



Facultad de Veterinaria

Trabajo de
Fin de Grado

Tratamientos actuales de la
uveítis recurrente equina

Beatriz González Ponte

Grado en Veterinaria
Año 2023

Modalidad del Trabajo: Revisión Bibliográfica

Licencia

Esta obra pertenece a Beatriz González Ponte y está bajo una licencia de “Creative Commons Reconocimiento 4.0 Internacional”.



Resumen

La uveítis recurrente equina (URE) es una enfermedad que afecta a los caballos y las mulas, mediada por el sistema inmune y cuya etiología permanece desconocida a día de hoy. Los primeros registros de URE provienen del siglo IV, cuando se le atribuyó el nombre de “ceguera lunar”. Actualmente es una enfermedad de importancia a nivel mundial debido al impacto social y económico asociado a su desenlace irreversible, la ceguera. Los signos clínicos de esta enfermedad incluyen: epífora, blefaroespasmos, protusión del tercer párpado, hipopión, miosis e hiperemia, por lo que muchas veces su diagnóstico es erróneo y se confunde con otras patologías, desacierto influenciado en gran parte, por la limitación del diagnóstico oftalmológico en veterinaria y su subjetividad. Pese a su importancia, la URE sigue sin tener un tratamiento ideal que permita resolver la inflamación intraocular y evitar las complicaciones asociadas. Con esta revisión bibliográfica se indagaron las diferentes opciones terapéuticas de las que se dispone en la actualidad. Entre ellas encontramos antiinflamatorios no esteroideos sistémicos o tópicos, corticoesteroides tópicos, midriáticos y antibióticos, además de inyecciones intravítreas o supracoroideas de gentamicina o acetato de triamcinolona. También terapias quirúrgicas como la vitrectomía pars plana y los implantes de ciclosporina A, aunque en menor medida. Los resultados de la búsqueda parecen indicar que, aunque existen tratamientos que reducen las recurrencias y aumentan los períodos entre ataques uveítics como la ciclosporina A y la gentamicina, todavía no hay una solución eficaz y segura que se adapte a las distintas manifestaciones de URE y las diferentes características del paciente que queremos tratar. También nos permitió confirmar que aún queda mucho camino por investigar en cuanto a nuevas terapias como las inyecciones de triamcinolona o la administración tópica del péptido SOCS-KIR.

Palabras clave: uveítis recurrente equina, caballos, tratamiento, recurrencias, quirúrgico.

Resumo

A uveíte recorrente equina (URE) é unha enfermidade que afecta os cabalos e as mulas, mediada polo sistema inmune e cuxa etioloxía permanece descoñecida a día de hoxe. Os primeiros rexistros de ERU proveñen do século IV, cando se lle atribuíu o nome de “cegueira lunar”. Actualmente é unha enfermidade de importancia a nivel mundial debido ao impacto social e económico asociado ao seu desenlace irreversible, a cegueira. Os signos clínicos desta enfermidade inclúen: epífora, blefaroespasmo, protusión do terceiro pápado, hipopión, miosis e hiperemia, polo que moitas veces o seu diagnóstico é erróneo e confúndese con outras patoloxías, desacerto influenciado en gran parte, pola limitación do diagnóstico oftalmolóxico en veterinaria e a súa subxectividade. A pesar da súa importancia, a ERU segue sen ter un tratamento ideal que permita resolver a inflamación intraocular e evitar as complicacións asociadas. Con esta revisión bibliográfica indagáronse as diferentes opcións terapéuticas das que se dispón na actualidade. Entre elas atopamos antiinflamatorios non esteroideos sistémicos ou tópicos, corticoesteroides tópicos, midriáticos e antibióticos, ademais de inxeccións intravítreas ou supracoroideas de gentamicina ou triamcinolona acetona. Tamén terapias cirúrxicas como a vitrectomía pars plana e os implantes de ciclosporina A, aínda que en menor medida. Os resultados da procura parecen indicar que, aínda que existen tratamentos que reducen as recorrencias e aumentan os períodos entre ataques uveíticos, como a ciclosporina A e a gentamicina, aínda non hai unha solución eficaz e segura que se adapte ás distintas manifestacións de ERU e as diferentes características do paciente que queremos tratar. Tamén nos permitiu confirmar que aínda queda moito camiño por investigar en canto a novas terapias como as inxeccións de triamcinolona ou a administración tópica do péptido SOCS-KIR.

Palabras chave: uveíte recorrente equina, cabalos, tratamento, recorrencias, cirúrxico.

Abstract

Equine Recurrent Uveitis (ERU) is a disease which affects horses and mules, mediated by the immune system and whose etiology remains unknown nowadays. The first records of ERU date back to the IV century, when it was assigned the name “moon blindness”. At present it is a disease of worldwide importance due to the social and economic impact associated with its irreversible outcome, blindness. The clinical signs of this illness include: epiphora, blepharospasm, third eyelid protrusion, hypopion, myosis and hyperemia, which is why many times its diagnosis is flawed and confuse with other pathologies, a mistake influenced largely by the limited ophthalmic diagnostic in veterinary and its subjectivity. Despite its relevance, ERU remains without an ideal treatment that allows to fix the intraocular inflammation and avoid the associated complications. With this bibliographic revision different current therapy perspectives are investigated, where we find systemic NSAIDs or topical, topical corticosteroids, mydriatics and antibiotherapy, as well as intravitreal injections or gentamicin suprachoroidal or triamcinolone acetonide. As well as surgical therapies like pars plana vitrectomy and cyclosporine A implants, to a lesser degree. The results of the research seem to show us that, even though treatments that reduce the recurrence and prolong the periods between uveitis attacks exist, like cyclosporine A and gentamicin, there is still no efficient and safe solution that can adapt to the different manifestations of ERU and the varying characteristics of the patients we want to treat. It also allowed us to confirm that there is still a long road to investigate when it comes to new therapies like triamcinolone injections or topical administration of SOCS-KIR peptide.

Key words: Equine Recurrent Uveitis, horses, treatment, recurrences, surgical.

Índice

Resumen	
Resumo	
Abstract	
Abreviaturas.....	1
1. Introducción.....	2
2. Objetivos.....	4
3. Material y métodos.....	5
4. Exposición del tema.....	7
4.1. Número de sujetos y criterios de inclusión.....	12
4.2. Variación en raza, edad y sexo.....	14
4.3. Seguimiento de los sujetos.....	18
4.4. Pruebas oftalmológicas realizadas pre- y post-tratamiento.....	20
4.4.1. Examen oftalmológico.....	20
4.4.2. Signos clínicos de uveítis.....	23
4.4.3. Pruebas para la evaluación de la visión de los estudios incluidos.....	24
4.5. Comparación de los resultados.....	27
4.5.1. Antibióticos.....	27
4.5.2. Inmunosupresores.....	30
4.5.3. Corticoesteroides.....	32
4.5.3.1. Prednisolona y dexametasona.....	32
4.5.3.2. Acetato de triamcinolona.....	34
4.5.4. Otros tratamientos experimentales.....	36
4.5.4.1. Peptido imitador SOCS1-KIR.....	36
4.5.4.2. Vacunación contra leptospirosis.....	37
5. Conclusiones.....	38
6. Bibliografía.....	39

Abreviaturas

AINE: antiinflamatorio no esteroideo

AT: acetato de triamcinolona

CsA: ciclosporina A

DEX: dexametasona

EA: efectos adversos

ERG: electrorretinografía

IVG: inyección intravítrea de gentamicina

LP: complejo de manchas de leopardo

OIS: sistema de puntuación de inflamación ocular

PIO: presión intraocular

PRED: prednisolona

RPL: respuesta pupilar a la luz

SCDI: implante de dispositivo de ciclosporina supracoroideo

UAE: uveítis autoinmune experimental

URE: uveítis recurrente equina.

VPP: vitrectomía pars plana

1. Introducción

La primera vez que se describió la uveítis recurrente equina o URE, fue en el siglo IV por Vegetius, éste pensaba que la característica recurrencia de esta patología era causada por las diferentes fases lunares, por lo que le atribuyó el nombre de “ceguera lunar”. No fue hasta 1819, cuando James Wardrop estableció la diferencia entre un único episodio de inflamación y la recurrencia, denominándola entonces como inflamación específica. La uveítis también se conoció por el nombre de iridociclitis (inflamación aguda o crónica del iris y del cuerpo ciliar) u oftalmía periódica equina. Actualmente esta enfermedad tiene un gran impacto personal y económico, ya que su desenlace irreversible, la ceguera, supone una amenaza para el propio caballo y llevando en la mayoría de los casos no tratados a tiempo, al sacrificio (Sandmeyer et al., 2022; Degroote y Deeg, 202; Deeg, 2008; Malalana et al., 2015).

La uveítis recurrente equina, está presente a nivel mundial y tiene una alta prevalencia, afectando hasta el 15% de los caballos. Su prevalencia en Europa Continental es del 7-10% y de hasta un 70% en áreas propensas a inundaciones. En Estados Unidos se sitúa entre un 2-25% de los caballos que asistían al veterinario y, en Reino Unido y Australia, las prevalencias se situaron por debajo, siendo de 0,3% y 0,98%, respectivamente (Degroote & Deeg, 2021; Gerding y Gilger, 2016).

Se demostró que la enfermedad tenía una predisposición genética y racial, siendo más frecuente el padecimiento de la misma en caballos que en humanos, concretamente en la raza Appaloosa. Los Appaloosa están ocho veces más predispuestos a desarrollar URE (concretamente la forma crónica conocida como uveítis insidiosa). Adicionalmente, se ha observado que los Appaloosas seropositivos para *Leptospira pomona* con URE tienen el peor pronóstico para la visión en comparación con otras razas (Malalana et al., 2015; Gilger y Gerding, 2016; Fritz et al., 2014; Kingsley et al., 2022).

Se trata de una enfermedad mediada por el sistema inmunitario de etiología desconocida e influenciada por agentes etiológicos, genéticos y estímulos ambientales. Destaca el papel de

Leptospira interrogans, así como de otras bacterias, virus o parásitos, que no han sido suficientes para explicar el origen de la enfermedad (Degroote y Deeg, 2021; Deeg, 2008; Gilger y Gerding, 2016; Verma et al., 2013; Wollanke et al., 2001).

La patología consiste en ataques inflamatorios dolorosos, intraoculares y recurrentes que alternan con períodos de inactividad. Ocurre por una ruptura de la barrera hematoceleular, que permite a los linfocitos T CD4+ o células T con fenotipo activado (más deformabilidad y capacidad de migración) invadir el ojo, donde previamente no existían células inflamatorias, y permanecer en el, causando el daño (Degroote & Deeg, 2021; Deeg, 2008; Malalana et al., 2015; Gilger & Gerding, 2016; Powell & Black, 2001). Los resultados de este ataque inmunitario son blefaroespasma, fotofobia, miosis y dolor en la fase aguda. Siendo la ceguera el resultado final del proceso inflamatorio, pero previa a esta pueden aparecer sinequias, cataratas, desprendimiento de retina y ptisis bulbi (Deeg, 2008).

Respecto al tratamiento de la uveítis, las opciones actuales incluyen: inyecciones intravítreas de gentamicina (IVG), de triamcinolona y de rapamicina, inyecciones de triamcinolona en el espacio supracoroideo, implantes de ciclosporina y vitrectomía pars plana. También, en el manejo médico, destacamos corticoesteroides tópicos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINES) y antibióticos (McMullen y Fischer, 2017; Gilger & Michau, 2004).

Los objetivos principales del tratamiento de la URE son preservar la visión y reducir la inflamación, para limitar el daño del ojo y manejar el dolor. Además, al ser una enfermedad cuyo origen aún esta en discusión, la elección del tratamiento es tediosa y llena de complicaciones (Frühauf et al., 1998). Pese a la importancia de la enfermedad a nivel mundial, todavía no existe un tratamiento ideal y curativo para la enfermedad, que permita reducir por completo la recurrencia y evitar la evolución a ceguera.

2. Objetivos

El objetivo general del siguiente trabajo es la realización de una revisión bibliográfica de los artículos disponibles en los últimos 20 años sobre la información referida a los tratamientos actuales de la uveítis recurrente equina y su eficacia.

Los objetivos específicos incluyen:

- Indagar en los tratamientos médicos y quirúrgicos más frecuentes.
- Estudiar alternativas seguras y eficaces a la vitrectomía pars plana (VPP).
- Comparar la efectividad de las diferentes posibilidades médicas y quirúrgicas.

3. Material y métodos

El siguiente Trabajo de Fin de Grado ha consistido en una revisión bibliográfica de los estudios científicos publicados en las siguientes bases de datos: Pubmed, Scopus y Dialnet.

Los criterios de inclusión y exclusión utilizados para realizar la selección de artículos fueron:

Criterios de inclusión

- Fecha de publicación: desde 2003 hasta junio del 2023.
- Estudios *in-vivo*.
- Estudios realizados exclusivamente en caballos.
- Texto completo disponible.
- Artículos en inglés, español o alemán.
- Publicados en los últimos 20 años.
- Título y resumen acorde al tema planteado.
- Tratamientos médicos
- Tratamientos quirúrgicos

Criterios de exclusión

- Estudios *in-vitro*.
- Estudios realizados sobre animales diferentes a equinos.
- Estudios no accesibles.
- Artículos no relacionados con la enfermedad.
- Artículos no experimentales.

En la selección de los artículos, se realizó una búsqueda mediante palabras claves de la siguiente forma:

Pubmed:

Se utilizaron los descriptores “Equine recurrent uveitis” y “treatment” unidos al operador booleano AND. Por lo que la ecuación de búsqueda resultante fue (recurrent equine uveitis) AND (treatment). Se obtuvieron un total de 51 artículos con los descriptores y booleanos empleados.

Scopus:

Se utilizaron los descriptores “Equine recurrent uveitis” y “treatment” unidos al operador booleano AND. Siendo nuevamente (recurrent equine uveitis) AND (treatment) la ecuación de búsqueda. No se obtuvieron resultados.

Dialnet:

Se utilizaron los descriptores “Uveítis recurrente equina” y “tratamiento” unidos al operador booleano AND. Se obtuvieron dos artículos relacionados con la búsqueda.

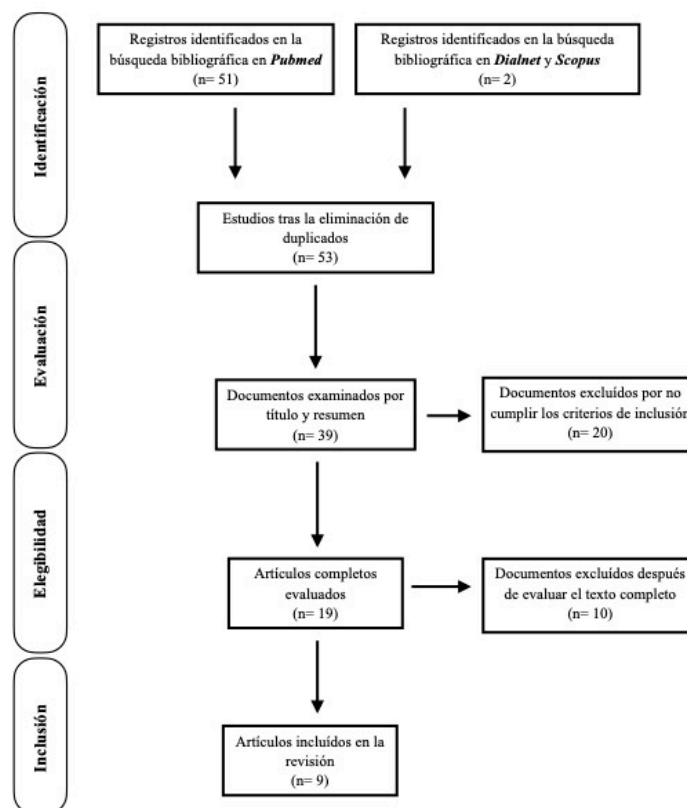


Figura 1. Diagrama de flujo que documenta el proceso de búsqueda de artículos y los criterios de selección.

4. Exposición del tema

En la búsqueda de artículos relacionados con los tratamientos actualmente empleados o aún en desarrollo para la uveítis recurrente equina, me he encontrado principalmente con un obstáculo: la falta de información publicada o la falta de investigación en este campo.

En los últimos 20 años, en dos bases de datos especializadas en ciencias de la salud y con millones de referencias bibliográficas, solo nueve artículos estaban relacionados con el tema de búsqueda. Es más, si nos remontamos al primer año del que existen registros bibliográficos en estas bases de datos (1984), es decir, casi 40 años de artículos científicos publicados, la búsqueda no mejora, pues solo se añaden otros cuatro artículos nuevos. Es decir, solo encontramos 68 artículos relacionados con el tema, y de estos, solo podríamos hacer uso de 13.

El primer artículo que obtenemos en la búsqueda de 1984 hasta la actualidad, es en 1992, donde se describe una de las resoluciones quirúrgicas más habituales en equinos que sufren la patología, la vitrectomía pars plana (VPP). Seis años más tarde (1998) aparece un nuevo artículo, pero referido a la misma intervención quirúrgica. No es hasta el año 2000, es decir, 16 años después de los primeros registros bibliográficos, donde realmente se plantean nuevas alternativas, como el empleo de implantes de ciclosporina. El siguiente artículo publicado se trataría en 2001 y, posteriormente, en 2002 y 2005. Pero, realmente, no vuelve a aparecer información sobre el tema hasta el año 2010 y nuevamente ocurre lo mismo hasta 2019.

Lo que llama la atención es que, en los últimos cuatro años, hay más artículos publicados sobre el tratamiento de la uveítis recurrente equina, que en los anteriores 35 años. Pues desde 2019 hasta 2023, son siete los artículos referidos al tema. Sin embargo, si cambiamos la búsqueda, y en lugar de buscar información sobre el tratamiento de la uveítis recurrente en équidos, lo hacemos con la misma patología, pero para el tratamiento en humanos, los resultados cambian completamente. En los últimos dos años, los artículos que tratan el tema de búsqueda son casi 300, es decir, el número de referencias bibliográficas supera en casi cinco veces a la bibliografía del mismo tema para caballos de los últimos 40 años. Pero si ampliamos la búsqueda, como

hicimos para el caso de caballos, hasta los primeros registros sobre el tema, comienzan 34 años antes que, en caballos, en 1950. Y la suma total de referencias bibliográficas para uveítis en humanos llega a los 3.200 artículos, nuevamente, muy por encima de los 68 artículos mencionados. Pero esto no ocurre solo por la diferencia entre referencias bibliográficas para humanos y las existentes para animales, ocurre lo mismo si buscamos otras patologías de importancia en el caballo, como el cólico (1.700 resultados), las búsquedas están muy por encima en cualquiera de los casos.

Vistos los resultados de búsqueda, no hace falta comentar que el tratamiento de la uveítis recurrente equina es un tema que se ha dejado de lado durante muchos años y, aunque actualmente se esté intentando progresar en su investigación, sigue sin haber un registro amplio sobre el tema. Este progreso es especialmente importante porque la uveítis recurrente es la principal causa de ceguera a nivel mundial, tanto en caballos como en mulas, suponiendo unas pérdidas económicas importantes, no solo por su valor económico, si no por el valor sentimental que adquieren a día de hoy los caballos y su, cada vez, más amplia presencia en los distintos ámbitos.

En los nueve artículos seleccionados se ha evaluado la eficacia de diferentes tratamientos frente a la URE, tanto quirúrgicos como médicos, en estos últimos se incluyen antibióticos, corticoesteroides, inmunosupresores, otros fármacos nuevos y vacunas.

La **tabla 1** resume la información más destacada de los estudios incluidos en la selección final de la revisión bibliográfica.

Tabla 1. Resumen de las características principales de los estudios *in-vivo* incluidos.

Título artículo	Tipo de estudio	Número de casos y número de ojos	Fármaco utilizado	Administración	Criterios a valorar	Período de seguimiento	Resultados
Plummer et al., 2022	Observacional retrospectivo, serie de casos	10 caballos con URE (17 ojos tratados)	Péptido imitador SOCS1-KIR	Vía tópica	Se puntuó la incomodidad, la hiperemia y el enrojecimiento acuoso. La reducción de la hiperemia se estableció como criterio principal para valorar la eficacia del tratamiento.	42 días	<ul style="list-style-type: none"> - Durante la hospitalización y el tratamiento con el péptido, el 0% efectos adversos - Durante las siguientes 6 semanas de seguimiento: <ul style="list-style-type: none"> - Reducción hiperemia del 40% - Reducción brote acuoso del 50% - Reducción casi completa del malestar general - En 1 de los 7 pacientes con URE bilateral no vista: eutanasia - 8 tuvieron mayor eficacia de resolución de procesos inflamatorios - Todos los caballos mostraron mejoría
Gagnon el al., 2021	Observacional retrospectivo, serie de casos	29 caballos con URE (36 ojos tratados)	Inyecciones de acetato de triamcinolona (AT) (AINE)	Inyección en el espacio supracoroideo (SCS)	Se desarrollo una puntuación de inflamación ocular (OIS) para evaluar el nivel de inflamación antes y después de la inyección. También se valoraron los siguientes efectos adversos: úlcera corneal, desprendimiento de retina, glaucoma secundario y cólico.	Primer seguimiento una media de 31,7 ± SD 31,4 días, el segundo a 67,9 ± 82,9 días y el tercero a 93,1 ± 105,9 días después de la inyección	<ul style="list-style-type: none"> - El OIS disminuyo en cada examen de seguimiento en comparación con el OIS previo a la inyección - En el 1: en 22 caballos y 28 ojos, se observaron 5 EA - En el 2: 16 caballos (20 ojos), se observaron 4 EA - En el 3: en 12 caballos (15 ojos), 2 ojos (13,3%) tuvieron EA - En el momento de la inyección 88,9 % de los ojos eran visuales, en el 1er seguimiento 3,6% estaba ciego 5% y en el 3o 13,3% ciego - Menos del 20% de los ojos tuvieron EA
Launois et al., 2019	Observacional retrospectivo, serie de casos	71 caballos con URE (71 ojos tratados)	Inyección de gentamicina 2% (Gentalline, MSD)	Inyección intravítrea (IVG)	Se puntúa el Aqueous flare en valores del 0-4, también se calculo la puntuación de hialitis de 0-4. Se calculó una puntuación global de inflamación que consistió en la suma de las subpuntuaciones de inflamación. También se valoró la presencia de cataratas, dolor y desprendimiento retina.	15-730 días	<ul style="list-style-type: none"> - 59% de los caballos: puntuación total de 0 - Del 41% restante, 4 no fueron reevaluados después de la intervención. Pero los 25 caballos restantes, mejoraron en 21 casos (30% de 71 caballos) pero no se normalizaron. En los otros 4 casos aumentaron las puntuaciones de inflamación - En el 59% se realizaron 1-5 reexaminaciones postcirugía por caballo - En el 41% se realizaron 0-6 reexaminaciones postcirugía por caballo

Título artículo	Tipo de estudio	Número de casos y número de ojos	Fármaco utilizado	Administración	Criterios a valorar	Período de seguimiento	Resultados
Hermans et al., 2022	Estudio farmacocinético experimental aleatorizado prospectivo	21 ponies sanos (21 ojos tratados)	Prednisolona Dexametasona	Administración tópica	Se evalúa la presencia de anomalías oftálmicas tras la inyección de inmunosupresores (laceración párpado, edema córnea, cataratas o molestias oculares (hiperemia).	No establecido.	<ul style="list-style-type: none"> - 16 de los 21 ponies (76,2%) no tenían anomalías oftálmicas - 1 poni de los 21, tenía una antigua laceración en el párpado superior del ojo izquierdo - 4 ponies de 21 (19%) tenían catarata incipiente - Durante período de administración del fármaco, el 95,2 % (20/21) de los ponies mostró conjuntiva hiperémica particularmente en los ojos tratados con prednisolona
Fischer et al., 2019	Estudio prospectivo	86 caballos con URE (86 ojos tratados)	Gentamicina (Antibiótico)	Inyección intravítrea (IVG)	Describir las complicaciones asociadas de la periyección (dentro de las 24 horas, incluimos hemorragias subconjuntivales e intracraneales) y posteriores a la inyección (durante período de seguimiento, dentro de las que incluimos cataratas, degeneración retiniana).	Seguimiento de 30 a 780 días	<ul style="list-style-type: none"> - Hemorragia subconjuntival (26/86; 30,2 %) o intracameral (4/86; 4,7 %) - Formación/naturalización de cataratas (5/59 caballos, 8,5 %) y degeneración difusa de la retina (3/59 ojos 5,1 %) postinyección - La mayoría de los caballos 52/59 (88,1%) con un período de seguimiento mínimo de 30 días fueron controlados (ausencia de inflamación recurrente o persistente) en su último examen de revisión. - La inflamación recurrente se documentó en caballos 5/59 (8,5%) - Inflamación persistente en caballos 2/59 (3,4%)
Gilger et al., 2010	No establecido	133 caballos con URE (151 ojos en total)	Ciclosporina (CsA)	Implantes supracorooidales (CSI)	Se evaluó la presencia de ceguera o estado de visión en la última revisión (por aparición de catarata madura, desprendimiento de retina o tisis bulbi). Y las complicaciones que se dan a largo plazo.	Seguimiento de >1 año (media de 13-85 meses).	<ul style="list-style-type: none"> - 78,8% de los ojos se consideraron visuales - Frecuencia media general de los episodios de uveítis después de las complicaciones que llevaron a la pérdida de visión: <ul style="list-style-type: none"> - Episodios de uveítis persistente (54%) - Glaucoma (22%) - Cataratas maduras (16%) - Desprendimiento de retina (6 %) - Los episodios de uveítis persistente tendieron a ser la causa más alta de pérdida de visión en caballos con menos de 24 meses de seguimiento y en caballos con más de 48 meses de seguimiento

Título artículo	Tipo de estudio	Número de casos y número de ojos	Fármaco utilizado	Administración	Criterios a valorar	Período de seguimiento	Resultados
Voelter et al., 2020	Análisis retrospectivo	65 caballos con URE (36 ojos tratados)	Ciclosporina y Vitrectomía pars plana	Implantes supracorooidales (CSI)	Se evaluó la aparición de uveítis bilateral y unilateral en los caballos. Se valoró el desprendimiento de retina, hemorragia retiniana la repetición de uveítis, enucleación y la ceguera o discapacidad visual.	Seguimiento medio de los casos quirúrgicos fue de 3,4 años.	<ul style="list-style-type: none"> - Se sometió a SDCI a 13/65 caballos - En total 24 caballos rechazaron cirugía - Ceguera (SCDI 4/15 ojos) - Discapacidad visual severa debido a cataratas (SCDI 3/15 ojos). - Solo los ojos tratados con SDCI fueron enucleados
Kleinpeter et al., 2019	Estudio retrospectivo	50 pacientes equinos con URE (61 ojos tratados)	Gentamicina	Inyección intravítrea (IVG)	Se evaluó la recurrencia de URE, la visión estable o la ceguera y las complicaciones perioperatorias (reflujo vítreo, hemorragia vítrea o subconjuntival, etc) La recurrencia de la enfermedad y la agudeza visual se trataron como criterios decisivos de éxito.	Seguimiento postoperatorio de 2-96 meses.	<ul style="list-style-type: none"> - 56/61 ojos no mostraron recurrencia de URE - La recurrencia de un solo ataque uvético se produjo en cinco ojos (8,2 %) en un período de 2 semanas a 28 meses después de la cirugía - Visión estable a largo plazo en 43 de 61 ojos (70,5 %) - Ceguera postoperatoria se desarrolló en 18 ojos - Complicaciones: reflujo vítreo en el espacio sub-conjuntivo (2), la hemorragia subconjuntival (2), la hemorragia vítrea (1) y reacción de dolor post-operatoria
Rohrbach et al., 2005	No establecido	41 caballos con URE (44 ojos tratados)	Vacuna multivalente inactivada con Leptospira interrogans serovars bratislava, canicola, hardjo, icterohaemorrhagica, pomona y L. kerschneri serovar grippotyphosa.	Administración intramuscular	Se valoró la progresión de la enfermedad, valorando la presencia de sinequias y la formación de cataratas. La progresión de la enfermedad se registró como "sí" o "no" y se consideró que ocurría si un caballo individual demostraba progresión de sinequia, catarata o ambas en uno o ambos ojos.	Seguimiento de 16 meses (la mediana total de días de observación en el grupo experimental fue de 372 (rango 182-434 días) y en el grupo control 372 (rango 182-441 días))	<ul style="list-style-type: none"> - 3/44 pacientes se perdieron durante el seguimiento - Las recurrencias en el grupo control fueron 12/21 y en el experimental 7/20 - Aumento ligero en caballos que experimentaron progresión de la enfermedad en el grupo experimental 13/20 (65 %) en comparación con los controles 12/21 (57 %) - En el grupo experimental recurrencia de URE después de la segunda vacunación en 3/6 (50 %) de los caballos con uveítis activa en el momento de la primera vacunación en comparación con la recurrencia de 4/15 (26 %) de los que no tenían uveítis activa

4. 1. Número de sujetos y criterios de inclusión

Para realizar cualquier estudio científico, el investigador debe realizar una selección de los participantes que este correctamente descrita.

El número de caballos evaluados, es decir, el tamaño de la muestra, en cada estudio varía considerablemente, lo que es un punto importante a la hora de evaluar la fiabilidad del mismo y que diferirá en función del tipo del estudio. El estudio con menos sujetos es el de Plummer, donde solo se emplean 10 caballos y un total de 17 ojos, en contraposición, se encuentra el estudio de Gilger, con 133 caballos y 151 ojos en total. En el resto de estudios, el número de caballos varía entre 41 y 86 caballos, a excepción del trabajo de Hermans, donde los sujetos de estudio son 21 ponies.

El número de sujetos que son necesarios para que un estudio sea fiable o responda a una realidad más cercana, variará en función de si trabajamos de forma observacional o experimental y del tratamiento que queramos evaluar, entre otras. Teniendo esto en cuenta, considero que el estudio de Plummer tiene un número insuficiente de individuos ($n = 10$) como para poder evaluar correctamente la eficacia del tratamiento probado. Por otro lado, aunque un estudio tenga un número alto de sujetos, no quiere decir que tenga el doble de ojos con los que trabajar, pues no todos los caballos tenían la enfermedad de forma bilateral, muchos encontraban afectados unilateralmente.

Además, los caballos seleccionados para los diferentes trabajos, debían cumplir una serie de criterios con respecto a la URE, descartando aquellos que no cumplieran los criterios de inclusión para la administración del tratamiento.

En el estudio de Plummer et al. (Plummer et al., 2022), se pedía que los caballos inscritos no tuvieran decrementos oftálmicos (sin evidencia de cronicidad) y que presentaran la enfermedad de forma aguda o insidiosa. Para Gagnon et al. (Gagnon et al., 2021), se seleccionaron caballos con uveítis activa (se consideró como uveítis activa, la presencia de eritema, presión intraocular baja, miosis...) que no respondieran bien a los medicamentos oftálmicos estándar como atropina, AINES y corticoesteroides tópicos, en contraposición con el estudio de Gilger et al. (Gilger et al., 2010), donde se excluyeron los caballos con inflamación activa o que no podían controlarse mediante los medicamentos habituales. Adicionalmente, se incluyeron los caballos que se diagnosticaron con URE espontánea y crónica que conservaran la visión, mostraran ausencia de indicios de formación de cataratas y no tuvieran ninguna otra afección ocular o

cualquier signo que sugiera una enfermedad avanzada. En cuanto al estudio de Launois et al. (Launois et al. 2019), no se describe ningún criterio preestablecido, se trabajó con caballos que presentaran la enfermedad, independientemente de si se trataba de la forma anterior o posterior, aunque teniéndolo en cuenta para los resultados. Lo mismo ocurre con Fischer et al. (Fisher et al., 2019) y Kleinpeter et al. (Kleinpeter et al., 2019), donde no se establecen criterios de inclusión y exclusión, o no están descritos en el artículo y, en el caso de Kleinpeter et al. (Kleinpeter et al., 2019), se añaden caballos con cambios patológicos, deficiencias en la agudeza visual o, incluso, desprendimiento de retina o atrofia del ojo. Por otro lado, Hermans et al. (Hermans et al., 2022), incluyo ponis procedentes de otro estudio, que iban a ser sacrificados, por lo que el único requisito era la ausencia de signos de inflamación ocular. Respecto al estudio de Voelter et al. (Voelter et al., 2020), los criterios no iban destinados al tipo de URE que presentaban los pacientes o su respuesta al tratamiento, como vimos en el caso de Gagnon et al. y Gilger et al., (Gagnon et al., 2021 y Gilger et al., 2010), en este caso se necesitaba conocer la raza, edad y sexo de cada sujeto incluido en el estudio, además de un registro con los resultados de las pruebas de *Leptospira* spp. de las muestras de sangre y humor acuoso.

Finalmente, en el artículo de Rohrbach et al. (Rohrbach et al., 2005), tampoco se describieron criterios de selección para los sujetos, a excepción del criterio de no haber sido vacunados frente a *Leptospira* spp. previamente.

De esta forma, los pacientes que fueron seleccionados para cada estudio, presentaban la enfermedad unilateral o bilateralmente, pero no siempre eran tratados ambos ojos y, a veces, en caso de hacerlo, se trataban de forma diferente para evaluar las diferentes respuestas dentro de un mismo sujeto (si realmente influía el sujeto o el responsable era el tratamiento). En el estudio de Plummer et al. (Plummer et al., 2022) 7/10 caballos estaban afectados bilateralmente, en el de Gagnon et al. (Gagnon et al., 2021), 7/29 ojos, en el de Fischer et al. (Fisher et al., 2019) 29/86, 18/133 caballos en Gilger et al. (Gilger et al., 2010) y 11/50 en Kleinpeter et al. (Kleinpeter et al., 2019), en todos los casos mencionados ambos ojos fueron tratados. En el trabajo de Launois et al. (Launois et al., 2019) no se especifica la afectación de uno o ambos ojos, lo mismo para el estudio de Rohrbach et al. (Rohrbach et al., 2005). Para el caso de Hermans et al. (Hermans et al., 2022), los sujetos no estaban afectados por URE, por lo que no había daño en ninguno de los ojos. Por último, se sabe que en el estudio de Voelter et al. (Voelter et al., 2020), uno de los caballos afectados bilateralmente, fue tratado con una técnica en un ojo y con otra técnica quirúrgica en el otro.

4.2. Variación en raza, edad y sexo

Por otro lado, la raza de los caballos implicados en cada estudio también influirá en los resultados. La raza equina que suele estar más asociada a la URE, concretamente a la forma insidiosa de la patología (se caracteriza por una inflamación de bajo grado en el ojo y persistente con un efecto destructivo progresivo y acumulativo, lo que lo diferencia de los episodios dolorosos de la forma clásica de uveítis), son los Appaloosa. Esto convierte a la propia raza en un factor de riesgo para el padecimiento de URE insidiosa, lo que se debe a que poseen un alelo en el locus del complejo de manchas de leopardo (LP). Este complejo de manchas se caracteriza por la presencia de un patrón variable de manchas blancas que se acompaña de una pérdida progresiva de pigmento (barniz roan) que se produce con el envejecimiento del caballo.

Además, la presencia genética del alelo también los predispone a un avance más rápido de la enfermedad y, por lo tanto, se ha demostrado que los vuelve más susceptibles al padecimiento de ceguera unilateral o bilateral que otras razas (Fritz et al., 2014; Rockwell et al., 2019; Kulbrock et al., 2013; Dwyer et al., 1995)

Teniendo estas consideraciones en cuenta, podríamos pensar que los Appaloosa son la raza con más presencia en los estudios, lo que se confirma en los trabajos de Plummer et al. y Gilger et al. (Gilger et al., 2010 y Plummer et al., 2022), donde si hay una representación mayoritaria de Appaloosa. En el estudio de Gilger et al. (Gilger et al., 2010) también hay una sobrerrepresentación de Quarter horses, lo que puede deberse a que es de las razas más comunes en la población clínica de muchos lugares del estudio. No hay esta representación excesiva de Appaloosa en el resto de estudios, aunque este siempre presentes en menor medida. Por lo tanto, no solo los Appaloosa serán una raza predispuesta, si no también se valora el riesgo genético que puede tener en otras razas equinas que tengan el complejo de manchas de leopardo (LP), como los Knabstrappers (Kingsley et al., 2022). Aunque esta última raza solo aparece representada en el estudio de Voelter et al. (Voelter et al., 2020), con dos ejemplares.

Otras razas en las que el papel genético y ambiental aún requiere de mayor investigación son el caballos Islandeses y los caballos de sangre caliente, pero se consideran como razas en las que URE también podría estar predispuestas. (Hack al., 2022; Kulbrock et al., 2013). Esto se ve por la fuerte presencia de caballos de sangre caliente en los diferentes estudios, especialmente en el caso de Voelter et al. (Voelter et al., 2020), donde de los 65 sujetos seleccionado, la mitad son caballos de sangre caliente, en Kleinpeter et al. (Kleinpeter et al., 2019), con 38 caballos de

sangre caliente dentro de los 50 sujetos totales y en el estudio de Fischer et al. (Fisher et al., 2019), donde nuevamente, casi la mitad de los sujetos son caballos de sangre caliente. Y, aunque no cobre tanta importancia en la mayoría de estudios como lo hacen los caballos de sangre caliente, el caballo islandés fue la segunda raza más numerosa en el estudio de Voelter et al. y destacó en el de Fischer et al. Además de las razas mencionadas, en menor número, nos encontramos con Shetland y Paint horse (caballo American Paint).

Si bien es cierto, hay estudios donde no se mencionan las razas de los sujetos (Gagnon et al., 2021; Launois et al., 2019; Rohrbach et al., 2005). Esto puede ser debido a que no consideraron la raza como un factor relevante a la hora de llevar a cabo el tratamiento o por una falta de información en el estudio publicado. Por ejemplo, en el caso de Rohrbach et al. (Rohrbach et al., 2005), el tratamiento es una vacunación contra *Leptospira* spp., la cual se ha asociado con razas como la ya mencionada, Appaloosa, por lo que en este estudio sería importante incluir las razas con las que se ha trabajado como otro factor para considerar en los resultados y la discusión. Cabe destacar, que en el estudio realizado por Voelter et al. (Voelter et al., 2020), cuando se habla de las razas con las que se trabajó, se hace una distinción donde se especifica el número de caballos con color de pelaje del complejo leopardo (LP), donde se volvían a incluir los Appaloosa y los Knabstrappers.

Fischer et al. (Fisher et al., 2019) realiza esta diferenciación de manera más evidente, además de hablar de razas de caballos, incluye una categoría exclusiva para las capas de los caballos de esas razas, donde la capa más abundante era la castaña (bay) con el 42% de los sujetos, seguido por la capa alazana (chestnut) con casi un 20%. Vuelve a aparecer el patrón leopardo, en casi un 13% de los individuos.

Otros datos que se tuvo en cuenta era el sexo de los caballos y, para el caso de los machos, si estaban castrados o enteros en el momento de la inscripción en el estudio. Esta **tabla 2** muestra un resumen de las yeguas, sementales y machos castrados que se han empleado en cada uno:

Tabla 2. Número de ejemplares incluidos en los estudios en función del sexo.

Nombre del estudio	Castrados	Yeguas	Sementales
Plummer et al., 2022	7	3	0
Gagnon et al., 2021	-	-	-
Launois et al., 2019	39	27	5
Hermans et al., 2022	0	21	0
Fischer et al., 2019	49	31	6
Gilger et al., 2010	88	44	1
Voelter et al., 2020	31	23	11
Kleinpeter et al., 2019	17	25	8
Rohrbach et al., 2005	22	16	3

A pesar de que en ningún estudio se mencione la influencia del sexo del sujeto sobre el resultado del mismo, si que se puede observar un claro predominio de caballos castrados, seguidos de yeguas y, en muy menor medida, de los sementales. Esto ocurre de forma más evidente en el estudio de Gilger, donde el número de machos castrados ($n = 88$) duplica al de hembras ($n = 44$), aún así ambos son superiores al número de sementales, siendo únicamente uno. El único estudio en el que el número de hembras supera al de machos es en el de Kleinpeter et al. y el de Gagnon et al. (Gagnon et al., 2021 y Kleinpeter et al., 2019), donde no se menciona el sexo de los sujetos.

Ya que en ningún momento se establece el sexo como un criterio de inclusión y exclusión, se presupone que no influirá en los resultados. Aunque indirectamente, como en ocho de los nueve estudios se parte de pacientes que ya padecen URE, nos puede estar indicando una mayor predisposición de los machos castrados al padecimiento de esta patología. Aunque más probablemente, esto será debido una simple casualidad, porque los propietarios de caballos suelen optar por machos debido a los mejores resultados que suelen aportar en las competiciones frente a las hembras o a la mayor fuerza de trabajo. Y dentro de este mayor número de machos, la mayoría optan por castrarlos para facilitar el manejo o mejorar su temperamento. En todos los estudios, aún así, se incluye siempre al menos un sujeto de cada tipo: sementales, yeguas y machos castrados. La única excepción, es el caso de Hermans et al. (Hermans et al., 2022), con únicamente 21 yeguas, sin ningún macho castrado o semental, pero esto es debido a que los sujetos procedían de un estudio previo, por lo que tampoco se

seleccionaron en base al padecimiento de URE, si no que eran sujetos sanos que se sacrificarían al finalizar el estudio previo.

Finalmente, la última variante entre los caballos de los estudios, es la edad. La URE es una enfermedad que puede aparecer a cualquier edad, aunque más comúnmente se da a partir de los seis años y hasta los 14 años. En los diferentes estudios, la edad de los sujetos varía entre unos y otros, pero en la mayoría de los casos abarca desde los cuatro o cinco años y hasta los 20, aproximadamente. El que más rango de edad comprende es el estudio de Rohrbach et al. (Rohrbach et al., 2005), que va desde los cuatro hasta los 31 años, también es el estudio que incluye sujetos más mayores. Por el contrario, el que menos rango de edad incluye, es el de Hermans et al. (Hermans et al., 2022). Los que incluyen los equinos de menor edad son los de Voelter et al. y el de Kleinpeter et al. (Kleinpeter et al., 2019 y Voelter et al., 2020), con menos de 2 años. Únicamente un estudio no incluye la edad de sus participantes, el de Gagnon et al. (Gagnon et al., 2021).

En definitiva, si hablamos de la diversidad de sujetos en cuanto a raza, sexo, número (individuos y ojos tratados) y edad, el estudio más completo de base considero que sería el de Fischer et al. (Fischer et al., 2019). Aunque el número de sujetos empleados no sea tan elevado como en el estudio de Gilger et al. (Gilger et al., 2010), es el segundo estudio con más ojos tratados, con un total de 86 ojos de 86 équidos. Además de incluir la mayor variedad de razas, con 11 razas diferentes (Appaloosa, caballos de sangre caliente, razas pesadas y de tiro, pura sangre y Knabstrupper, entre otras), también se especifica la capa o color del pelaje de cada individuo (alazán, estampado leopardo). También, es de los estudios con más rango de edad, va desde los dos hasta los 28 años, con una media e $11,6 \pm 5,5$ años. Y es uno de los que tiene más variedad respecto al sexo de sus integrantes, con 49 caballos castrados, 31 hembras y 6 sementales, en contraposición con otros estudios donde el número de sementales es significativamente más bajo que el de caballos castrados o yeguas o estudios donde carecen de una de las tres categorías.

Por otro lado, los estudios más incompletos serían, el de Plummer et al. (Plummer et al., 2022), debido al número insuficiente de sujetos, en consecuencia, un bajo número de ojos tratados, la falta de individuos para representación de la parte de sementales y la poca variedad de razas con las que se trabaja. Y, uno que considero más incompleto que el anterior, es el estudio de Gagnon et al. (Gagnon et al., 2021), ya no por la falta de ojos tratados, que en realidad esta mejor que el estudio de Plummer et al., si uno por la falta de información que nos aporta el estudio. Es decir,

no se especifica el número de sementales, caballos castrados y yeguas, pero tampoco se especifican las razas de los sujetos ni el rango de edad con el que se trabajó. Esto nos puede llevar a pensar que, o bien no lo han incluido en el documento publicado, o que se desconocía esa información al realizar el estudio.

4.3. Seguimiento de los sujetos

El seguimiento de un estudio nos permite comprobar el estado de los pacientes y el progreso de la enfermedad durante el tiempo posterior al tratamiento. Los períodos de seguimiento establecidos en cada estudio van a variar, independientemente de lo que se haya establecido en un inicio, pues muchos pacientes se pueden perder durante este tiempo.

Ocurre algo similar con la información que obtenemos durante el seguimiento. Si solicitamos que los propietarios acudan a revisión en ciertos puntos de tiempo, conseguiremos una información más objetiva sobre el progreso de la enfermedad y el estado del paciente. Si, en lugar de citar para revisiones, el seguimiento se hace por teléfono y dependemos de la respuesta de los propietarios para evaluar los parámetros mencionados, la respuesta siempre será más subjetiva. Es más, no solo la respuesta estará condicionada por la subjetividad del entrevistado, si no que se producirá el fenómeno del “sesgo de deseabilidad social” lo que provocará distorsiones en los resultados del estudio (Bispo Junior, 2022). El sesgo de deseabilidad social, es la tendencia a presentarse a sí mismo y al contexto social de una manera que se percibe como socialmente aceptable, pero que no refleja completamente la realidad de los resultados del estudio. Es decir, el propietario del caballo sometido al estudio tiene la necesidad de describirse los resultados del tratamiento en términos positivos para crear imágenes socialmente apropiadas, en lugar de responder con veracidad y precisión (Bispo Junior, 2022; Bergen y Labonté, 2020). Además, muchas veces los propietarios no son conscientes de los signos susceptibles de enfermedad ocular y ni siquiera perciben la discapacidad visual de su caballo.

Por eso, a pesar de que en algunos estudios el seguimiento es más amplio, no debemos quedarnos solo con la duración del mismo, si no que también debemos considerar la forma en la que se realizó este seguimiento y el número de revisiones que incluyó.

En el estudio de Plummer et al. (Plummer et al., 2022), el período de seguimiento fue de 42 días después del tratamiento, perdiéndose un caballo durante el seguimiento. Los caballos se sometieron a exámenes físicos y oftalmológicos completos el día 0, 3, 14 y el 42. Por lo que los

caballos fueron evaluados presencialmente. En el de Gagnon et al. (Gagnon et al., 2021), el tiempo varió mucho entre unos individuos y otros, realizándose 3 seguimientos. El primero se realizó $31,7 \pm SD 31,4$ días, el segundo a $67,9 \pm 82,9$ días y el tercero a $93,1 \pm 105,9$ días post-inyección. A medida que avanzaba el tiempo, los caballos que se presentaban a cada seguimiento iban disminuyendo, incluso, ya en el primer seguimiento no llegaron todos los pacientes que habían sido inyectados y, en el último, no asistió ni la mitad. Lo mismo ocurrió en el examen de Launois et al. (Launois et al., 2019), donde todos los caballos se examinaron mediante un examen oftalmológico completo, pero no todos se presentaron a cada uno de los seguimientos (a los 15 días, a los 30, 60, 90, 180, 365 y a los 730 días, entonces finalizó el seguimiento), siendo remitidos a otros hospitales. Y nuevamente en el estudio de Kleinpeter et al. (Kleinpeter et al., 2019), el seguimiento comenzó a los 2-3 meses post-cirugía pero parte de los pacientes no pudieron volver a ser contactados. Para el resto, el seguimiento fue de 6 a 96 meses (con una media de 27,4 meses).

En el único estudio donde no se describe un período de seguimiento es el de Hermans et al. (Hermans et al., 2022), esto es debido a que solo se observó la respuesta al tratamiento en el momento de la inyección y horas después, pero realmente no se trató de un estudio a largo plazo. El período de seguimiento mínimo en el estudio de Fischer et al. (Fischer et al., 2019), fue de 30 días, llegando a un máximo de 780 días. El problema en este caso, fue el corto período de seguimiento, donde se podría haber planteado establecer el período de seguimiento mínimo en un punto de tiempo más alejado, aunque precisamente, lo que se pretendía con este primer punto de tiempo tan cercano era poder valorar los efectos inmediatos del tratamiento. Nos encontramos un cambio en el estudio de Gilger et al. (Gilger et al., 2010), con un período de seguimiento de menos de 1 año y una media de 13-85 meses, en este caso no debemos confiar por completo en los resultados obtenidos, ya que muchos de ellos eran informados por los propietarios, de una manera más subjetiva. De ahí que cada signo que estuviera relacionado con una posible uveítis se considerara significativo, para evitar que los propietarios pasaran desapercibidos algunos episodios y los resultados fueran erróneos.

Nuevamente, en el estudio Rohrbach et al. (Rohrbach et al., 2005), se pierden pacientes durante el seguimiento. Se menciona un sistema de recordatorios de citas para maximizar el cumplimiento de los exámenes de seguimiento mediante el que se contacta a los propietarios de los caballos del estudio por teléfono si no traían al paciente del estudio a una visita programada y se les citaba un día diferente. También se les pidió que, en caso de observar signos clínicos de uveítis, acudieran a revisión fuera de cita programada, en el momento de detección. Se realizó

durante 16 meses. Finalmente, el seguimiento de los casos quirúrgicos en Voelter et al. (Voelter et al., 2020), varió en función del tratamiento, rondando los 4 años.

4.4. Pruebas oftalmológicas pre- y post-tratamiento

4.4.1. Examen oftalmológico

Un buen examen oftalmológico debe realizarse de forma metódica, de forma que evitemos pasar por alto un componente importante del cuadro clínico. Aún así, las posibilidades de una evaluación visual objetiva son generalmente limitadas en oftalmología veterinaria. Por lo tanto, la evaluación de la agudeza visual antes y después de los tratamientos será en gran medida subjetiva.

El examen debe comenzar por una evaluación de la historia clínica del paciente y una observación general del mismo. Aunque, como ya mencionamos anteriormente, esto depende en una gran parte de los datos que nos aportan los propietarios de forma subjetiva. Previo a la manipulación, también se debe realiza una observación del posible déficit visual y el nivel de incomodidad ocular (Carastro, 2004).

Se continúa con la evaluación de los reflejos asociados con el ojo:

- a. Respuesta de amenaza: es el reflejo cortical generado por un gesto inesperado o amenazante en el campo visual cercano. Un caballo sin patologías reaccionará de forma anticipada con la retirada de la cabeza y el cierre del párpado. Debemos evaluar esta respuesta de forma individual en los cuatro cuadrantes del campo visual y teniendo cuidado de no generar corrientes de aire alrededor del ojo o tocar algún pelo para no manipular el resultado (Carastro, 2004; Irby, 2011).
- b. Reflejo de deslumbramiento: cuando una luz intensa incide de forma repentina en el ojo, se produce un reflejo subcortical donde, la reacción esperada, consistirá en un cierre rápido y parcial del párpado o una retracción del globo ocular. Una respuesta positiva no indica necesariamente la presencia de visión (Carastro, 2004; Irby, 2011).
- c. Respuesta a la luz pupilar/prueba de la linterna oscilante: se realiza mediante un oftalmoscopio directo y permite evaluar la respuesta pupilar a la luz (PLR) que se

genera mediante el uso de una luz potente y halógena (transiluminador Finoff). Debemos tener en consideración que el PLR de un caballo no es el mismo que el de un perro o en un gato, será menos completo y menos rápido. La respuesta anticipada es la constricción de la pupila en el ojo frente a la estimulación. Previo a la realización de la prueba debemos evaluar el tamaño y la simetría de las pupilas, en conjunto y por separado, ya que la uveítis puede afectar al tamaño, la forma y la respuesta de la pupila (Carastro, 2004; Dwyer, 2012; Irby, 2011).

- d. Reflejo de parpadeo: se produce cuando tocamos suavemente el párpado superior e inferior en las comisuras lateral y medial del ojo, provocando el cierre del párpado. Debemos observar la frecuencia y el patrón de parpadeo voluntario del paciente (Dwyer, 2012; Irby, 2011).
- e. Reflejo corneal: se inicia cuando un estímulo táctil o cualquier objeto extraño toca la córnea. Se producirá el cierre de los párpados si el reflejo es positivo. No hay estudios que defiendan la evaluación del reflejo corneal de la mayoría de los pacientes, pues existen otras opciones menos incómodas para el caballo, como el reflejo palpebral o la sensación del tabique nasal (Dwyer, 2012; Irby, 2011).

Con la evaluación de los reflejos también se valora el estado neurooftalmológico y los nervios craneales II, III, IV, V, VI, VII y VIII (óptico, oculomotor, troclear, trigémino, abducens, facial y porción vestibular del nervio vestibulococlear), así como la inervación simpática y parasimpática de la cabeza.

Una vez hemos comprobado los reflejos oculares, pasaremos a las pruebas diagnósticas:

- Tonometría (Tonopen): se emplean para medir la presión intraocular (PIO), funciona estimulando la PIO mediante el cálculo de la fuerza necesaria para aplanar un área constante de la córnea. Los valores normales en el caballo se encuentran entre 16 y 30 mmHg, con una variación nunca superior a 5 mmHg entre ambos ojos. Se puede ver alterada por variaciones diurnas, medicaciones, contracción de los músculos extraoculares, presión sanguínea y osmótica, así como por inflamaciones en el ojo (Carastro, 2004).

- Rubor nasolagrimal: comienza con un lavado y se realiza para identificar la causa de la epífora (lagrimeo abundante debido a una obstrucción del conducto nasolagrimal, a su vez, causado por una inflamación). En el caso de la uveítis, se prescinde del lavado previo, ya que el exceso de lagrimeo está relacionado con el blefaroespasma y dolor. Evalúa la permeabilidad del conducto nasolagrimal mediante el empleo de tinción con fluoresceína (Carastro, 2004).
- Lámpara de hendidura manual: se emplea para la observación del segmento anterior y posterior del ojo, del epitelio de la cornea, para el examen estereomicroscópico del ojo bajo la luz de la hendidura y el examen del fondo ocular y el cuerpo vítreo posterior (mediante lente de Hubry) (Carastro, 2004).
- Prueba de Schirmer: permite determinar si el ojo produce suficientes lágrimas o las produce en exceso o defecto, es decir, se emplea para valorar los aspectos acuosos del ojo. Debe realizarse antes de la aplicación de fármacos y su valor normal en équidos es de 15 a 20 milímetros (Carastro, 2004).
- Ultrasonido ocular/TC/MRI: la ultrasonografía aporta un método no invasivo para evaluar las estructuras intraoculares cuando el examen del interior del globo está limitado por una uveítis severa. Es de gran utilidad para evaluar el segmento posterior del ojo en casos de uveítis anterior con edema corneal e hipopión que dañan el segmento anterior e impiden la visualización del posterior. Las imágenes avanzadas se obtienen mediante TC y MRI, aunque su disponibilidad es limitada, por las limitaciones de peso, tamaño y dinero (Carastro, 2004; Ramírez y Tucker, 2004).

El fondo del ojo es lo último que se examina, para lo cual se requiere de oftalmoscopia directa e indirecta. En la oftalmoscopia directa la persona encargada de realizar el examen tiene una imagen óptica directa del ojo del caballo, ya que la lente no se interpone entre el oftalmoscopio y el ojo. Mientras que en la oftalmoscopia indirecta, se dirige una luz leve y se interpone una lente condensadora entre la fuente de luz y el ojo, la imagen obtenida está invertida y reversa (Ramírez y Tucker, 2004). También nos encontramos con que la pérdida de visión, conforma en sí mismo, un criterio de valoración para los caballos con uveítis (Dwyer, 2012).

A pesar de todos los métodos de diagnóstico, la mayoría de los exámenes oculares se realizan directamente mediante un examen físico, un oftalmoscopio, un tonómetro y tinciones corneales.

Esto se traduce en que, el ojo equino, puede examinarse con un equipo portátil simple y permite así el diagnóstico en establo, algo muy importante para la realización de un seguimiento más profundo y a largo plazo (Ramírez y Tucker, 2004).

4.4.2. Signos clínicos de la uveítis

La uveítis recurrente equina es la forma más común de uveítis observada en equinos y se asocia con una amplia variedad de signos clínicos y hallazgos en el examen oftalmológico. Algo que complica su diagnóstico, es que en los casos tempranos o leves, suelen diagnosticarse de forma errónea y se confunden con otras enfermedades (Spiess, 2010). Los signos más habituales son: epífora o lagrimeo excesivo, blefaroespasma (espasmos en el párpado), protusión del tercer párpado, hipopión (material purulento en la cámara anterior del ojo), miosis como resultado de la inflamación y espasmo ciliar, fotofobia e hiperemia. Debido a las alteraciones causadas por la inflamación es factible que se produzca hipema (sangrado en la cámara anterior del ojo), depósito de fibrina en la cámara anterior y efecto Tyndall positivo (presencia en la cámara anterior, de corpúsculos que flotan en el humor acuoso) (Oliveiros, 2019; Zapata, 2004).

El valor de la PIO también se ve alterado, siendo generalmente bajo (hipotonía) debido a la inflamación de los procesos ciliares y la consecuente disminución en la producción de humor acuoso. Inicialmente se observa vascularización corneal profunda, leve edema, congestión de los vasos del iris e hiperemia ciliar y de la conjuntiva (Zapata, 2004). Pero con el aumento de la duración de la enfermedad, también lo hace la gravedad de los cambios estructurales y funcionales. Y, a medida que el proceso se va cronificando, el edema corneal se vuelve más extenso y permanente, aparecen las sinequias o adherencias del iris a la córnea y el cristalino, fibrosis en las áreas de contacto endotelial, despigmentación o hiperpigmentación irregular del iris y luxación o subluxación del cristalino (Oliveiros, 2019).

Pueden aparecer alteraciones pigmentarias peripapilares junto a parches de despigmentación y suelen estar rodeados de focos hiperpigmentados, estas formaciones se describen clásicamente como lesiones en "mariposa" debido a su patrón típico vagamente alar. Se asocian con la fuga de proteínas o sangre desde los vasos retinianos, lo que produce desprendimiento exudativo de retina (Zapata, 2004). Al final, las sinequias densas, las cataratas maduras o las membranas fibrinosas organizadas y la migración de pigmentos pueden obstruir la pupila y si estos cambios impiden la circulación acuosa normal, se acabará produciendo un glaucoma. Aunque tanto el glaucoma como la buftalmia, son alteraciones infrecuentes en URE. Y, en algunos ojos, la

inflamación ciliar y la hipotonía crónica pueden provocar ptisis bulbi o atrofia del globo ocular (Zapata, 2004).

Los cambios estructurales crónicos y la pérdida de visión que acompañan a la uveítis son irreversibles y acaban desencadenando en ceguera, debido a la formación de cataratas o a las secuelas de la corioretinitis. Los caballos ciegos de un ojo funcionan bien debido a su visión monocular panorámica, pero generalmente, la uveítis crónica suele tener como punto final habitual la ceguera bilateral, donde en la mayoría de los casos se opta por sacrificar al animal (Zapata, 2004; Dwyer, 2012).

4.4.3. Pruebas para la evaluación de la visión de los estudios incluidos

En función del estudio, se hace un examen oftalmológico previo a la administración del tratamiento, uno posterior para evaluar los resultados del mismo o ambos.

Los exámenes que más se repiten en los diferentes estudios son:

- La biomicroscopia con lámpara de hendidura se emplea en la mayoría de los estudios. Nos permite visualizar los detalles anatómicos del segmento anterior del ojo y valorar el efecto Tyndall. Este fenómeno consiste en la presencia de pequeños corpúsculos flotando en el humor acuoso de la cámara anterior, también estará constituido por proteínas y células inflamatorias causadas por una inflamación a nivel del cuerpo ciliar.
- La medición de la presión intraocular (PIO) también tiene una amplia aplicación. Se mide mediante un tonómetro. En los dos estudios en los que se emplea gentamicina (Fischer et al., 2019 y Launois et al., 2019), la presión intraocular se evalúa de forma minuciosa.
- Respecto a la evaluación neurooftálmica, los reflejos que se evalúan con más frecuencia son la respuesta de amenaza, los reflejos de deslumbramiento y, en menor medida, los reflejos pupilares a la luz (PLR), que solo se evalúan en el estudio de Fischer et al. (Fischer et al., 2019). De esta forma, mediante el empleo de los reflejos, evaluamos los pares craneales II y VII en la respuesta de amenaza y los reflejos de deslumbramiento y los pares II y III para los reflejos pupilares. Estos últimos, mostrarán un tamaño, forma y/o respuesta de la pupila alterada en caso de que el paciente sufra uveítis (Irby, 2011).

- Finalmente, la oftalmología directa y, en especial, la oftalmología indirecta también son dos pruebas de rutina en los exámenes de seguimiento de los diferentes estudios. En la oftalmología indirecta nos aporta una luz más potente al emplear una lente condensadora, por lo que es de mayor utilidad para observar el fondo del ojo y obtener una mejor imagen posterior.

A continuación, se muestra una tabla que resume las pruebas oftalmológicas realizadas en los estudios incluidos (**tabla 3**).

Tabla 3. Resumen de las pruebas oftalmológicas incluidas en los estudios *in-vivo*.

	PIO	Biomicroscopia con lámpara de hendidura	Oftalmología directa	Oftalmología indirecta	Evaluación neurooftálmica
Plummer et al., 2022	X	X	X	X	X
Gagnon et al., 2021					X
Launois et al., 2019	X	X	X		
Hermans et al., 2022		X	X		
Fischer et al., 2019	X	X		X	X
Gilger et al., 2010					X
Voelter et al., 2020					
Kleinpeter et al., 2019				X	X
Rohrbach et al., 2005	X	X		X	

Por otro lado, hay pruebas que vemos menos representadas, como:

- **Electrorretinografía o electroretinograma (ERG):** se trata de una de las técnicas de registro más sofisticadas. Permite evaluar la respuesta de los bastones y los conos de la retina. Se emplea en el estudio de Plummer et al. (Plummer et al., 2022). El uso de pruebas adicionales como esta, debería considerarse pre tratamiento y post tratamiento en el caso de estudios como el de Fischer et al. (Fischer et al., 2019) para obtener resultados más objetivos (Hennekes, 1989; Pasmarter y Petersen-Jones, 2020).

- **Pruebas de imagen ocular:** el examen ecográfico del ojo, se conoce también con el nombre de ultrasonografía o ultrasonido ocular. Permite observar las estructuras del globo y, es especialmente útil, en las situaciones de uveítis en las que hay falta de transparencia u opacidad de la córnea. De ahí su uso en el examen preparatorio para el estudio de Kleinpeter et al (Kleinpeter et al., 2019).
- **Tinción con fluoresceína:** se trata de una prueba esencial diagnóstica en los caballos que presentaban ojo rojo doloroso. Cuando aplicamos la fluoresceína, su solubilidad en agua permite la absorción a través del estroma corneal, lo que puede indicar defecto epitelial corneal de espesor (Carastro, 2004). Su empleo destaca en los estudios de Rohrbach et al. (Rohrbach et al., 2005) y Fischer et al. (Fischer et al., 2019).
- **Pruebas de laberinto, observación ambiental y orientación en ambiente extraño:** son pruebas que evalúan la agudeza visual. Las dos primeras se emplearon en el estudio Gilger et al. (Gilger et al., 2010) y la orientación en ambiente extraño en el estudio de Kleinpeter et al (Kleinpeter et al., 2019). En esta última, los caballos fueron conducidos por obstáculos (barras y conos) con tapas oculares alternas de un solo lado (máscara para los ojos), alternando en ambos ojos. De esta forma se evaluaron las diferencias de comportamiento de derecha a izquierda, los choques con obstáculos, las incertidumbres en la marcha y el comportamiento o el sobresalto hacia objetos o personas.

Existen otras alternativas para evaluar la presencia de enfermedad ocular, aunque de forma menos exacta, como en el estudio de Launois et al. (Launois et al., 2019), donde incluyo una medición subjetiva del dolor donde la presencia de blefaroespasmos, pestañas en posición horizontal y la enoftalmía se consideraron indicativos del mismo, probablemente asociados a uveítis. O en el estudio de Voelter et al. (Voelter et al., 2020), donde lo que se buscaba era conocer el estado frente a *Leptospira* spp., por lo que se realizaron pruebas de aglutinación microscópica (MAT) para determinar anticuerpos contra leptospiras.

En general, la evaluación de la agudeza visual tanto antes como después del tratamiento suele ser en gran medida subjetiva, ya que las posibilidades en oftalmología veterinaria son generalmente limitadas. En la mayoría de los estudios, no se especifica quien realiza los exámenes pre-tratamiento y post-tratamiento, por lo que entendemos que son llevadas a cabo por el veterinario a cargo del estudio. Aún así, en el estudio de Hermans et al. y en el de Gilger et al. (Hermans et al., 2022 y Gilger et al., 2010), si se aclara este punto. En el primero de ellos,

el examen oftalmológico completo es realizado por un oftalmólogo veterinario certificado por la junta y/o un residente de tercer año en oftalmología veterinaria. Y en el segundo, un oftalmólogo veterinario, un residente de oftalmología o un veterinario con capacitación avanzada en oftalmología.

4.5. Comparación de los resultados

4.5.1. Antibióticos

La gentamicina es un antibacteriano bactericida del grupo de los aminoglicósidos y actúa impidiendo la síntesis proteica. Su principal actividad es frente a bacterias aerobias Gram (-) como *Escherichia coli* o *Salmonella* spp, pero también frente a Gram (+) como *Staphylococcus aureus*. La gentamicina no es eficaz frente a organismos anaerobios o aerobios facultativos. Se trata de un antimicrobiano dependiente de la concentración, de hecho, un período prolongado de alta concentración plasmática se asocia con la posible toxicidad. Actualmente, la dosis que se emplea de forma más amplia en équidos es de 6,6 mg/kg cada 24 horas. Respecto a esta posible toxicidad, los únicos estudios que se han llevado a cabo mediante inyecciones de gentamicina en animales vivos, es en conejos, donde la dosis tóxica total es de 0,5 mg. Por lo tanto, si nos basamos únicamente en la relación de tamaño de los animales, la dosis de los caballos sería cuatro veces superior a la dosis tóxica en conejos. Pero debemos adaptar esta concentración al tamaño de la región posterior del ojo, y el humor vítreo en equino corresponde a 20 veces al volumen en el conejo, siendo 28 ml y 1,4 ml, respectivamente (Hardefeldt et al., 2019; Kleinpeter et al., 2019).

La gentamicina se pone a prueba en tres de los artículos seleccionados, mediante la inyección intravítrea en el ojo del caballo: en el estudio de Launois et al., en el de Fischer et al. y en el de Kleinpeter et al. (Fischer et al., 2019; Kleinpeter et al., 2019; Launois et al., 2019) El procedimiento quirúrgico empleado para la administración de gentamicina, fue similar en los tres estudios. Se empleo un retractor palpebral para posicionar el ojo hacia delante, exponiendo así el limbo. La gentamicina se introdujo a través de una aguja en la pars plana a unos 10 mm del limbo (con pequeñas variaciones sin importancia entre los diferentes estudios) en la parte dorsal del ojo. El punto de entrada se encuentra en la pars plana para evitar la pars plicata y la retina y así minimizar el riesgo de hemorragia y desprendimiento de la retina. La inyección de la gentamicina en el vítreo central debe realizarse de forma lenta para evitar una alta concentración en la retina, lo que es crucial para evitar la unión a los melanocitos.

Las dosis administradas de gentamicina fueron de 4 mg, tanto en el estudio de Fischer como en el de Kleinpeter. Sin embargo, en el caso Launois, aunque ya había informes del éxito potencial de inyección intravítrea de gentamicina a dosis bajas, no había una justificación basada en la evidencia de la dosis o volumen a inyectar, por lo que se optó por inyectar 6 mg de gentamicina debido a que pensó que se mejorarían las tasas de éxito. Las complicaciones postoperatorias relacionadas con la IVG aparecieron en los tres estudios, siendo más frecuentes las hemorragias subconjuntivales e intracamerales que se resolvieron con rapidez, tres caballos presentaron edema corneal con autoresolución y un caballo se movió durante la intervención y se produjo sangrado y escape del humor acuoso, también sin consecuencias.

Posterior a la operación, se implementaron diferentes terapias médicas en cada caso. En el estudio de Launois, se prefirió evitar corticoides tópicos debido a su efecto inmunosupresor. En su lugar, se emplea flunixin meglumine (AINE) y dexametasona, también atropina tópica al 1% y antibióticos (polimixina y neomicina). Sin embargo, en el estudio de Fischer et al. (Fischer et al., 2019) si se emplearon corticoesteroides tópicos (acetato de prednisolona), a pesar del riesgo que mencionaba Launois et al. (Launois et al., 2019) de infección fúngica secundaria, también se emplearon antibióticos tópicos (ofloxacina), AINES y atropina al 1% de forma tópica para mantener o lograr midriasis y estabilizar la barrera hematoacuosa. La medicación postoperatoria no se menciona para el caso de Kleinpeter et al. (Kleinpeter et al., 2019), donde solo habla de administración de antiinflamatorios no esteroideos sistémicos en caso de dolor asociado a la inyección.

El control de la recurrencia de uveítis se produjo en el 98% de los casos para el estudio de Launois et al. (Launois et al., 2019) (un 59% de los pacientes con una puntuación global de inflamación (suma de la puntuación de erupciones acuosas e hialitis de la cámara posterior) y un 30% con una mejora de la puntuación de inflamación respecto a la primera revisión). Este dato es menor para el estudio de Fischer et al. (Fischer et al., 2019), con un control de URE en el 88,1% de los casos (no se observa recurrencia o persistencia) y similar en el estudio de Kleinpeter et al. (Kleinpeter et al., 2019), con 91,5% de caballos que permanecieron libres de recurrencia. Las complicaciones más frecuentes incluían la progresión de cataratas y el desprendimiento o degeneración de la retina. En el estudio de Launois et al. (Launois et al., 2019), para la última revisión, un 36% de los pacientes presentaron desprendimiento de retina, en comparación con el 28% previo a la cirugía, (con una media de 33,5%) lo mismo ocurre con las cataratas, que aparecen en un 90% de los caballos (11 en la última revisión) respecto al 78% (de los 71 ojos) antes de la cirugía, manteniéndose en una media de 80,8%. Sin embargo, el

dolor a la palpación disminuyo considerablemente. La formación/maduración de cataratas fue muy inferior en el estudio de Fischer et al., con un 8,5% y la degeneración retiniana ocurría en el 5,1% de los caballos, pero la visión mejoro en el 18,6% de los ojos. En el estudio de Kleinpeter et al., el 29,5% de los caballos sufrieron una pérdida de la visión posterior a la cirugía (el 100% de los ojos con pérdida severa de agudeza visual antes de la cirugía sufrieron esta perdida de visión), causada, en su mayoría, por la presencia de cataratas, desprendimiento de retina y tisis bulbi.

La gentamicina empleada en el estudio de Fischer et al. contenía conservantes, y se observo una tasa de formación de cataratas del 11,8% de los ojos. Por lo que, en los ojos restantes, el conservante se elimino y solo en el 1,9% de los casos, se produjo la evolución de las cataratas. Si bien es cierto, que la mayoría de ojos en los que las cataratas llevaron a la pérdida de visión ya presentaban cataratas preexistentes. Podría llevarnos a pensar que los conservantes de la gentamicina tienen cierta influencia en este factor, sin embargo, no se menciona ningún efecto colateral relacionado con el uso de conservantes en la formulación ni en el estudio de Launois et al. ni en el de Kleinpeter et al.

La limitación del estudio de Launois et al. y Fischer et al. (Fischer et al., 2019 y Launois et al., 2019), se encontró principalmente en el corto período de seguimiento empleado para la evaluación posterior del IVG, a pesar de su corta duración, se estableció un periodo mínimo de seguimiento de 15 y 30 días, respectivamente, para captar los efectos inmediatos de la inyección intravítrea y así, garantizar que se observan y registran las complicaciones asociadas a la terapia. Si este período mínimo se hubiera prolongado, 1/3 (33,3 %) de los ojos con degeneración retiniana y 1/5 (20 %) de aquellos con progresión de la catarata no se habrían podido detectar y no se habrían incluido en los resultados. Sin embargo, este seguimiento es superior en el estudio de Kleinpeter et al. (Kleinpeter et al., 2019), donde abarca hasta los 96 meses, pero comienza a los dos meses. Esto hace que, esas complicaciones que se identifican por un período de seguimiento mínimo de 15 o 30 días en los estudios previos, en este estudio puedan pasar desapercibidas y dar unas tasas inferiores, dando una falsa idea de mejoría.

Comparando los tres estudios, en todos se observa una gran disminución de las tasas de recurrencia de uveítis. Aunque en el estudio de Launois et al., el control de la recurrencia es superior, pero también el porcentaje de complicaciones asociadas. Debido a que los procedimientos quirúrgicos han sido los mismos para los tres casos y la medicación

postquirúrgica también es similar, podemos sospechar que esto se debe a una mayor dosis de gentamicina, 6 mg, respecto a los 4 mg del estudio de Kleinpeter et al. y Fischer et al..

En resumen, la inyección intravítrea de gentamicina (IVG) es una técnica que supone muy poco esfuerzo técnico y que constituye una alternativa a los enfoques convencionales en las primeras etapas de la enfermedad. Aunque actualmente se desconoce el mecanismo de acción por el que es útil para el tratamiento de la uveítis, su administración disminuye de forma eficaz las tasas de recurrencia, situándose por debajo del 10% en los tres estudios mencionados (McMullen y Fischer, 2017).

4.5.2. Inmunosupresores

La ciclosporina A, es un agente inmunosupresor reversible y selectivo, cuyo uso en medicina veterinaria para el tratamiento de la URE esta cada vez más difundido. Su administración sistémica se usa de forma habitual en los procedimientos de transplante, pero muestra efectividad en el tratamiento tópico. Esta última presenta ventajas frente al tratamiento sistémico debido a la disminución de los efectos adversos asociados, como la nefrotoxicidad. La ciclosporina A (CsA) afecta a la proliferación de los linfocitos T y a la producción de citoquinas, vinculándose a través de las vías de la calcineurina/NAFT y la de señalización de JNK y p38 (Padjasek et al., 2022).

El dispositivo de suministro de ciclosporina intravítreo fue descrito previamente por varios autores en caballos con uveítis experimental, que mostraron una reducción de la gravedad y la duración de los síntomas y una buena tolerancia del dispositivo. Estos también mostraron complicaciones como cataratas causadas por lesiones en el cristalino o aumento del riesgo de desprendimiento de retina, por lo que se propusieron alternativas que no requirieran la entrada en el ojo, ahí entraron los dispositivos epiesclerales. Sin embargo, los resultados obtenidos en estudios anteriores no mostraron una reducción de las recaídas (Padjasek et al., 2022).

En los estudios llevados a cabo por Gilger et al. y Voelter et al. (Gilger et al., 2010 y Voelter et al., 2020), se evaluó la eficacia de los implantes supracoroideos de ciclosporina (SCDI) para el tratamiento de la recurrencia y complicaciones relacionadas con la uveítis. El dispositivo encargado de liberar la ciclosporina, se colocó en un bolsillo incisional del espacio supracoroideo, previamente realizado mediante una incisión conjuntival que dio lugar a un colgajo escleral, que se cerraría una vez colocado el dispositivo, mediante suturas simples.

Analizando los resultados de ambos estudios, vemos que en el caso de Voelter et al. existe una recurrencia del 40% muy similar al 54% de episodios persistentes de uveítis en el estudio de Gilger et al. Aunque es cierto que, en este último, la frecuencia de los episodios de uveítis fue informada por los propietarios, lo que pudo alterar la veracidad de las respuestas. En el estudio de Voelter et al., la ceguera, la discapacidad visual asociada a cataratas y la enucleación de los ojos posteriores a la cirugía fueron las complicaciones más habituales, siendo 27%, 20% y 20%, respectivamente. Lo mismo ocurrió en el estudio de Gilger et al., donde al 16% de cátaras maduras y al 6% de desprendimiento de retina, se suma la aparición de glaucoma en el 22% de los casos. Aunque no se menciona, en este caso, la enucleación postoperatoria. El 78,8% de los ojos en el estudio de Gilger et al. se consideraron visuales en el último seguimiento (más de 60 meses), muy similares a los resultados obtenidos en el trabajo de Voelter et al., con un mantenimiento del 67% de la visión.

La falta en ambos estudios de un grupo control que no hubiera sido implantado con un dispositivo liberador de CsA, hace que no se pueda concluir a largo plazo si estos resultados se mantendrán, mejorarán o empeorarían y no permite la comparación directa de los resultados. Aún así, podemos comparar los resultados obtenidos a través de los implantes supracoroideos de ciclosporina, con los datos de un estudio llevado a cabo también por Gilger et al. (Gilger et al., 2000) pero en el año 2000, y con el empleo implantes intravítreos. En este estudio, los dispositivos fueron bien tolerados en el 87,5% de los ojos y sin complicaciones a largo plazo, pero en el porcentaje restante, se desarrollo tisis bulbi a los 28 días de la operación. También con el estudio llevado a cabo por Dwyer et al. (Dwyer et al., 1995), donde el porcentaje de caballos visuales (44%) en el último seguimiento era la mitad que en los trabajos de Gilger et al y Voelter et al. (Gilger et al., 2010 y Voelter et al., 2020).

En definitiva, con los resultados que obtenemos en los estudios disponibles respecto a recurrencia (por debajo del 30%) y complicaciones (inferiores al 20%), se podría considerar la CSI como una futura opción a la, ya rutinaria, vitrectomía pars plana (VPP). Aunque es una cirugía que actualmente no se encuentra disponible en España, pero que se practica de forma más habitual en Estados Unidos, donde esta dando resultados prometedores. Aún así, no debemos olvidar los problemas que se plantean con la implantación de dispositivos liberadores de ciclosporina, Por un lado, el desarrollo de tolerancia. Como hemos mencionado antes, las células T autorreactivas tienen un papel fundamental en el mecanismo de la uveítis recurrente. En un principio se pensaba que debido a la presencia a largo plazo de CsA en el microambiente ocular, las células T acaban sufriendo anergia (incapacidad para reaccionar ante la presencia de

antígenos) y, en consecuencia, desarrollaban tolerancia. Pero, a raíz de estudios in vitro recientes, se ha demostrado que una baja concentración de CsA, supone una débil señal de calcineurina (una de las vías implicadas con las células T) y, en lugar de anergia, inducían la activación (Gilger et al., 2010). También, se ha demostrado que la CsA puede llegar a causar el agotamiento de las células T reguladoras, a pesar de su importante papel en la resolución de la inflamación asociada a la URE. En lugar de este efecto, nos interesaría que las células Th17 se expandieran y diferenciaran. Aquí es donde juega un papel prometedor el empleo de rapamicina, un inmunosupresor no calcineurínico que inhibe la vía mTOR, responsable de la multiplicación y supervivencia de las células.

Otros inconvenientes del CSI es que requiere un diagnóstico preciso de URE y que en el caso de caballos con uveítis posterior significativa y/u opacidad vítrea, el uso único de esta terapia no resolvería el problema, por lo que se obtaría por una vitrectomía paliativa o una combinación de ambas. Se trata de una terapia que, a largo plazo, supondría una relación costo-beneficio positiva, aún así, requiere de anestesia general, lo que eleva el gasto de la operación y supone que no sea accesible inicialmente para todos los propietarios (Gilger et al., 2010).

Aunque no sea un tratamiento inmunosupresor es importante mencionar, dentro de los tratamientos quirúrgicos, la vitrectomía pars plana (VPP). Se trata de una intervención más rutinaria para la resolución de la URE en Europa que los implantes de CsA. Pese a dar buenos resultados y ser una buena alternativa en los caballos positivos a *Leptospira*, debemos considerar otras opciones que se adapten al individuo que vamos a tratar y a las características de su enfermedad (Frühauf et al., 1998 y Voelter et al., 2020). El abordaje quirúrgico de la VPP lleva asociadas mayores complicaciones y, por lo tanto, conlleva un mayor riesgo intraoperatorio que otros procedimientos quirúrgicos como las inyecciones intravítreas de gentamicina (IVG) o los meniconados implantes de CsA. Además, tiene una mayor curva de aprendizaje, es decir, requiere un alto grado de formación y práctica para poder realizarse con éxito. Esto, en parte, se debe a que el cirujano debe cambiar entre la visualización directa e indirecta y también, porque la visualización del humor vítreo es compleja (Gilger et al., 2010).

4.5.3. Corticoesteroides

4.5.3.1. *Prednisolona y dexametasona*

Tanto la prednisolona (PRED), como la dexametasona (DEX) pertenecen a la familia de los corticosteroides, lo que quiere decir que su principal función es reducir la inflamación y afectan al sistema inmunitario. Son los dos corticoides tópicos más empleados en oftalmología veterinaria y los fármacos más importantes para disminuir la inflamación intraocular. Existen diversas preparaciones comerciales de ambos corticoides, pero, se suele emplear fosfato disódico de dexametasona al 0,1 % y la suspensión de acetato de prednisolona al 1 %. Ambos de administración tópica, lo que reduce los efectos adversos relacionados con la administración sistémica, como la laminitis (Hermans et al., 2022).

Su uso como parte de la terapia médica en el tratamiento de la URE para reducir la inflamación característica de la enfermedad, en combinación con ciclopejicos como la atropina y fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) como flunixin meglumine, ha sido descrito en diversos de los estudios anteriores. Sin embargo, la evidencia científica sobre la penetración y distribución de los corticoides en los fluidos es escasa, de ahí que el único artículo que habla de realmente de su mecanismo de actuación y lo extrapola a la enfermedad, sea el trabajo de Hermans et al. Las pautas para su uso se basaban en gran medida en estudios realizados en otras especies. A diferencia de los estudios anteriores, en el estudio de Hermans et al., se emplearon caballos sanos, sin la enfermedad, porque lo que se buscaba era evaluar la penetración tópica de los fármacos y su posible empleo en el tratamiento de la URE. Según estudios más recientes, la PRED presentaría una mayor penetración ocular que la DEX. Pero esto no fue respaldado por el presente estudio, donde no se encontraron diferencias significativas entre ambas, empleando las mismas cantidades iniciales de fármaco.

También se pudo observar que tanto la DEX como la PRED están presentes en humor acuoso, sin embargo, lo hacen en diferentes concentraciones. Esto puede ser debido a que, aunque DEX es soluble en agua, se vería hidrolizada por las enzimas de la película lagrimal y la córnea, convirtiéndose en liposoluble. De ahí que la concentración de PRED encontrada en humor acuoso fuese 10 veces superior a la concentración de DEX en el mismo lugar. Mientras tanto, en humor vítreo y suero, las concentraciones de PRED y DEX estaban por debajo del límite de detección. Estos resultados desaconsejan el uso único de corticoides tópicos, que no alcanzaran el humor vítreo en caso de uveítis posterior, y recomiendan el empleo de corticoides sistémicos para estos casos, a pesar del mayor riesgo de efectos adversos.

En el estudio de Hermans et al, la concentración de partida de PRED es diez veces mayor que la de DEX (1% frente a 0,1%). Podríamos pensar que, debido a que su concentración es mayor, el

efecto de la PRED será mas evidente, pero esto no es así porque la DEX es siete veces más potente que la PRED. Por otro lado, estudios in vitro respaldan las necesidades de concentraciones mínimas de DEX para que se produzcan los efectos antiinflamatorios, pero no existe un estudio similar que reafirme esto con la PRED. Desde el punto de vista de potencia farmacocinética, se puede respaldar una ligera preferencia por el uso tópico de PRED, sin embargo, desde un punto de vista clínico, su empleo cursa con la desventaja de producir molestias oculares asociadas a su fórmula en suspensión. Finalmente, se observo que las concentraciones en este estudio se estancaban a las 3 horas, lo que reafirma que la dosificación cada 2 horas no sería necesaria para ninguno de los dos fármacos. Debido a su lenta eliminación, si fuéramos a medicar un caballo con URE, la dosificación podría reducirse después de las 24 horas. Debemos tener en cuenta que estos resultados se evaluaron en pacientes sin URE, por lo que la barrera hematoacuosa se encontraba intacta. Pero si fuéramos a extrapolar los resultados a pacientes con inflamación intraocular, donde la barrera estaría comprometida, los resultados podrían verse alterados y entrar en la circulación sistémica o pasar de un ojo a otro.

Es importante considerar la aptitud del caballo que vamos a tratar. Es decir, no es lo mismo medicar a un caballo cuya función se limita a la monta particular o a los trabajos de campo que un caballo cuyo destino final será la industria cárnica o las competiciones ecuestres.

Este último punto tiene especial relevancia ya que los corticoesteroides son fármacos prohibidos por la Federación Internacional de Deportes Ecuestres, lo que quiere decir que, aunque no se hayan publicado valores límite para los mismos, la detección del fármaco en el caballo supondría un positivo en las pruebas de dopaje y, por lo tanto, la eliminación de la competición. Aunque actualmente se desconoce si su administración tópica ocular puede causar un positivo en la prueba, los tratamientos frente a la uveítis son de larga duración (para asegurar una reducción gradual de la inflamación y evitar brotes), por lo que deberíamos informar al propietario que va a iniciar este tratamiento médico del posible riesgo en caso de competiciones ecuestres futuras (Stucki et al., 2020).

4.4.3.2. Acetato de triamcinolona

El acetato de triamcinolona (AT) es un corticoesteroide obtenido a partir de la prednisolona, anteriormente mencionada. Se trata de un agonista sintético de los receptores de glucocorticoides. Sus propiedades incluyen: la producción de lipocortinas (encargadas de suprimir la liberación de ácido araquidónico proinflamatorio), la reducción de la infiltración de

las células inmunes y, un papel muy importante en la supresión del reclutamiento de células inmunes y su activación. Estos efectos contribuirán en los pacientes con ERU a mejorar la agudeza visual y disminuir la respuesta inflamatoria (Fung y Syed, 2022).

Su administración en el espacio supracoroideo (SCS), supone un enfoque terapéutico seguro y eficaz semiinvasivo frente a la inflamación intraocular del segmento posterior, especialmente en caballos con mala respuesta a otros tratamientos como los corticosteroides tópicos o AINES sistémicos, que suelen ir acompañados de efectos negativos en la visión. Además, a diferencia del empleo de tratamientos basados en inyecciones intravítreas, no se difunde al segmento anterior del ojo, evitando las complicaciones que esto puede suponer.

En el estudio de Gagnon et al. (Gagnon et al., 2021), se evaluaron los resultados de la administración de AT en el SCS de caballos que padecían ERU. Antes del tratamiento, el 88,9% de los ojos eran visuales y el porcentaje restante se consideró ciego. En los seguimientos posteriores, el porcentaje de ojos visuales se evaluó mediante las respuestas de deslumbramiento y amenaza. En el primer seguimiento posterior a la inyección el 92,8% de los ojos eran visuales y el 3,6% estaban ciegos. El porcentaje de ojos visuales fue disminuyendo ligeramente en los seguimientos posteriores, siendo 90% y 86,7%, en el segundo y tercer seguimiento, respectivamente. Lo mismo ocurrió con el número de ojos ciegos, que aumentó al 5% y posteriormente al 13,3%. No existen más datos posteriores al último seguimiento, por lo que se debería determinar el control a largo plazo de la inflamación y la retención de la visión.

También, se desarrolló un sistema de puntuación de inflamación ocular (OIS) que valoraba aspectos como la presencia de hiperemia conjuntival, opacidad corneal, erupciones acuosas, miosis, células vítreas y otros signos indicativos de inflamación relacionada con la ERU. Esta puntuación disminuyó significativamente en cada examen de seguimiento posterior a la inyección. De la misma forma, los efectos adversos (EA) disminuyeron a raíz del primer seguimiento: pasando de 17,8% de ojos que padecieron EA, al 20% y, posteriormente, al 13,3%. Los EA más comunes incluyeron cólicos posteriores a la hospitalización, degeneración o ulceración corneal y desprendimiento de retina. Con todo, los EA directos asociados a la inyección en el espacio supracoroideo de acetónico de tramcinolona fueron pocos, menos del 20% de los ojos tuvieron EA y en la mayoría de ellos se observó una reducción de la inflamación.

4.5.4. Otros tratamientos experimentales

4.5.4.1. Péptido imitador SOCS1-KIR

SOCS1 es un péptido inmunosupresor de la señalización de citoquinas, proteínas que controlan la actividad y el crecimiento de las células del sistema inmunitario, a través de interacciones de unión con Janus quinasa 2 (Jak2) con la región inhibitoria de la quinasa (KIR). A partir del péptido SOCS1, se reprodujo su actividad mediante el péptido imitador SOCS1 (SOCS1-KIR (Plummer et al., 2022). En un estudio en ratones publicado en el 2015, se demostró que SOCS1-KIR era un tratamiento eficaz frente a la uveítis autoinmune experimental (UAE). De forma que, mediante la inhibición de la expansión y diseminación de las células patógenas Th17 en la retina, consigue mitigar las uveítis sin inducir respuestas inmunitarias sistémicas (He et al., 2015).

Posterior al estudio, en 2016, los mismos autores escribieron un artículo de investigación sobre su utilidad en la reducción de la gravedad de la enfermedad inflamatoria intraocular aguda y crónica mediante el empleo de ratas con uveítis autoinmune experimental que, a diferencia de los ratones previamente usados, son especies que manifiestan uveítis recurrente crónica. Las ratas se trataron tópicamente con SOCS1-KIR en el tejido ocular, de esta forma evitamos los efectos adversos derivados de la administración sistémica y aseguramos un menor aclaramiento del fármaco antes de llegar al tejido diana. Finalmente, se observó un nivel insignificante de absorción sistémica del péptido y SOCS1-KIR consiguió inducir una supresión terapéutica sostenida de la uveítis 50 días después de la inducción en las ratas, además el método de administración por colirio no causó molestias aparentes en los animales (He et al., 2016).

Los resultados de los estudios de He et al. se reafirman en 2018 con un estudio sobre la penetración celular de SOCCS-1 y su efecto en la prevención del daño ocular en la UAE (Ahmed et al., 2018). En este último estudio de Plummer et al. (Plummer et al., 2022), la investigación se extrapoló a équidos. En un principio se comenzó comprobando la seguridad del péptido en los caballos sano, donde se concluyó que tanto su administración tópica como su administración intravítrea eran seguras para el ojo equino. Seguidamente, los caballos con URE fueron sometidos al tratamiento vía tópica, mediante la administración de 200 µg de SOCS1 KIR en 100 µL. Se observó que durante las siguiente seis semanas, los pacientes mostraron una reducción de la hiperemia del 40% y una reducción del 50% del brote acuoso.

Aún así, el 10% de los pacientes no pudieron conservar la vista, pero el 90% restante mostraron una mayor eficacia en la resolución de los signos inflamatorios (el 44% de los pacientes con mejoría, tuvieron que ser coadyuvados con la aplicación de AINES tópicos (diclofenaco tópico) y/o la administración de atropina). Pero, sin llegar a recurrir a la administración de AINES sistémicos como flunixin meglumine o corticoesteroides tópicos/sistémicos, todos los pacientes mostraron mejoría de los síntomas.

Junto a los resultados prometedores obtenidos en los estudios anteriores, se encuentra la ventaja de su fácil administración, únicamente con una gota de colirio en el ojo afectado se consigue llevar a cabo una terapia eficaz y segura frente a URE.

4.5.4.2. Vacunación contra leptospirosis

La vacunación frente a *Leptospira* spp se trata de una vacuna multivalente inactivada que inmuniza frente a los siguientes serovares: *Leptospira interrogans* serovars bratislava, canicola, hardjo, icterohaemorrhagica, pomona y *L. kersneri* serovar grippotyphosa. La vacuna es un tratamiento en si misma, si no una alternativa o complemento para disminuir la recurrencia de uveítis asociada a la bacteria al reducir el potencial de infecciones repetidas o al alterar el tipo de respuesta inmunitaria generada frente a los antígenos de leptospira (Rohrbach et al., 2005).

En el estudio de Rohrbach et al., las vacunas se administraron al grupo experimental en cuatro días diferentes (día 0, 28, 180 y 365) y el grupo control recibió inyecciones de placebo. La progresión de la enfermedad se valoró en función de la aparición de sinequias y la formación de cataratas. Los resultados mostraron una reducción de la recurrencia de la enfermedad en el grupo experimental respecto al grupo control después de la primera vacunación, solo el 35% de los pacientes experimentaron recurrencia frente al 57%. Sin embargo, también los caballos del grupo experimental sufrieron un ligero aumento en la progresión de la enfermedad (65%), en comparación con el grupo control (57%). Aunque la recurrencia de uveítis no se asocio con la administración de la vacuna, lo mismo ocurrió con la relación entre progresión y recurrencia de la enfermedad.

También se observó que los caballos que recibieron la primera dosis de la vacuna durante un episodio de uveítis tenían menos posibilidades de experimentar progresión de la enfermedad. A partir de este estudio, la vacuna se considero segura y eficaz en cuanto a conseguir un aumento del número de días hasta la recurrencia y, así, disminuir la frecuencia de ataques inflamatorios en los caballos con URE. A pesar de esto, la vacuna no freno la progresión de la enfermedad.

5. Conclusiones

Tras el trabajo llevado a cabo de revisión bibliográfica, podemos sacar las siguientes conclusiones:

- La uveítis recurrente equina es una enfermedad de gran importancia socioeconómica y cuya relevancia se extiende a nivel mundial. A pesar de esto, actualmente, no existe un tratamiento ideal para el tratamiento de URE que permita la resolución completa de la inflamación y evite la ceguera como desenlace inevitable en la mayoría de los casos.
- El tratamiento quirúrgico más empleado en España es la vitrectomía pars plana, aun así, se trata de una técnica muy invasiva y que requiere de anestesia general, por lo que una posible alternativa sería el empleo de implantes supracoroideos de ciclosporina, no disponibles en España por el momento.
- La inyección intravítrea de gentamicina a dosis bajas consigue limitar de forma eficiente las recurrencias asociadas a la patología. Lo mismo ocurre con la dexametasona y prednisolona, que además aportan la ventaja de un tratamiento tópico.
- Aunque aún requieren un mayor desarrollo e investigación, el empleo del péptido mimético SOCS1-KIR y el acetato de triamcinolona como tratamiento frente a la URE, ofrece una alternativa futura muy prometedora.

6. Bibliografía

Ahmed, C. M., Massengill, M. T., Brown, E. E., Ildefonso, C. J., Johnson, H. M., & Lewin, A. S. (2018). A cell penetrating peptide from SOCS-1 prevents ocular damage in experimental autoimmune uveitis. *Experimental Eye Research*, *177*, 12–22. <https://doi.org/10.1016/J.EXER.2018.07.020>

Bergen, N., & Labonté, R. (2020). “Everything Is Perfect, and We Have No Problems”: Detecting and Limiting Social Desirability Bias in Qualitative Research. *Qualitative Health Research*, *30*(5), 783–792. <https://doi.org/10.1177/1049732319889354>

Bispo Júnior, J. P. (2022). Social desirability bias in qualitative health research. *Revista de Saude Publica*, *56*, 101. <https://doi.org/10.11606/S1518-8787.2022056004164>

Carastro, S. M. (2004). Equine ocular anatomy and ophthalmic examination. *Veterinary Clinics of North America - Equine Practice*, *20*(2), 285–299. <https://doi.org/10.1016/j.cveq.2004.04.013>

Deeg, C. A. (2008). Ocular immunology in equine recurrent uveitis. *Veterinary Ophthalmology*, *11*, 61–65. <https://doi.org/10.1111/j.1463-5224.2008.00625.x>

Deeg, C. A., Hauck, S. M., Amann, B., Pompetzki, D., Altmann, F., Raith, A., Schmalzl, T., Stangassinger, M., & Ueffing, M. (2008). Equine recurrent uveitis--a spontaneous horse model of uveitis. *Ophthalmic Research*, *40*(3–4), 151–153. <https://doi.org/10.1159/000119867>

Degroote, R. L., & Deeg, C. A. (2021). *Immunological Insights in Equine Recurrent Uveitis*. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.609855>

Dwyer, A. E. (2012). Ophthalmology in equine ambulatory practice. *The Veterinary Clinics of North America. Equine Practice*, *28*(1), 155–174. <https://doi.org/10.1016/J.CVEQ.2012.01.002>

Dwyer, A. E., Crockett, R. S., & Kalsow, C. M. (1995). Association of leptospiral seroreactivity and breed with uveitis and blindness in horses: 372 cases (1986-1993). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 207(10), 1327–1331. <https://europepmc.org/article/med/7591929>

Fischer, B. M., McMullen, R. J., Reese, S., & Brehm, W. (2019). Intravitreal injection of low-dose gentamicin for the treatment of recurrent or persistent uveitis in horses: Preliminary results. *BMC Veterinary Research*, 15(1). <https://doi.org/10.1186/S12917-018-1722-7>

Fritz, K. L., Kaese, H. J., Valberg, S. J., Hendrickson, J. A., Rendahl, A. K., Bellone, R. R., Dynes, K. M., Wagner, M. L., Lucio, M. A., Cuomo, F. M., Brinkmeyer-Langford, C. L., Skow, L. C., Mickelson, J. R., Rutherford, M. S., & McCue, M. E. (2014). Genetic risk factors for insidious equine recurrent uveitis in Appaloosa horses. *Animal Genetics*, 45(3), 392–399. <https://doi.org/10.1111/AGE.12129>

Frühauf, B., Ohnesorge, B., Deegen, E., & Boevé, M. (1998). Surgical management of equine recurrent uveitis with single port pars plana vitrectomy. *Veterinary Ophthalmology*, 1(2–3), 137–151. <https://doi.org/10.1046/J.1463-5224.1998.00030.X>

Fung, S., & Syed, Y. Y. (2022). Suprachoroidal Space Triamcinolone Acetonide: A Review in Uveitic Macular Edema. *Drugs*, 82(13), 1403–1410. <https://doi.org/10.1007/S40265-022-01763-7>

Gagnon, N. A., Hartley, C., & Gilger, B. C. (2021). Efficacy and safety of suprachoroidal triamcinolone injection in horses with poorly responsive equine recurrent uveitis. *Veterinary Ophthalmology*, 24(3), 308–312. <https://doi.org/10.1111/VOP.12887>

Gerding, J. C., & Gilger, B. C. (2016). Prognosis and impact of equine recurrent uveitis. *Equine Veterinary Journal*, 48(3), 290–298. <https://doi.org/10.1111/EVJ.12451>

Gilger, B. C., Wilkie, D. A., Clode, A. B., McMullen, R. J., Utter, M. E., Komaromy, A. M., Brooks, D. E., & Salmon, J. H. (2010). Long-term outcome after implantation of a suprachoroidal cyclosporine drug delivery device in horses with recurrent uveitis. *Veterinary Ophthalmology*, 13(5), 294–300. <https://doi.org/10.1111/J.1463-5224.2010.00807.X>

Gilger, B. C., & Michau, T. M. (2004). Equine recurrent uveitis: New methods of management. *Veterinary Clinics of North America - Equine Practice*, 20(2), 417–427. <https://doi.org/10.1016/j.cveq.2004.04.010>

Gilger, B. C., Malok, E., Stewart, T., Ashton, P., Smith, T., Jaffe, G. J., & Allen, J. B. (2000). Long-term effect on the equine eye of an intravitreal device used for sustained release of cyclosporine A. *Veterinary Ophthalmology*, 3(2–3), 105–110. <https://doi.org/10.1046/J.1463-5224.2000.00117.X>

Hack, Y., Henriksen, M. de L., Pihl, T. H., Nielsen, R. K., Dwyer, A. E., & Bellone, R. R. (2022). A genetic investigation of equine recurrent uveitis in the Icelandic horse breed. *Animal Genetics*, 53(3), 436–440. <https://doi.org/10.1111/AGE.13200>

Hardefeldt, L. Y., Crabb, H. K., Bailey, K. E., Gilkerson, J. R., Billman-Jacobe, H., & Browning, G. F. (2019). Antimicrobial dosing for common equine drugs: a content review and practical advice for veterinarians in Australia. *Australian Veterinary Journal*, 97(4), 103–107. <https://doi.org/10.1111/AVJ.12791>

He, C., Yu, C. R., Mattapallil, M. J., Sun, L., Larkin, J., & Egwuagu, C. E. (2016). SOCS1 Mimetic Peptide Suppresses Chronic Intraocular Inflammatory Disease (Uveitis). *Mediators of Inflammation*, 2016. <https://doi.org/10.1155/2016/2939370>

He, C., Yu, C. R., Sun, L., Mahdi, R. M., Larkin, J., & Egwuagu, C. E. (2015). Topical administration of a suppressor of cytokine signaling-1 (SOCS1) mimetic peptide inhibits ocular inflammation and mitigates ocular pathology during mouse uveitis. *Journal of Autoimmunity*, 62, 31–38. <https://doi.org/10.1016/J.JAUT.2015.05.011>

Hennekes, R. (1989). Clinical electroretinography. *Fortschritte Der Ophthalmologie : Zeitschrift Der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft*, 86(2), 146–150. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2661372/>

Hermans, H., van den Berg, E. M. H., Slenter, I. J. M., Vendrig, D. J. C., de Nijs-Tjon, L. J. L., Vernooij, J. C. M., Brommer, H., Boevé, M. H., & Gehring, R. (2022). Penetration of topically administered dexamethasone disodium phosphate and prednisolone acetate into the normal

equine ocular fluids. *Equine Veterinary Journal*, 54(5), 965–972.
<https://doi.org/10.1111/EVJ.13526>

Irby, N. L. (2011). Neuro-ophthalmology in horses. *The Veterinary Clinics of North America. Equine Practice*, 27(3), 455–479. <https://doi.org/10.1016/J.CVEQ.2011.08.010>

Kingsley, N. B., Sandmeyer, L., Norton, E. M., Speed, D., Dwyer, A., Lassaline, M., McCue, M., & Bellone, R. R. (2022). Heritability of insidious uveitis in Appaloosa horses. *Animal Genetics*, 53(6), 872–877. <https://doi.org/10.1111/AGE.13267>

Kingsley, N. B., Sandmeyer, L., Parker, S. E., Dwyer, A., Heden, S., Reilly, C., Hallendar-Edman, A., Archer, S., & Bellone, R. R. (2022). Risk factors for insidious uveitis in the Knabstrupper breed. *Equine Veterinary Journal*. <https://doi.org/10.1111/EVJ.13879>

Kleinpeter, A., Göpfert, A., Köhler, E., & Brehm, W. (2019). [Intravitreal injection of low-dose gentamicin for the treatment of ERU-affected horses]. *Tierärztliche Praxis. Ausgabe G, Grosstiere/Nutztiere*, 47(1), 25–34. <https://doi.org/10.1055/A-0816-7156>

Kulbrock, M., Lehner, S., Metzger, J., Ohnesorge, B., & Distl, O. (2013). A genome-wide association study identifies risk loci to equine recurrent uveitis in German warmblood horses. *PloS One*, 8(8). <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0071619>

Launois, T., González Hilarión, L. M., Barbe, F., Leurquin, C., Bihin, B., Hontoir, F., Dugdale, A., & Vandeweerd, J. M. (2019). Use of Intravitreal Injection of Gentamicin in 71 Horses With Equine Recurrent Uveitis. *Journal of Equine Veterinary Science*, 77, 93–97. <https://doi.org/10.1016/J.JEVS.2019.02.018>

Malalana, F., Stylianides, A., & McGowan, C. (2015). Equine recurrent uveitis: Human and equine perspectives. *Veterinary Journal (London, England: 1997)*, 206(1), 22–29. <https://doi.org/10.1016/J.TVJL.2015.06.017>

McMullen, R. J., & Fischer, B. M. (2017). Medical and Surgical Management of Equine Recurrent Uveitis. *The Veterinary Clinics of North America. Equine Practice*, 33(3), 465–481. <https://doi.org/10.1016/J.CVEQ.2017.07.003>

Padjasek, M., Qasem, B., Cisło-Pakuluk, A., & Marycz, K. (2022). Cyclosporine A Delivery Platform for Veterinary Ophthalmology-A New Concept for Advanced Ophthalmology. *Biomolecules*, *12*(10). <https://doi.org/10.3390/BIOM12101525>

Pasmanter, N., & Petersen-Jones, S. M. (2020). A review of electroretinography waveforms and models and their application in the dog. *Veterinary Ophthalmology*, *23*(3), 418–435. <https://doi.org/10.1111/VOP.12759>

Plummer, C. E., Polk, T., Sharma, J., Bae, S. S., Barr, O., Jones, A., Kitchen, H., Wilhelmy, M., Devin, K., Clay Smith, W., Kolaczowski, B. D., & Larkin, J. (2022). Open label safety and efficacy pilot to study mitigation of equine recurrent uveitis through topical suppressor of cytokine signaling-1 mimetic peptide. *Scientific Reports*, *12*(1). <https://doi.org/10.1038/S41598-022-11338-X>

Powell, A. M., & Black, M. M. (2001). Epitope spreading: protection from pathogens, but propagation of autoimmunity? *Clinical and Experimental Dermatology*, *26*(5), 427–433. <https://doi.org/10.1046/J.1365-2230.2001.00852.X>

Ramirez, S., & Tucker, R. L. (2004). Ophthalmic imaging. *Veterinary Clinics of North America - Equine Practice*, *20*(2), 441–457. <https://doi.org/10.1016/j.cveq.2004.04.004>

Rockwell, H., Mack, M., Famula, T., Sandmeyer, L., Bauer, B., Dwyer, A., Lassaline, M., Beeson, S., Archer, S., McCue, M., & Bellone, R. R. (2020). Genetic investigation of equine recurrent uveitis in Appaloosa horses. *Animal Genetics*, *51*(1), 111–116. <https://doi.org/10.1111/AGE.12883>

Rohrbach, B. W., Ward, D. A., Hendrix, D. V. H., Cawrse-Foss, M., & Moyers, T. D. (2005). Effect of vaccination against leptospirosis on the frequency, days to recurrence and progression of disease in horses with equine recurrent uveitis. *Veterinary Ophthalmology*, *8*(3), 171–179. <https://doi.org/10.1111/J.1463-5224.2005.00367.X>

Spiess, B. M. (2010). Equine recurrent uveitis: the European viewpoint. *Equine Veterinary Journal. Supplement*, *42*(37), 50–56. <https://doi.org/10.1111/J.2042-3306.2010.TB05635.X>

Stucki, M., Voegel, C. D., Binz, T. M., Kraemer, T., Lavaud, A., & Voelter, K. (2021). Systemic detectability of dexamethasone and prednisolone after eye drop application in horses. *Equine Veterinary Journal*, 53(6), 1250–1256. <https://doi.org/10.1111/EVJ.13418>

Verma, A., Stevenson, B., & Adler, B. (2013). Leptospirosis in horses. *Veterinary Microbiology*, 167(1–2), 61–66. <https://doi.org/10.1016/J.VETMIC.2013.04.012>

Voelter, K., Vial, Z., Pot, S. A., & Spiess, B. M. (2020). Leptospiral antibody prevalence and surgical treatment outcome in horses with Equine Recurrent Uveitis (ERU) in Switzerland. *Veterinary Ophthalmology*, 23(4), 648–658. <https://doi.org/10.1111/VOP.12767>

Wollanke, B., Rohrbach, B. W., & Gerhards, H. (2001). Serum and vitreous humor antibody titers in and isolation of *Leptospira interrogans* from horses with recurrent uveitis. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 219(6), 795–800. <https://doi.org/10.2460/JAVMA.2001.219.795>

Zapata, G., & Zapata, G. L. (2004). Uveítis recurrente equina. *Analecta Veterinaria*, 24 (2), 29-34.