
Mean:	12.71	Mean:	15.17
Variance:	5.97	Variance:	15.32
Standard Deviation:	2.44	Standard Deviation:	3.91

F-TEST FOR THE HYPOTHESIS "VARIANCE 1 = VARIANCE 2"

F Value:	2.5664
Numerator degrees of freedom:	48
Denominator degrees of freedom:	48
Probability:	0.0014

Result: Significant F - Reject the Hypothesis

T-TEST FOR THE HYPOTHESIS "MEAN 1 = MEAN 2"

Variance of the difference between the means:	0.4344
Standard Deviation of the difference:	0.6591
t' Value:	-3.7311
Effective degrees of freedom:	80
Probability of t':	0.0003

Result: Significant t - Reject the Hypothesis

Confidence limits for the difference of the means (for alpha=0.01):
 2.459 plus or minus 1.739 (0.720 through 4.198)

ANEXO VII – Comparación entre los promedios de T5 de los dos tratamientos (OMG y G) a través de la prueba-T (prueba de Student a 99 % de probabilidad).

PRUEBA-T PARA BUT (Comparación entre 5 días)

GRUPO OMG:		GRUPO G:	
-----		-----	
Variable 5 : But		Variable 5 : But	
Cases 1 through 7		Cases 50 through 56	
Mean:	11.14	Mean:	10.86
Variance:	3.06	Variance:	2.81
Standard Deviation:	1.75	Standard Deviation:	1.68

F-TEST FOR THE HYPOTHESIS "VARIANCE 1 = VARIANCE 2"

F Value:	1.0890
Numerator degrees of freedom:	6
Denominator degrees of freedom:	6
Probability:	0.9202
Result:	Non-Significant F - Accept the Hypothesis

T-TEST FOR THE HYPOTHESIS "MEAN 1 = MEAN 2"

Pooled s squared:	2.9345
Variance of the difference between the means:	0.8384
Standard Deviation of the difference:	0.9157
t Value:	0.3120
Degrees of freedom:	12
Probability of t:	0.7604
Result:	Non-Significant t - Accept the Hypothesis
Confidence limits for the difference of the means (for alpha=0.01):	
0.286 plus or minus 2.797	(-2.511 through 3.083)

PRUEBA-T PARA STT1 (Comparación entre 5 días)

GRUPO OMG:		GRUPO G:	
-----		-----	
Variable 6 : STT1		Variable 6 : STT1	
Cases 1 through 7		Cases 50 through 56	
Mean:	10.00	Mean:	10.00
Variance:	1.25	Variance:	1.67
Standard Deviation:	1.12	Standard Deviation:	1.29

F-TEST FOR THE HYPOTHESIS "VARIANCE 1 = VARIANCE 2"

F Value:	1.3333
Numerator degrees of freedom:	6
Denominator degrees of freedom:	6
Probability:	0.7358
Result:	Non-Significant F - Accept the Hypothesis

T-TEST FOR THE HYPOTHESIS "MEAN 1 = MEAN 2"

Pooled s squared:	1.4583
Variance of the difference between the means:	0.4167
Standard Deviation of the difference:	0.6455
t Value:	0.0000
Degrees of freedom:	12
Probability of t:	1.0000
Result:	Non-Significant t - Accept the Hypothesis
Confidence limits for the difference of the means (for alpha=0.01):	
0.000 plus or minus 1.972	(-1.972 through 1.972)

ANEXO VIII – Comparación de los promedios de T10 de los dos tratamientos (OMG y G) a través de la prueba-T (prueba de Student a 99 % de probabilidad).

PRUEBA-T PARA BUT (Comparación entre 10 días)

GRUPO OMG:		GRUPO G:	
-----		-----	
Variable 5 : But		Variable 5 : But	
Cases 8 through 14		Cases 57 through 63	
Mean:	11.00	Mean:	11.00
Variance:	0.83	Variance:	0.92
Standard Deviation:	0.91	Standard Deviation:	0.96

F-TEST FOR THE HYPOTHESIS "VARIANCE 1 = VARIANCE 2"

F Value:	1.1000
Numerator degrees of freedom:	6
Denominator degrees of freedom:	6
Probability:	0.9108

Result: Non-Significant F - Accept the Hypothesis

T-TEST FOR THE HYPOTHESIS "MEAN 1 = MEAN 2"

Pooled s squared:	0.8750
Variance of the difference between the means:	0.2500
Standard Deviation of the difference:	0.5000
t Value:	0.0000
Degrees of freedom:	12
Probability of t:	1.0000

Result: Non-Significant t - Accept the Hypothesis

Confidence limits for the difference of the means (for alpha=0.01):
 0.000 plus or minus 1.527 (-1.527 through 1.527)

PRUEBA-T PARA STT1 (Comparación entre 10 días)

GRUPO OMG:		GRUPO G:	
-----		-----	
Variable 6 : STT1		Variable 6 : STT1	
Cases 8 through 14		Cases 57 through 63	
Mean:	10.50	Mean:	11.00
Variance:	0.58	Variance:	2.33
Standard Deviation:	0.76	Standard Deviation:	1.53

F-TEST FOR THE HYPOTHESIS "VARIANCE 1 = VARIANCE 2"

F Value:	4.0000
Numerator degrees of freedom:	6
Denominator degrees of freedom:	6
Probability:	0.1158

Result: Non-Significant F - Accept the Hypothesis

T-TEST FOR THE HYPOTHESIS "MEAN 1 = MEAN 2"

Pooled s squared:	1.4583
Variance of the difference between the means:	0.4167
Standard Deviation of the difference:	0.6455
t Value:	-0.7746
Degrees of freedom:	12
Probability of t:	0.4536

Result: Non-Significant t - Accept the Hypothesis

Confidence limits for the difference of the means (for alpha=0.01):
 0.500 plus or minus 1.972 (-1.472 through 2.472)

ANEXO IX – Comparación entre los promedios de T15 de los dos tratamientos (OMG y G) a través de la prueba-T (prueba de Student a 99 % de probabilidad).

PRUEBA-T PARA BUT (Comparación entre 15 días)

GRUPO OMG:		GRUPO G:	
-----		-----	
Variable 5 : But		Variable 5 : But	
Cases 15 through 21		Cases 64 through 70	
Mean:	12.00	Mean:	13.00
Variance:	1.08	Variance:	0.92
Standard Deviation:	1.04	Standard Deviation:	0.96

F-TEST FOR THE HYPOTHESIS "VARIANCE 1 = VARIANCE 2"

F Value:	1.1818
Numerator degrees of freedom:	6
Denominator degrees of freedom:	6
Probability:	0.8445

Result: Non-Significant F - Accept the Hypothesis

T-TEST FOR THE HYPOTHESIS "MEAN 1 = MEAN 2"

Pooled s squared:	1.0000
Variance of the difference between the means:	0.2857
Standard Deviation of the difference:	0.5345
t Value:	-1.8708
Degrees of freedom:	12
Probability of t:	0.0859

Result: Non-Significant t - Accept the Hypothesis

Confidence limits for the difference of the means (for alpha=0.01):
 1.000 plus or minus 1.633 (-0.633 through 2.633)

PRUEBA-T PARA STT1 (Comparación entre 15 días)

GRUPO OMG:		GRUPO G:	
-----		-----	
Variable 6 : STT1		Variable 6 : STT1	
Cases 15 through 21		Cases 64 through 70	
Mean:	11.00	Mean:	12.00
Variance:	1.00	Variance:	1.00
Standard Deviation:	1.00	Standard Deviation:	1.00

F-TEST FOR THE HYPOTHESIS "VARIANCE 1 = VARIANCE 2"

F Value:	1.0000
Numerator degrees of freedom:	6
Denominator degrees of freedom:	6
Probability:	1.0000

Result: Non-Significant F - Accept the Hypothesis

T-TEST FOR THE HYPOTHESIS "MEAN 1 = MEAN 2"

Pooled s squared:	1.0000
Variance of the difference between the means:	0.2857
Standard Deviation of the difference:	0.5345
t Value:	-1.8708
Degrees of freedom:	12
Probability of t:	0.0859

Result: Non-Significant t - Accept the Hypothesis

Confidence limits for the difference of the means (for alpha=0.01):
 1.000 plus or minus 1.633 (-0.633 through 2.633)

ANEXO X – Comparación entre los promedios de T30 de los dos tratamientos (OMG y G) a través de la prueba-T (prueba de Student a 99 % de probabilidad).

PRUEBA-T PARA BUT (Comparación entre 30 días)

GRUPO OMG:		GRUPO G:	
-----		-----	
Variable 5 : But		Variable 5 : But	
Cases 22 through 28		Cases 71 through 77	
Mean:	13.07	Mean:	19.00
Variance:	0.37	Variance:	0.92
Standard Deviation:	0.61	Standard Deviation:	0.96

F-TEST FOR THE HYPOTHESIS "VARIANCE 1 = VARIANCE 2"

F Value:	2.4839
Numerator degrees of freedom:	6
Denominator degrees of freedom:	6
Probability:	0.2927

Result: Non-Significant F - Accept the Hypothesis

T-TEST FOR THE HYPOTHESIS "MEAN 1 = MEAN 2"

Pooled squared:	0.6429
Varianc of the difference between the means:	0.1837
Standar Deviation of the difference:	0.4286
t Value:	-13.8333
Degrees of freedom:	12
Probability of t:	0.0000

Result: Significant t - Reject the Hypothesis

Confidence limits for the difference of the means (for alpha=0.01):
 5.929 plus or minus 1.309 (4.619 through 7.238)

PRUEBA-T PARA STT1 (Comparación entre 30 días)

GRUPO OMG:		GRUPO G:	
-----		-----	
Variable 6 : STT1		Variable 6 : STT1	
Cases 22 through 28		Cases 71 through 77	
Mean:	12.00	Mean:	17.00
Variance:	0.33	Variance:	1.00
Standard Deviation:	0.58	Standard Deviation:	1.00

F-TEST FOR THE HYPOTHESIS "VARIANCE 1 = VARIANCE 2"

F Value:	3.0000
Numerator degrees of freedom:	6
Denominator degrees of freedom:	6
Probability:	0.2070

Result: Non-Significant F - Accept the Hypothesis

T-TEST FOR THE HYPOTHESIS "MEAN 1 = MEAN 2"

Pooled s squared:	0.6667
Variance of the difference between the means:	0.1905
Standard Deviation of the difference:	0.4364
t Value:	-11.4564
Degrees of freedom:	12
Probability of t:	0.0000

Result: Significant t - Reject the Hypothesis

Confidence limits for the difference of the means (for alpha=0.01):
 5.000 plus or minus 1.333 (3.667 through 6.333)

ANEXO XI – Comparación entre los promedios de T45 de los dos tratamientos (OMG y G) a través de la prueba-T (prueba de Student a 99 % de probabilidad).

PRUEBA-T PARA BUT (Comparación entre 45 días)

GRUPO OMG:		GRUPO G:	
-----		-----	
Variable 5 : But		Variable 5 : But	
Cases 29 through 35		Cases 78 through 84	
Mean:	13.00	Mean:	19.00
Variance:	0.92	Variance:	0.58
Standard Deviation:	0.96	Standard Deviation:	0.76

F-TEST FOR THE HYPOTHESIS "VARIANCE 1 = VARIANCE 2"

F Value:	1.5714
Numerator degrees of freedom:	6
Denominator degrees of freedom:	6
Probability:	0.5968

Result: Non-Significant F - Accept the Hypothesis

T-TEST FOR THE HYPOTHESIS "MEAN 1 = MEAN 2"

Pooled s squared:	0.7500
Variance of the difference between the means:	0.2143
Standard Deviation of the difference:	0.4629
t Value:	-12.9615
Degrees of freedom:	12
Probability of t:	0.0000

Result: Significant t - Reject the Hypothesis

Confidence limits for the difference of the means (for alpha=0.01):
 6.000 plus or minus 1.414 (4.586 through 7.414)

PRUEBA-T PARA STT1 (Comparación entre 45 días)

GRUPO OMG:		GRUPO G:	
-----		-----	
Variable 6 : STT1		Variable 6 : STT1	
Cases 29 through 35		Cases 78 through 84	
Mean:	14.00	Mean:	18.07
Variance:	0.33	Variance:	1.37
Standard Deviation:	0.58	Standard Deviation:	1.17

F-TEST FOR THE HYPOTHESIS "VARIANCE 1 = VARIANCE 2"

F Value:	4.1071
Numerator degrees of freedom:	6
Denominator degrees of freedom:	6
Probability:	0.1095

Result: Non-Significant F - Accept the Hypothesis

T-TEST FOR THE HYPOTHESIS "MEAN 1 = MEAN 2"

Pooled s squared:	0.8512
Variance of the difference between the means:	0.2432
Standard Deviation of the difference:	0.4932
t Value:	-8.2560
Degrees of freedom:	12
Probability of t:	0.0000

Result: Significant t - Reject the Hypothesis

Confidence limits for the difference of the means (for alpha=0.01):
 4.071 plus or minus 1.506 (2.565 through 5.578)

ANEXO XII – Comparación de los promedios de T60 de los dos tratamientos (OMG y G) a través de la prueba-T (prueba de Student a 99 % de probabilidad).

PRUEBA-T PARA BUT (Comparación entre 60 días)

GRUPO OMG:		GRUPO G:	
-----		-----	
Variable 5 : But		Variable 5 : But	
Cases 36 through 42		Cases 85 through 91	
Mean:	15.07	Mean:	19.50
Variance:	0.70	Variance:	0.75
Standard Deviation:	0.84	Standard Deviation:	0.87

F-TEST FOR THE HYPOTHESIS "VARIANCE 1 = VARIANCE 2"

F Value:	1.0678
Numerator degrees of freedom:	6
Denominator degrees of freedom:	6
Probability:	0.9386

Result: Non-Significant F - Accept the Hypothesis

T-TEST FOR THE HYPOTHESIS "MEAN 1 = MEAN 2"

Pooled s squared:	0.7262
Variance of the difference between the means:	0.2075
Standard Deviation of the difference:	0.4555
t Value:	-9.7224
Degrees of freedom:	12
Probability of t:	0.0000

Result: Significant t - Reject the Hypothesis

Confidence limits for the difference of the means (for alpha=0.01):
 4.429 plus or minus 1.391 (3.037 through 5.820)

PRUEBA-T PARA STT1 (Comparación entre 60 días)

GRUPO OMG:		GRUPO G:	
-----		-----	
Variable 6 : STT1		Variable 6 : STT1	
Cases 36 through 42		Cases 85 through 91	
Mean:	15.00	Mean:	19.07
Variance:	0.33	Variance:	1.37
Standard Deviation:	0.58	Standard Deviation:	1.17

F-TEST FOR THE HYPOTHESIS "VARIANCE 1 = VARIANCE 2"

F Value:	4.1071
Numerator degrees of freedom:	6
Denominator degrees of freedom:	6
Probability:	0.1095

Result: Non-Significant F - Accept the Hypothesis

T-TEST FOR THE HYPOTHESIS "MEAN 1 = MEAN 2"

Pooled s squared:	0.8512
Variance of the difference between the means:	0.2432
Standard Deviation of the difference:	0.4932
t Value:	-8.2560
Degrees of freedom:	12
Probability of t:	0.0000

Result: Significant t - Reject the Hypothesis

Confidence limits for the difference of the means (for alpha=0.01):
 4.071 plus or minus 1.506 (2.565 through 5.578)

ANEXO XIII – Comparación de los promedios de T90 de los dos tratamientos (OMG y G) a través de la prueba-T (prueba de Student a 99 % de probabilidad).

PRUEBA-T PARA BUT (Comparación entre 90 días)

GRUPO OMG:		GRUPO G:	
-----		-----	
Variable 5 : But		Variable 5 : But	
Cases 43 through 49		Cases 92 through 98	
Mean:	18.07	Mean:	20.00
Variance:	0.70	Variance:	0.33
Standard Deviation:	0.84	Standard Deviation:	0.58

F-TEST FOR THE HYPOTHESIS "VARIANCE 1 = VARIANCE 2"

F Value:	2.1071
Numerator degrees of freedom:	6
Denominator degrees of freedom:	6
Probability:	0.3863

Result: Non-Significant F - Accept the Hypothesis

T-TEST FOR THE HYPOTHESIS "MEAN 1 = MEAN 2"

Pooled s squared:	0.5179
Variance of the difference between the means:	0.1480
Standard Deviation of the difference:	0.3847
t Value:	-5.0138
Degrees of freedom:	12
Probability of t:	0.0003

Result: Significant t - Reject the Hypothesis

Confidence limits for the difference of the means (for alpha=0.01):
 1.929 plus or minus 1.175 (0.754 through 3.104)

PRUEBA-T PARA STT1 (Comparación entre 90 días)

GRUPO OMG:		GRUPO G:	
-----		-----	
Variable 6 : STT1		Variable 6 : STT1	
Cases 43 through 49		Cases 92 through 98	
Mean:	16.50	Mean:	19.07
Variance:	0.83	Variance:	1.37
Standard Deviation:	0.91	Standard Deviation:	1.17

F-TEST FOR THE HYPOTHESIS "VARIANCE 1 = VARIANCE 2"

F Value:	1.6429
Numerator degrees of freedom:	6
Denominator degrees of freedom:	6
Probability:	0.5616

Result: Non-Significant F - Accept the Hypothesis

T-TEST FOR THE HYPOTHESIS "MEAN 1 = MEAN 2"

Pooled s squared:	1.1012
Variance of the difference between the means:	0.3146
Standard Deviation of the difference:	0.5609
t Value:	-4.5843
Degrees of freedom:	12
Probability of t:	0.0006

Result: Significant t - Reject the Hypothesis

Confidence limits for the difference of the means (for alpha=0.01):
 2.571 plus or minus 1.713 (0.858 through 4.285)

ANEXO XIV – Comparación de los Promedios de las Pruebas de BUT y STT1 para T30 y T45 del grupo OMG a través de la prueba-T (prueba de Student a 99 % de probabilidad).

PRUEBA-T PARA BUT GRUPO OMG (Comparación entre 30 y 45 días)

```
BUT T35 OMG:                                BUT T40 OMG:
-----
Variable 5 : But                             Variable 5 : But
Cases 22 through 28                         Cases 29 through 35
Mean: 13.07                                  Mean: 13.00
Variance: 0.37                               Variance: 0.92
Standard Deviation: 0.61                    Standard Deviation: 0.96
F-TEST FOR THE HYPOTHESIS "VARIANCE 1 = VARIANCE 2"
----- F Value: 2.4839
Numerator degrees of freedom: 6
Denominator degrees of freedom: 6
Probability: 0.2927
Result: Non-Significant F - Accept the Hypothesis
T-TEST FOR THE HYPOTHESIS "MEAN 1 = MEAN 2"
-----
Variance of the difference between the means: 0.0765
Standard Deviation of the difference: 0.2766
t Value: 0.2582
Effective degrees of freedom: 6
Probability of t: 0.8049
Result: Non-Significant t - Accept the Hypothesis
Confidence limits for the difference of the means (for alpha=0.01):
0.071 plus or minus 1.026 (-0.954 through 1.097)
```

PRUEBA-T PARA STT1 GRUPO OMG (Comparación entre 30 y 45 días)

No pudo realizarse

Para los dos intervalos propuestos, usando la estimativa de los promedios básicos, referidos a la varianza, esta tiene el mismo valor.

Data file : CATAR

Title : Experimento fatorial 2x7 com 7rep

Function : STAT

Data case no. 22 to 28 (T30 OMG)

Variable Number	No. of Cases	Minimum	Maximum	Sum
STT1 6	7	11.500	13.000	84.000
Variable Number	Mean	Variance	Standard Deviation	Standard Error
6	12.000	0.333	0.577	0.218

Data file : CATAR

Title : Experimento fatorial 2x7 com 7rep

Function : STAT

Data case no. 29 to 35 (T45 OMG)

Variable Number	No. of Cases	Minimum	Maximum	Sum
STT1 6	7	13.500	15.000	98.000
Variable Number	Mean	Variance	Standard Deviation	Standard Error
6	14.000	0.333	0.577	0.218

Comparación en STT1 entre las líneas 22 a 28 con las líneas 29 a 35.

La fórmula es $|t| = \frac{\bar{d}}{\sqrt{\frac{S^2}{N}}}$ para el caso del tzinho para datos puestos en paralelo.

Datos								Diferencia promedio
22 a 28	12	12	11,5	13	12,5	11,5	11,5	
29 a 35	14	14	13,5	15	14,5	13,5	13,5	
d	-2	-2	-2	-2	-2	-2	-2	-2

$$\text{Varianza} = \frac{\sum (x_i - \bar{X})^2}{n-1}$$

El numerador de la varianza será CERO y Cero dividido por 6 que representa el grado de libertad del número de pares también es cero, por lo tanto, no hay variación entre los datos experimentales. Resulta imposible la aplicación de una prueba de significación.

ANEXO XV – Comparación de los promedios de las pruebas de BUT y STT1 para T30 y T90 del grupo OMG a través de la prueba-T (prueba de Student a 99 % de probabilidad).

PRUEBA-T PARA BUT GRUPO OMG (Comparación entre 30 y 90 días)

BUT T30:		BUT T90:	
-----		-----	
Variable 5 : But		Variable 5 : But	
Cases 22 through 28		Cases 43 through 49	
Mean:	13.07	Mean:	18.07
Variance:	0.37	Variance:	0.70
Standard Deviation:	0.61	Standard Deviation:	0.84
F-TEST FOR THE HYPOTHESIS "VARIANCE 1 = VARIANCE 2"			

F Value:	1.9032		
Numerator degrees of freedom:	6		
Denominator degrees of freedom:	6		
Probability:	0.4532		
Result:	Non-Significant F - Accept the Hypothesis		
T-TEST FOR THE HYPOTHESIS "MEAN 1 = MEAN 2"			

Variance of the difference between the means:		0.0476	
Standard Deviation of the difference:		0.2182	
t Value:		-22.9129	
Effective degrees of freedom:		6	
Probability of t:		0.0000	
Result:	Significant t - Reject the Hypothesis		
Confidence limits for the difference of the means (for alpha=0.01):			
	5.000 plus or minus 0.809		(4.191 through 5.809)

PRUEBA-T PARA STT1 GRUPO OMG (Comparación entre 30 y 90 días)

STT1 30:		STT1 90:	
-----		-----	
Variable 6 : STT1		Variable 6 : STT1	
Cases 22 through 28		Cases 43 through 49	
Mean:	12.00	Mean:	16.50
Variance:	0.33	Variance:	0.83
Standard Deviation:	0.58	Standard Deviation:	0.91
F-TEST FOR THE HYPOTHESIS "VARIANCE 1 = VARIANCE 2"			

F Value:	2.5000		
Numerator degrees of freedom:	6		
Denominator degrees of freedom:	6		
Probability:	0.2894		
Result:	Non-Significant F - Accept the Hypothesis		
T-TEST FOR THE HYPOTHESIS "MEAN 1 = MEAN 2"			

Variance of the difference between the means:		0.0595	
Standard Deviation of the difference:		0.2440	
t Value:		-18.4445	
Effective degrees of freedom:		6	
Probability of t:		0.0000	
Result:	Significant t - Reject the Hypothesis		
Confidence limits for the difference of the means (for alpha=0.01):			
	4.500 plus or minus 0.905		(3.595 through 5.405)

ANEXO XVI – Comparación de los promedios de las pruebas de BUT y STT1 para T30 y T45 del grupo G a través de la prueba-T (prueba de Student a 99 % de probabilidad).

PRUEBA-T PARA BUT GRUPO G (Comparación entre 30 y 45 días)

SAMPLE ONE:		SAMPLE TWO:	
-----		-----	
Variable 5 : But		Variable 5 : But	
Cases 71 through 77		Cases 78 through 84	
Mean:	19.00	Mean:	19.00
Variance:	0.92	Variance:	0.58
Standard Deviation:	0.96	Standard Deviation:	0.76

F-TEST FOR THE HYPOTHESIS "VARIANCE 1 = VARIANCE 2"

F Value:	1.5714
Numerator degrees of freedom:	6
Denominator degrees of freedom:	6
Probability:	0.5968

Result: Non-Significant F - Accept the Hypothesis

T-TEST FOR THE HYPOTHESIS "MEAN 1 = MEAN 2"

Variance of the difference between the means:	0.0119
Standard Deviation of the difference:	0.1091
t Value:	0.0000
Effective degrees of freedom:	6
Probability of t:	1.0000

Result: Non-Significant t - Accept the Hypothesis

Confidence limits for the difference of the means (for alpha=0.01):
 0.000 plus or minus 0.405 (-0.405 through 0.405)

PRUEBA-T PARA STT1 GRUPO G (Comparación entre 30 y 45 días)

STT1 30:		STT1 45:	
-----		-----	
Variable 6 : STT1		Variable 6 : STT1	
Cases 71 through 77		Cases 78 through 84	
Mean:	17.00	Mean:	18.07
Variance:	1.00	Variance:	1.37
Standard Deviation:	1.00	Standard Deviation:	1.17

F-TEST FOR THE HYPOTHESIS "VARIANCE 1 = VARIANCE 2"

F Value:	1.3690
Numerator degrees of freedom:	6
Denominator degrees of freedom:	6
Probability:	0.7126

Result: Non-Significant F - Accept the Hypothesis

T-TEST FOR THE HYPOTHESIS "MEAN 1 = MEAN 2"

Variance of the difference between the means:	0.0646
Standard Deviation of the difference:	0.2542
t Value:	-4.2146
Effective degrees of freedom:	6
Probability of t:	0.0056

Result: Significant t - Reject the Hypothesis

Confidence limits for the difference of the means (for alpha=0.01):
 1.071 plus or minus 0.942 (0.129 through 2.014)

ANEXO XVII – Comparación de los promedios de las pruebas de BUT y STT1 para T30 y T90 del grupo G a través de la prueba-T (prueba de Student a 99 % de probabilidad).

PRUEBA-T PARA BUT GRUPO G (Comparación entre 30 y 90 días)

BUT T30:		BUT T90:	
-----		-----	
Variable 5 : But		Variable 5 : But	
Cases 71 through 77		Cases 92 through 98	
Mean:	19.00	Mean:	20.00
Variance:	0.92	Variance:	0.33
Standard Deviation:	0.96	Standard Deviation:	0.58

F-TEST FOR THE HYPOTHESIS "VARIANCE 1 = VARIANCE 2"

F Value:	2.7500
Numerator degrees of freedom:	6
Denominator degrees of freedom:	6
Probability:	0.2437

Result: Non-Significant F - Accept the Hypothesis

T-TEST FOR THE HYPOTHESIS "MEAN 1 = MEAN 2"

Variance of the difference between the means:	0.0833
Standard Deviation of the difference:	0.2887
t Value:	-3.4641
Effective degrees of freedom:	6
Probability of t:	0.0134

Result: Non-Significant t - Accept the Hypothesis

Confidence limits for the difference of the means (for alpha=0.01):
 1.000 plus or minus 1.070 (-0.070 through 2.070)

PRUEBA-T PARA STT1 GRUPO G (Comparación entre 30 y 90 días)

STT1 30:		STT1 90:	
-----		-----	
Variable 6 : STT1		Variable 6 : STT1	
Cases 71 through 77		Cases 92 through 98	
Mean:	17.00	Mean:	19.07
Variance:	1.00	Variance:	1.37
Standard Deviation:	1.00	Standard Deviation:	1.17

F-TEST FOR THE HYPOTHESIS "VARIANCE 1 = VARIANCE 2"

F Value:	1.3690
Numerator degrees of freedom:	6
Denominator degrees of freedom:	6
Probability:	0.7126

Result: Non-Significant F - Accept the Hypothesis

T-TEST FOR THE HYPOTHESIS "MEAN 1 = MEAN 2"

Variance of the difference between the means:	0.0646
Standard Deviation of the difference:	0.2542
t Value:	-8.1483
Effective degrees of freedom:	6
Probability of t:	0.0002

Result: Significant t - Reject the Hypothesis

Confidence limits for the difference of the means (for alpha=0.01):
 2.071 plus or minus 0.942 (1.129 through 3.014)