



Universitat
de Lleida



Efectes dels anestèsics i antiinflamatoris en la producció de llàgrima en l'espècie canina

Treball Final de Grau de Veterinària

Jordina Salas Bosch

Tutor: Marta Bassols Wolf
Escola Tècnica Superior d'Enginyeria Agrària (ETSEA)
Universitat de Lleida

Curs 2019-2020

Índex

Resum	2
Agraïments	3
1. Introducció.....	4
2. Sistema lacrimal	6
2.1. Glàndules accessòries	8
2.1.1. Control de la secreció.....	8
2.2. Glàndula lacrimal principal i de la membrana nictitant.....	9
2.2.1. Control de la secreció.....	9
2.3. Cèl·lules caliciformes	11
2.3.1. Control de la secreció.....	11
3. Dèficits en la producció de llàgrima.....	12
3.1. Proves per detectar alteracions en la llàgrima.....	12
3.2. Alteracions quantitatives de la producció de llàgrima.....	14
4. Anestèsia general.....	15
4.1. Sedants	15
4.2. Anestèsics injectables	16
4.3. Anestèsics inhalatoris.....	16
4.4. Analgèsics	17
5. AINEs	18
6. Alteracions farmacològiques de la producció de llàgrima	20
7. Objectius del treball.....	21
8. Material i mètodes	21
8.1. Mostra	21
8.2. Test de Schirmer	21
8.3. Fàrmacs utilitzats en el protocol anestèsic	22
8.4. AINEs	23
8.5. Anàlisi estadístic	23
9. Resultats	24
10. Discussió.....	26
11. Conclusions	30
Bibliografia.....	31

Resum

La llàgrima és important pel manteniment de la superfície ocular i per la viabilitat de la còrnia, entre altres funcions. Qualsevol alteració en la quantitat o qualitat de la llàgrima altera la dinàmica del fluid, compromet la seva funció i resulta en una queratoconjuntivitis seca (KCS). L'alteració de la quantitat de llàgrima es detecta amb el Test de Schirmer (STT) i una de les causes pot ser la utilització de fàrmacs, com els anestèsics i antiinflamatoris.

L'objectiu d'aquest treball és dissenyar un estudi per demostrar els efectes de l'anestèsia general en la producció de llàgrima i, també, realitzar un recull dels efectes dels antiinflamatoris no esteroidals (AINEs) sobre la llàgrima.

En l'estudi s'han inclòs un total de 51 gossos sotmesos a intervencions quirúrgiques o proves diagnòstiques que requereixen d'anestèsia general. S'han obtingut tres lectures diferents, abans de la premedicació, 10 minuts després de la premedicació i al finalitzar l'anestèsia general. Els fàrmacs utilitzats en l'estudi són dexmedetomidina, metadona, propofol i isoflurà o sevoflurà. Les dades s'han analitzat amb el programa estadístic JMP a partir d'una anàlisi de la variància, una prova-t i una prova de Tukey. Els resultats obtinguts afirmen que el protocol anestèsic utilitzat disminueix la producció de llàgrima independentment de la duració de la intervenció. A més a més, s'observen diferències significatives ($p = 0,0035$) entre la utilització de isoflurà o sevoflurà com a gasos anestèsics.

Paraules claus: Test de Schirmer, producció de llàgrima, anestèsics, antiinflamatoris no esteroidals, queratoconjuntivitis seca.

Agraïments

Agrair la seva dedicació a la meva tutora Marta Bassols Wolf, per ajudar-me i guiar-me durant tot aquest procés. Donar les gràcies al Dr. Joan Estany Illa per ajudar-nos a entendre i poder portar a terme les anàlisis estadístiques utilitzades en l'estudi.

També agrair la col·laboració del personal veterinari de l'Hospital Veterinari 24h, de V3 Equip Veterinari, del Centre Veterinari del Pla i de la Unitat Quirúrgica Docent, en especial a l'Olga Romera Calero, la Jesica Gil Aguilar i la Dolors Corredera.

1. Introducció

L'ull és un òrgan dissenyat per a concentrar la radiació electromagnètica de la llum i enfocar-la sobre els receptors de la retina. Aquests receptors la converteixen en impuls elèctric i envien la informació al còrtex visual, on té lloc la sensació de visió.

La superfície ocular està formada per diferents estructures (Fig. 1), com les glàndules lacrimals, les parpelles, la conjuntiva i la còrnia, que treballen conjuntament per protegir l'ull d'agressions externes i proporcionar una bona visió.

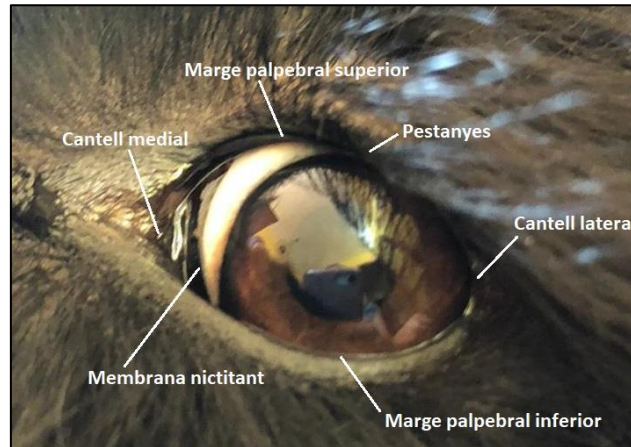


Figura 1. Estructures de la superfície ocular

El globus ocular està compost per tres túniques (Fig. 2), que d'interna a externa són la túnica nerviosa, la vascular i la fibrosa. La túnica nerviosa està formada per la retina, aquesta és una capa molt fina de cèl·lules fotorceptors i neurones que transformen l'impuls lumínic en nerviós. La túnica vascular es troba entre l'esclera i la retina, i està formada per tres zones que de caudal a rostral són la coroides, el cos ciliar i l'iris. La túnica fibrosa i més externa, està formada per teixit connectiu dens amb una elevada proporció de fibres de col·lagen densament empaquetades i fibroblasts poc actius. Té una part extensa i opaca (esclera) responsable de donar rigidesa al globus ocular, i una part central, més petita i transparent (còrnia) amb un gran poder diòptric.

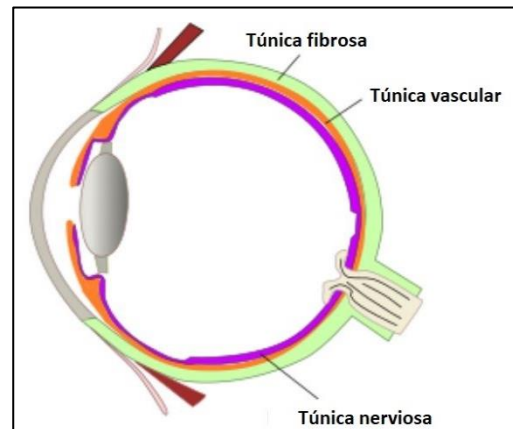


Figura 2. Túniques del globus ocular (Megías et al., 2018)

La còrnia, juntament amb el cristal·lí, són les principals superfícies refringents de l'ull i el seu poder de refracció està determinat pel radi de curvatura de cada estructura i per l'índex de refracció de l'aire i l'humor aquós. L'agudesesa visual dependrà de la transparència d'aquestes estructures. A més a més, la major part del poder de refracció, gairebé el 80%, es produeix en la interfase aire-llàgrima, per això la superfície anterior

corneal s'ha de mantenir llisa i amb una pel·lícula lacrimal uniforme per evitar distorsions en la imatge.

Aquesta consta de 5 capes (Fig. 3):

- Pel·lícula lacrimal precornial
- Epiteli i la seva membrana basal (aquesta membrana no està present en gossos, gats i cavalls)
- Estroma
- Membrana de Descemet
- Endoteli

Una de les característiques més importants de la còrnia és la seva transparència. Aquesta és deguda a la falta de vasos sanguinis i cèl·lules, a l'absència de pigments, a l'estrict control hídric i a la disposició regular i altament organitzada de les fibril·les de col·lagen que eliminen la llum dispersada. Aquestes característiques comporten que la major part dels requeriments energètics del teixit corneal provinquin del metabolisme de la glucosa (Cicle de Krebs i ruta Embden-Meyerhof) i la principal font d'oxigen prové de la pel·lícula lacrimal precorniana, de l'humor aquós i dels capil·lars de la conjuntiva.

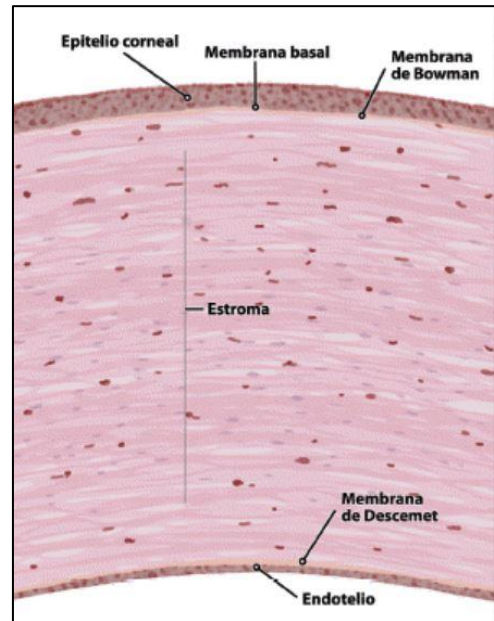


Figura 3. Imatge histològica (200x) de la còrnia i les seves capes (Fernández et al., 2008)

La llàgrima (Fig. 4) és molt important pel manteniment i transparència d'aquesta estructura tant important per a la visió. Alguns autors la consideren com a part de la còrnia.

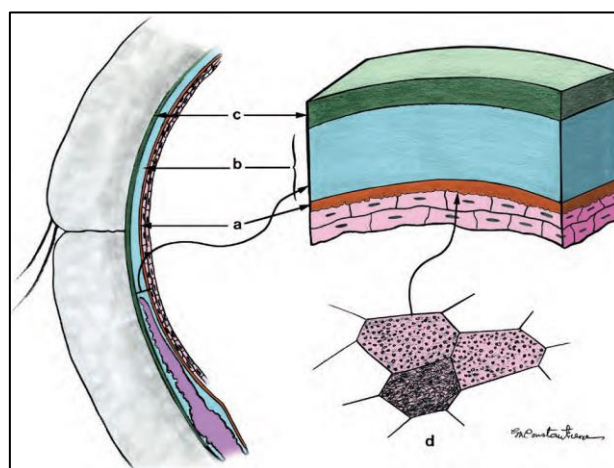


Figura 4. Estructura de la pel·lícula lacrimal, formada per la capa mucoproteica (a), la capa aquosa (b) i la capa lipídica (c). En contacte amb la capa més profunda podem observar cèl·lules de la superfície de la còrnia (d). (Courtesy of G. Constantinescu. Giuliano, 2013)

2. Sistema lacrimal

La llàgrima és un líquid produït per diferents glàndules que està íntimament relacionada amb l'epiteli corneal i és imprescindible per a la viabilitat de la còrnia. La seva funció és lubricar la còrnia i conjuntiva, mantenir una superfície llisa per la refracció de la llum, nodrir i transportar metabòlits, aprovisionar un medi per la transferència d'oxigen atmosfèric, proporcionar cèl·lules inflamatòries, i protegir les superfícies oculars de cossos estranys i defensar la superfície de patògens a partir de substàncies antibacterianes específiques o no específiques (Davidson & Kuonen, 2004; Slatter, 2004; Giuliano, 2013).

Aquesta pel·lícula té un espessor de gairebé 7 μm , tot i que en estudis més recents suggereixen espessors majors. La llàgrima està composta per tres capes (Fig. 5): la capa lipídica més externa, la capa aquosa i la capa interna mucoproteica.

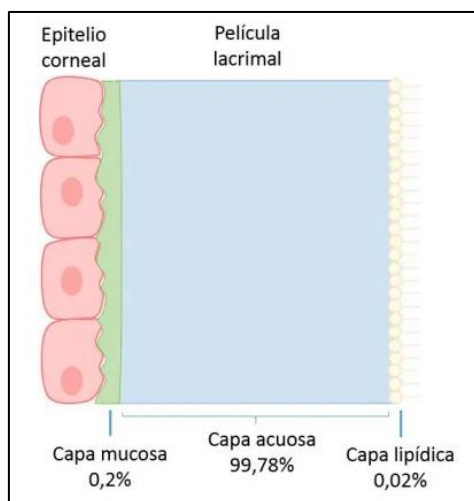


Figura 5. Capes de la pel·lícula lacrimal: capa mucoproteica, capa aquosa i capa lipídica. (Imatge de Farmacia el Almendral)

El sistema lacrimal engloba tant les glàndules que produeixen la llàgrima (sistema secretor) com les vies de drenatge cap a la cavitat nasal (sistema excretor).

El sistema excretor està format pels punts lacrimals superior i inferior, els canalicles, el sac lacrimal, el conducte nasolacrimal i el punts nasal (Fig. 6). Els punts lacrimals es troben sobre la conjuntiva palpebral, a prop del límit nasal de les glàndules de Meibomi. Els canals lacrimals arriben fins el sac lacrimal, que varia de mida segons l'animal, i es localitza dins la fosa lacrimal de l'os. Des del sac lacrimal, el conducte nasolacrimal avança sobre la superfície medial del maxil·lar fins a la cavitat nasal. La seva obertura en la cavitat nasal, en gossos, és ventrolateral al marge unit del plec alar (Slatter, 2004).

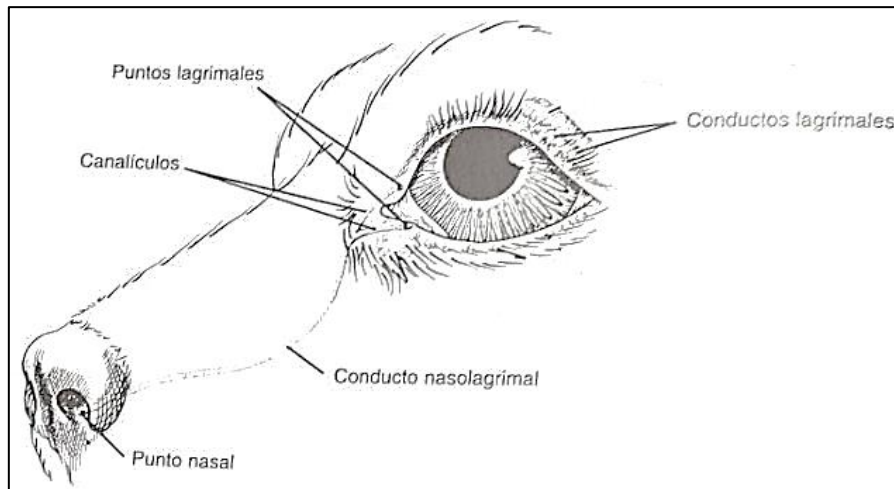


Figura 6. Estructures del sistema lacrimal excretor (Slatter, 2004)

El sistema secretor és l'encarregat de la producció de la llàgrima. Està compost per les glàndules lacrimals accessòries (glàndula de Meibomi, de Moll i de Zeiss), per la glàndula lacrimal principal i la glàndula lacrimal de la membrana nictitant, i per les cèl·lules caliciformes del fòrnix. (Fig. 7)

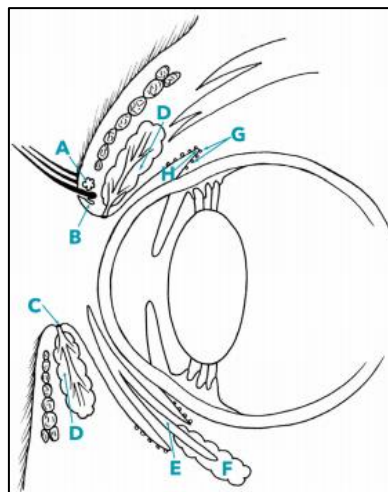


Figura 7. Anatomia de l'ull: Glàndula de Moll (A), glàndula de Zeiss (B), orifici de la glàndula de Meibomi (C), glàndula de Meibomi (D), cartílag de la membrana nictitant (E), glàndula de la membrana nictitant (F), cèl·lules caliciformes (G) i conjuntiva del fòrnix (H). (White & Belknap, 2015)

2.1. Glàndules accessòries

Les glàndules de Meibomi, de Zeiss i de Moll s'anomenen glàndules lacrimals accessòries. Es localitzen a nivell del marge palpebral i són les encarregades, principalment les glàndules de Meibomi (Fig. 8), de produir el component lipídic de la llàgrima. Aquest material oliós limita l'evaporació de la llàgrima i li dóna estabilitat. Gràcies a la unió de la pel·lícula lipídica a la còrnia en la zona dels marges palpebrals, impedeix el desbordament mitjançant la seva elevada tensió superficial (Slatter, 2004).



Figura 8. Glàndules de Meibomi amb secreció lipídica al marge palpebral de gos (Slatter, 2004)

Les glàndules de Meibomi són glàndules sebàcies modificades de secreció holocrina. Es disposen linealment en el teixit connectiu dens (placa tarsal) del marge palpebral formant agregats lineals visibles a través de la conjuntiva palpebral (Giuliano, 2013; Pollock, 1979). En el cas del gos, aquestes glàndules es troben molt desenvolupades i es calcula que poden tenir entre 20-40 glàndules a cada parpella. Les glàndules de Zeiss (glàndules sebàcies) i les glàndules de Moll (glàndula sudorípara) es troben en els fol·licles de les pestanyes.

2.1.1. Control de la secreció

Les glàndules de Meibomi tenen innervació autonòmica. S'han identificat fibres nervioses envoltant els alvèols glandulars (Davidson & Kuonen, 2004) i la presència de diferents neuropèptids com el pèptid relacionat amb el gen de la calcitonina, substància P, neuropèptid Y (NYP) i pèptid intestinal vasoactiu (VIP) en glàndules humanes i de conill porcí (Davidson & Kuonen, 2004; Seifert & Spitznas, 1996). Tot i això, no hi ha evidències directes de que existeixi un control simpàtic o parasimpàtic de la secreció (Driver & Lemp, 1996).

El nivell d'hormones en sang pot influir en la secreció d'aquestes glàndules. Els andrògens (ex. la testosterona) estimulen la seva producció, mentre que els antiandrògens (ex. l'acetat de ciproterona i l'acetat de clormadinona) i els estrògens la disminueixen (Driver & Lemp, 1996).

2.2. Glàndula lacrimal principal i de la membrana nictitant

La glàndula lacrimal principal i la glàndula de la membrana nictitant (Fig. 9) tenen una estructura tubuloacinar, són histològicament similars i produeixen la fracció intermèdia o aquosa de la llàgrima que alliberen en el fòrnix conjuntival. Els conductes de la glàndula principal tenen la seva obertura en el fòrnix dorsaolateral, mentre que els múltiples conductes de la glàndula nictitant alliberen la porció aquosa a la cara interna de la membrana nictitant directament sobre la superfície corneal (Giuliano, 2013).

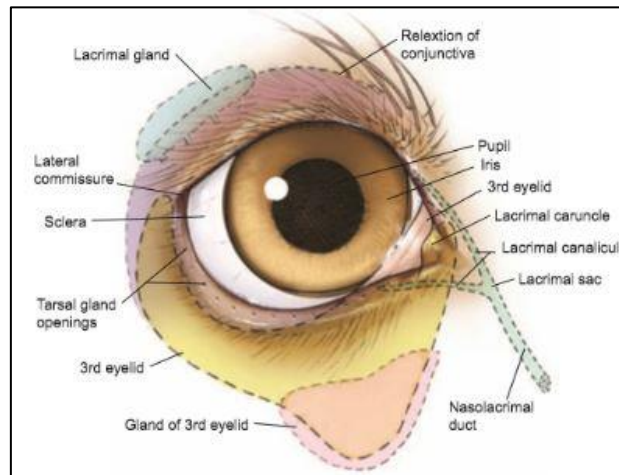


Figura 9. Localització anatòmica de la glàndula lacrimal principal (Lacrimal gland) i de la glàndula de la membrana nictitant (Gland of 3rd eyelid). (McCracken et al., 2008)

La fracció aquosa de la llàgrima és la més abundant i està composta principalment per aigua (98.2%) i substàncies sòlides (1.8%). Una de les seves funcions principals és la defensa de la superfície ocular ja que conté lactoferrina, lisoenzims, immunoglobulina A secretora (sIgA), immunoglobulina G (IgG), immunoglobulina M (IgM), albúmina, transferrina, ceruloplasmina, prealbúmina específica de la llàgrima i glicoproteïnes. La còrnia és una estructura avascular i rep els nutrients necessaris a través d'aquesta capa aquosa que li proporciona sals, glucosa, oxigen i proteïnes. També, s'han observat nivells detectables d'aminoàcids, bicarbonat, calci, urea i magnesi (Davidson & Kuonen, 2004; Giuliano, 2013).

2.2.1. Control de la secreció

La glàndula lacrimal principal està controlada pel sistema nerviós simpàtic, el parasimpàtic, innervació sensorial (branca oftàlmica del nervi trigemin) (Fig. 10) així com per diferents hormones i neuropèptids. La majoria de la innervació funcional i estructural és parasimpàtica, per tant la secreció és regula mitjançant l'alliberació d'acetilcolina i pèptid intestinal vasoactiu (VIP) encara que també s'ha observat sota la presència d'antagonistes colinèrgics i adrenèrgics (Williams et al., 1994). Aquests neurotransmissors activen els receptors muscarínics i els receptors VIP localitzats en la

membrana basal de les cèl·lules lacrimals. La regulació simpàtica allibera norepinefrina que s'uneix a receptors alfa i beta adrenèrgics i receptors de neuropèptid Y. En el cas del gos, el gat, els primats (també home) i el conill porcí, la innervació adrenèrgica es troba al voltant dels vasos sanguinis i dels àcins (Williams et al., 1994). Els nervis sensorials alliberen substància P i pèptid relacionat amb el gen de la calcitonina (Davidson & Kuonen, 2004; Williams et al., 1994).

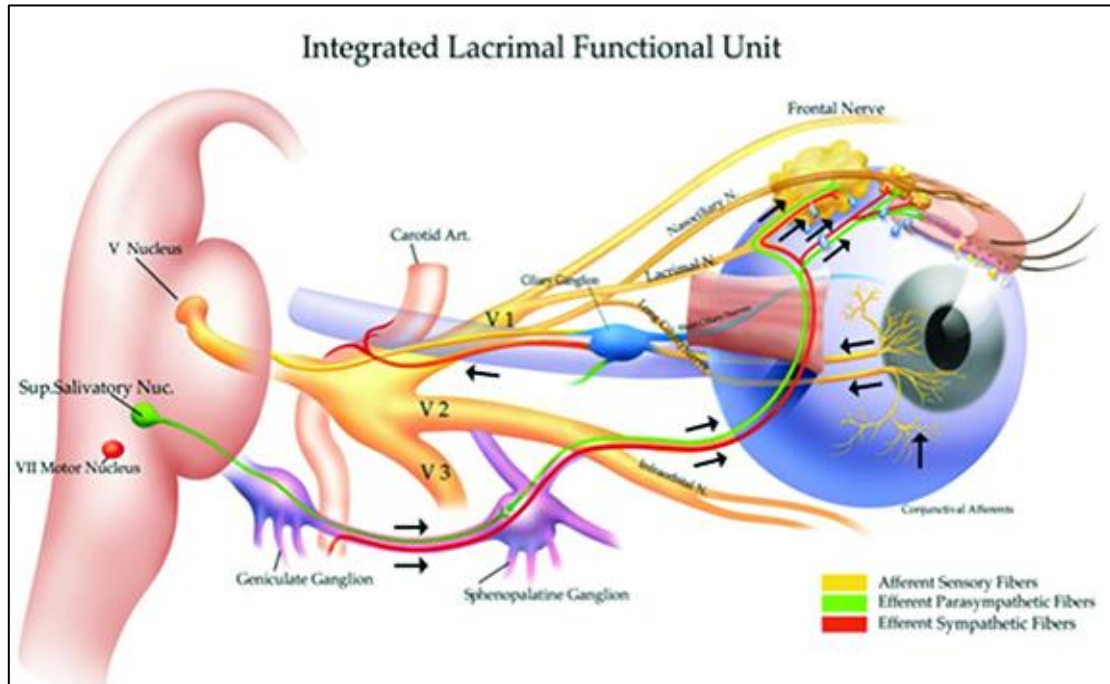


Figura 10. Representació de la innervació per part del nervi trigemí de la glàndula lacrimal (Pflugfelder et al., 2004).

No totes les cèl·lules acinars estan innervades de forma individual i la densitat de sinapsis varia entre espècies (rata 15% i ratolí 100%). Les cèl·lules poden respondre a l'estimulació de les cèl·lules contigües gràcies a unions intercel·lulars GAP.

Els nivells hormonals d'andrògens i estrògens també regulen la secreció aquosa. La manca d'andrògens provoca canvis degeneratius reversibles en el teixit lacrimal, una disminució del volum total de llàgrima i una disminució en el contingut de proteïnes. L'efecte dels estrògens sobre la glàndula lacrimal és controvertit. Alguns estudis relacionen la deficiència d'estrògens amb el desenvolupament de queratoconjuntivitis seca (KCS) i degeneració de la glàndula lacrimal, mentre que altres estudis no han demostrat que no hi hagi alteració en el teixit glandular ni en la composició de la pel·lícula lacrimal (Davidson & Kuonen, 2004).

2.3. Cèl·lules caliciformes

Les cèl·lules caliciformes del fòrnix són cèl·lules secretores apocrines. Es troben en major densitat en el fòrnix conjuntival i són la principal font de mucina. Les cèl·lules madures contenen vesícules de glicoproteïnes que es fusionen amb la membrana cel·lular. Un cop la secreció es alliberada a la superfície conjuntival la cèl·lula perd la seva connexió amb la membrana epitelial i es descamada (Giuliano, 2013).

La funció de la capa mucoproteica de la llàgrima és adherir la llàgrima a la superfície ocular, lubricar i protegir la còrnia, i prevenir la dessecació. Les molècules mucoprotèiques són bipolars amb un extrem lipofílic que s'associa amb l'epiteli corneal, i l'altre hidrofílic en contacte amb la capa aquosa de la llàgrima (Slatter, 2004).

2.3.1. Control de la secreció

Les cèl·lules caliciformes del fòrnix són estimulades per la histamina, antígens, immunocomplexos o per mecanismes d'acció com el parpelleig. També s'ha descrit un control nerviós directe i indirecte de la producció. La conjuntiva que envoltant aquestes cèl·lules està innervada per branques sensibles de nervis simpàtics i parasimpàtics. D'aquesta forma, els estímuls de la còrnia i la conjuntiva indirectament poden induir la secreció de mucus de les cèl·lules caliciformes a través de la difusió dels neuropèptids. S'ha observat que la secreció pot ser regulada directament per receptors muscarínics i alfa-adrenèrgics (Davidson & Kuonen, 2004).

3. Dèficits en la producció de llàgrima

La producció normal en el gos fluctua durant el dia amb acrofase predominantment nocturna (Giannetto et al., 2009) i disminueix amb l'edat (Giuliano, 2013; Hartley et al., 2006). Qualsevol anormalitat en la quantitat o qualitat de qualsevol dels components de la llàgrima (lípid, aigua o moc) altera la dinàmica del fluid i compromet la seva funció (Bron et al., 2009; Foulks, 2007; Giuliano, 2013; Perry, 2008).

Des del moment que disminueix la llàgrima es deshidrata l'epiteli conjuntival i corneal, seguit d'hipòxia de l'epiteli i estroma subepitelial (Johnson & Murphy, 2004). La falta de lubricació irrita la superfície ocular per fricció de les parpelles i la membrana nictitant, i s'acumulen metabòlits tissulars potencialment tòxics. Els microorganismes poden colonitzar més fàcilment aquests ulls i augmenta la incidència d'infeccions de la superfície ocular (Petersen- Jones, 1997).

Una deficiència en la capa aquosa i més abundant de la llàgrima resulta en una queratoconjuntivitis seca (KCS). En canvi, quan s'alteren la capa lipídica o mucoproteica estarem davant d'una deficiència qualitativa.

3.1. Proves per detectar alteracions en la llàgrima

L'objectiu de les diferents proves és detectar canvis en les capes de la llàgrima.

El **Tear Break Up Time Test** (TBUT) és un test utilitzat per diagnosticar alteracions qualitatives i que accelerin l'evaporació de la llàgrima. Consisteix en la col·locació d'una gota de fluoresceïna (Fig. 11) a l'ull i, mantenint les parpelles obertes digitalment, observar amb una làmpada de fenedura portàtil la dispersió del tint. El temps de "trencament de la pel·lícula lacrimal" compren des de la col·locació de la fluoresceïna fins l'aparició de fosques sense colorant, és a dir la seva dissipació (Giuliano, 2013). Es considera que no hi ha patologia quan aquest temps és superior a 15 segons (Flores et al., 2009).

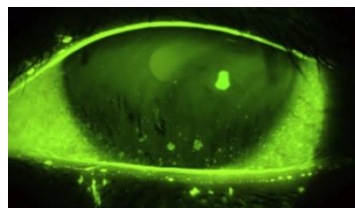


Figura 11. Prova TBUT (Kojima et al., 2020)

El **Test de Schirmer** (STT), en el qual es basa aquest estudi, és el mètode utilitzat per avaluar la porció aquosa de la llàgrima i diagnosticar possibles deficiències quantitatives. Existeixen dos tipus de tests, el STT1 mesura tant la producció basal com la reflexa, en canvi el STT2 únicament ens permet avaluar la producció basal degut a l'aplicació prèvia

d'anestèsic tòpic (Broadwater et al., 2010; Verboven et al., 2014). Cal tenir present, que el volum residual de llàgrima pot variar els valors.

La prova consisteix en la col·locació d'una tira de paper de filtre en el sac conjuntival inferior (Fig. 12) durant un minut i es mesura la longitud (en mm/min) del paper humit (Rosolen et al., 2009). El test s'ha de fer a l'inici de l'examen oftalmològic per tal de minimitzar la producció reflexa que provoca la manipulació o l'aplicació d'un col·liri tòpic.



Figura 12. Test de Schirmer en gos de raça Labrador (Hospital Veterinari Vet24)

El STT va ser descrit per primera vegada per Schirmer el 1903 i adaptat al gos el 1962 (Roberts & Erickson, 1962). Tot i les crítiques per possibles inconsistències i la baixa repetibilitat de la prova, el STT segueix sent a dia d'avui, en oftalmologia veterinària, el mètode standard per quantificar (Hawkins & Murphy, 1986) i determinar la influència de diferents factors en la producció de la fracció aquosa (Hartley et al., 2006; McLaughlin et al., 1988; Saito & Kotani, 2001).

Els valors normals en gos per a STT1 varien de 18.64 ± 4.47 mm/min a 23.90 ± 5.12 mm/min, en canvi els valors per a STT2 presenten un rang de variació molt més ampli que compren de 3.6 ± 2.8 mm/min a 13.95 ± 4.40 mm/min (Broadwater et al., 2010). Valors inferiors a 5 mm/min es consideren KCS, mentre que valors entre 5 i 10 són sospitosos de KCS i cal relacionar el resultat amb els signes clínics.

Taula 1. Valors normals de Schirmer Tear Test 1 (STT1) i Schirmer Tear Test 2 (STT2) en l'espècie canina.

	RANG NORMAL (MM/MIN)	
	Mínim	Màxim
STT1	18.64 ± 4.47	23.90 ± 5.12
STT2	3.6 ± 2.8	13.95 ± 4.40

3.2. Alteracions quantitatives de la producció de llàgrima

La disminució de la producció de llàgrima pot ser resultat d'una disfunció de les diferents glàndules o de la interrupció de la seva innervació (Reinstein, 2016). Existeixen diverses causes (Taula 2), úniques o combinades, que alteren la producció de la glàndula lacrimal principal i la glàndula de la membrana nictitant, sent la dacrioadenitis immunomediada (inflamació de la glàndula lacrimal) i la conseqüent dacrioadenopatia és la causa més comú de KCS en el gos.

Taula 2. Causes d'alteració en la producció de llàgrima de forma qualitativa

CAUSES D'ALTERACIÓ QUALITATIVA DE LA LLÀGRIMA	
Autoimmune	Adenitis autoimmunitària del teixit glandular
Neurogènica	Denervació de les glàndules productores de la llàgrima a causa de traumatismes, infeccions, neoplàsies i intervencions quirúrgiques
Endocrina	Diabetis mellitus Addison
Congènita	Hipoplàsia de la glàndula lacrimal Retard en el desenvolupament funcional de les glàndules
Infeciosa	Brom caní (Distemper caní) Conjuntivitis bacteriana (clamídia) Leishmània
Traumàtica	Proptosis Traumatismes
Iatrogènica	Extirpació de la glàndula lacrimal accessòria Administració de certs fàrmacs
Farmacològica	Sulfamides, atropina i substàncies atropíniques, anestèsia local i general.

4. Anestèsia general

L'anestèsia general té com a objectiu la depressió reversible del SNC per tal de poder manipular un animal, dur a terme procediments diagnòstics que requereixen la immobilització del pacient o realitzar actes quirúrgics. La inconsciència que es produeix va acompanyada d'una amnèsia, pèrdua de la resposta a estímuls, depressió dels reflexes protectors i la relaxació muscular.

No existeix un únic protocol anestèsic, sinó que varia en funció de les característiques del pacient, dels fàrmacs i del procediment a realitzar. És important conèixer els possibles efectes secundaris i no desitjats dels fàrmacs que s'utilitzen (sedants, analgèsics, anestèsics injectables i inhalatòris) per seleccionar el protocol anestèsic més eficaç i segur en cada cas.

L'anestèsia general consta de les següents fases:

- Premedicació o pre-anestèsia: Té com objectiu reduir notablement la necessitat posterior d'anestèsics injectables i inhalatoris. Els diferents fàrmacs tenen cert efecte ansiolític, redueixen la hiperactivitat facilitant el maneig, aporten una analgèsia preventiva, milloren el post-operatori i disminueixen el risc de salivació, mucositat, regurgitació i vòmit.
- Inducció: S'aconsegueix la immobilització, relaxació i inconsciència de l'animal i així permetre la seva intervenció o manipulació. Representa un dels moments de major inestabilitat cardiovascular i respiratòria.
- Manteniment: És la fase més llarga i a on es manté l'animal anestesiats durant l'acte quirúrgic o el període de manipulació.
- Recuperació: S'inicia quan es suspèn d'administració d'agents anestèsics. Progressivament l'animal recupera el nivell de consciència, estabilitat cardiopulmonar i consciència.

4.1. Sedants

Les *fenotiazines*, les *benzodiazepines* i els *agonistes alfa2-adrenèrgics* són sedants eficaços en gos i gat. Les *fenotiazines* presenten una gran afinitat pels receptors adrenèrgics alfa1 i actuen com a agonistes (Faunt et al., 2010; Grimm et al., 2013). El principal fàrmac utilitzat en la medicina veterinària és la acepromazina, utilitzat moltes vegades com a preanestèsic en combinació amb opioides (Grimm et al., 2013).

L'administració preoperatoria de *agonistes alfa2-adrenèrgics* atenua la resposta de l'estrès relacionada amb el traumatisme quirúrgic (Grimm et al., 2013) ja que produeixen sedació, analgèsia i relaxació muscular dosis dependent. Tenen l'avantatge que aquests efectes es poden revertir amb l'administració d'antagonistes selectius (Faunt et al., 2010; Grimm et al., 2013). Els receptors alfa2 (tipus A, B i C) es localitzen en teixits de tot el cos i la noradrenalina es el seu lligand endògen. Els receptors es troben de forma pre-sinàptica i post-sinàptica (Faunt et al., 2010; Grimm et al., 2013) en els teixits neuronals

i no neuronals, i en un pla extrasinàptic en l'endoteli vascular i en plaquetes (Grimm et al., 2013).

Els agonistes alfa2-adrenèrgics més utilitzats en medicina veterinària són la xilacina, la medetomidina i la dexmedetomidina (Grimm et al., 2013).

Les *benzodiazepines* modulen la neurotransmissió reduint l'excitabilitat neuronal (Grimm et al., 2013). Aquests fàrmacs afavoreixen la unió entre l'àcid gamma-aminobutíric (GABA) i el receptor GABA_A, i com a conseqüència augmenta la conductivitat del clorur i hiperpolaritzen la membrana cel·lular (Grimm et al., 2013).

Els agonistes de benzodiazepines que més s'utilitzen en medicina veterinària són el diazepam i midazolam, i s'utilitzen com a sedants, relaxants musculars i anticonvulsius (Faunt et al., 2010; Grimm et al., 2013).

4.2. Anestèsics injectables

Els anestèsics injectables com el propofol, agent inductor més utilitzat en medicina veterinària, actuen com a inductors d'un estat inconscient o hipnòtic. Es poden administrar en injeccions repetides o en infusió contínua per a mantenir la depressió mental necessària per l'anestèsia (Faunt et al., 2010; Grimm et al., 2013). Per tal d'obtenir el millor efecte anestèsic d'aquests fàrmacs és important i imprescindible una correcta premedicació (Faunt et al., 2010).

4.3. Anestèsics inhalatoris

Aquest tipus de fàrmacs requereixen un aparell d'anestèsia per poder ser administrats via pulmonar (Grimm et al., 2013). Són àmpliament utilitzats en la medicina veterinària gràcies a les seves característiques farmacocinètiques que permeten un ajust predictable i ràpid del pla anestèsic.

No es coneix amb exactitud el seu mecanisme d'acció, però es creu que actuen incrementant l'acció del neurotransmissor inhibitori GABA. El GABA inhibeix la transmissió nerviosa i l'arribada d'informació dolorosa.

Els agents inhalatòris com l'isoflurà, el sevoflurà i el desflurà són els fàrmacs d'elecció pel manteniment de l'anestèsia, ja que tenen una recuperació ràpida i predictable (Grimm et al., 2013).

4.4. Analgèsics

En procediments quirúrgics és important una analgèsia abans d'exposar als pacients als estímuls dolorosos. Existeixen tres classes principals d'analgèsics, els opioides, antiinflamatoris no esteroidals (AINEs) i anestèsics locals (Grimm et al., 2013). Els opioides en combinació amb altres fàrmacs són els més utilitzats per realitzar una correcta premedicació. En canvi, els AINEs són comunament utilitzats per tractar tant el dolor agut com crònic, i s'explicaran detalladament en l'apartat posterior.

Els *opioides* exerceixen els seus efectes a l'interactuar amb receptors d'opioide específics i assemblar-se a les molècules naturals anomenades pèptids opioides endògens (Grimm et al., 2013). Hi ha tres tipus de receptors d'opioides, el receptor μ (mu), δ (delta) i κ (kappa) (Clarke et al., 2001; Grimm et al., 2013), amb diferents subtipus per cada receptor. El receptor que intervé en la major part dels efectes analgèsics de rellevància clínica és el receptor μ (Grimm et al., 2013), del qual el subtipus μ_1 és el responsable de produir analgèsia (Clarke et al., 2001). Amb el temps s'ha caracteritzat un quart receptor anomenat nociceptina, que no intervé en l'analgèsia per la via típica dels opioides sinó que produeix efectes antiopioides (Clarke et al., 2001; Grimm et al., 2013).

5. AINEs

Els antiinflamatoris no esteroïdals són dels fàrmacs més utilitzats per la seva activitat analgèsica, antiinflamatòria i antipirètica. Actualment hi ha una gran varietat de fàrmacs tant per a tractar el dolor agut com crònic.

Els efectes dels AINEs són deguts principalment a la seva capacitat per inhibir la producció de prostaglandines (PG) i leucotriens (LT) a partir de la inhibició dels enzims ciclooxigenasa (COX) i 5-lipooxigenasa (5-LOX). La majoria dels AINEs registrats per a gossos tenen la seva acció en els enzims COX, encara que podem trobar alguna molècula amb efectes duals (Cortadellas, 2013; Curry et al., 2005; Lascelles et al., 2009).

S'han identificat dos formes de l'enzim COX, COX-1 i COX-2, com a responsables de la producció de PG (Cortadellas, 2013; Kukanich et al., 2012). Inicialment es va identificar la COX-1 com una isoforma constitutiva, mentre que la COX-2 com a una isoforma inductiva, però en estudis posteriors s'ha demostrat que les dues isoformes són constitutives i inductives (Kukanich et al., 2012; Lascelles et al., 2009; Wooten et al., 2008). Posteriorment s'ha identificat una tercera isoforma (COX-3), en el còrtex cerebral caní, encara que actualment es creu que és una variant de la COX-1 (Cortadellas, 2013; Kukanich et al., 2012).

La COX-1 és l'encarregada de produir diferents eicosanoides, entre els quals es troben la prostaglandina E_2 i el tromboxà A_2 (Kukanich et al., 2012; Simmons et al., 2004). La PGE_2 intervé en nombroses respostes fisiològiques com la vasodilatació, sensibilització de nociceptors i efectes en el tracte gastrointestinal. El tromboxà A_2 , en canvi, s'associa principalment a les plaquetes donant lloc a l'agregació plaquetària i vasoconstricció. La COX-1 s'expressa també a l'escorça cerebral, per això la seva inhibició aporta efectes analgèsics i antipirètics (Kukanich et al., 2012).

La COX-2 també produeix diferents eicosanoides, com la PGE_2 , prostaciclina (PGI_2) i 15-epi-lipoxina A_4 (Kukanich et al., 2012; Simmons et al., 2004). La PGE_2 produïda per la COX-2 té els mateixos efectes fisiològics que la produïda per la COX-1. La PGI_2 produeix la inhibició de l'agregació plaquetària i vasodilatació, obtenint un efecte antagònic al tromboxà A_2 . Aquesta COX-2, també s'ha identificat en teixits inflamatoris i en el tracte gastrointestinal (Kukanich et al., 2012; Simmons et al., 2004). Tant la PGE_2 com la PGI_2 alteren la fisiologia renal augmentant l'excreció de sodi i inhibint la seva absorció, i alterant el transport de clorur (Simmons et al., 2004). Ambdues estimulen l'alliberació de renina al flux sanguini renal (Simmons et al., 2004). La COX-2 constitutiva s'expressa a la medulla espinal, contribuint a la propagació d'estímuls nociceptius, degut això la seva inhibició aporta efectes analgèsics a nivell central (Kukanich et al., 2012).

Les principals reaccions adverses associades als AINEs són en el tracte gastrointestinal deguts a la inhibició de mediadors de PGE_2 (Curry et al., 2005). Si s'administren de forma crònica poden causar nefropaties, ja que el manteniment del flux sanguini renal davant d'un augment en la pressió arterial es realitza a través de l'efecte vasodilatador de la

prostaglandina (Curry et al., 2005; Streppa et al., 2002). En alguns casos s'ha observat toxicitat hepàtica dosis-dependent o no (Kukanich et al., 2012), i alteracions oftalmològiques com la KSC (Hampshire et al., 2004).

Els AINEs més utilitzats en veterinària són l'àcid acetilsalicílic (aspirina), etodolac, carprofè, ketoprofen, meloxicam, deracoxib i tepoxalin (Curry et al., 2005).

6. Alteracions farmacològiques de la producció de llàgrima

S'han realitzat diferents estudis i s'han descrit fàrmacs que, per diferents mecanismes d'acció, afecten la producció de llàgrima de forma transitòria o permanent. Aquest efecte sobre la funció de les glàndules pot aparèixer després d'un tractament tòpic o sistèmic i pot estar condicionat a la llargada del tractament. Alguns d'aquests fàrmacs són bloquejants beta-adrenèrgics, antihistamínics, anticolinèrgics, sedants, antidepressius i analgèsics.

L'administració d'antibiòtics sistèmics com les sulfonamides (Giuliano, 2013) poden alterar la producció aquosa de forma irreversible. En canvi, la atropina tòpica o sistèmica, l'anestèsia general i els opioides disminueixen la producció de la glàndula lacrimal i de la membrana nictitant de forma transitòria (Dodam et al., 1998; Sanchez et al., 2006).

Alguns AINEs com acetaminofèn (paracetamol) (Megwas & Izuawuba, 2008), etodolac (Hampshire et al., 2004; Klauss et al., 2007), carprofè, deracoxib, tapoxilin i meloxicam (Hampshire et al., 2004) tenen un efecte inhibitori de la producció de llàgrima en animals sans.

Els agents anestèsics i pre-anestèsics causen una reducció transitòria de la producció de llàgrima (Ghaffari et al., 2010). Els opioides s'utilitzen com a premedicació en molts protocols anestèsics canins (Mouney et al., 2011; Volk et al., 2018). S'ha reportat que aquests fàrmacs i les diferents combinacions amb agents sedants causen KCS transitòria (Mouney et al., 2011). Sánchez et al. va demostrar que l'administració intravenosa de medetomidina o medetomidina combinada amb butorfanol disminueix de forma significativa la producció de llàgrima després de 15 minuts de la sedació, i en la majoria de gossos els valors tornen a la normalitat 15 minuts després de revertir els efectes amb atipamazol (Sanchez et al., 2006). En un altre estudi que compara diferents sedants i opioides demostra que la combinació de xilacina i butorfanol és la que té el màxim efecte sobre la producció en el gos (Dodam et al., 1998).

Els gasos anestèsics com isoflurà i desflurà també redueixen la producció de llàgrima independentment de la duració i tipus d'anestèsia (Komnenou et al., 2013). Diferents estudis suggereixen que existeix una correlació negativa entre la producció de llàgrima intra-operatòria i l'anestèsia general en gossos (Shepard et al., 2011). La duració de l'anestèsia no està relacionada amb la disminució de la producció de llàgrima, és per això que en cas d'observar una major disminució en intervencions més llargues ens porta a pensar que és degut a la utilització o incorporació d'altres fàrmacs (Shepard et al., 2011).

7. Objectius del treball

L'objectiu d'aquest estudi és determinar els efectes en la producció de llàgrima derivats de l'anestèsia general en gossos. El protocol anestèsic utilitzat ha estat: premedicació amb dexmedetomidina-metadona, propofol com agent inductor, i manteniment amb isoflurà o sevoflurà. S'ha mesurat la quantitat de llàgrima amb STT1 abans i després de la premedicació i al finalitzar l'anestèsia general.

Degut a les limitacions i canvis derivats del COVID-19, no s'ha pogut realitzar l'estudi experimental sobre els antiinflamatoris no esteroïdals (AINEs). En aquest cas, amb l'objectiu d'agrupar la informació disponible, s'ha realitzat una revisió bibliogràfica dels efectes de l'administració sistèmica d'AINEs en gossos i la producció de llàgrima.

8. Material i mètodes

8.1. Mostra

En aquest estudi s'han seleccionat, durant un període de 4 mesos, gossos sotmesos a intervencions quirúrgiques o proves diagnòstiques que requereixen anestèsia general. S'han inclòs un total de 51 gossos (9 femelles, 20 femelles esterilitzades, 10 mascles i 12 mascles castrats), entre 1 i 14 anys d'edat, i s'han exclòs 5 animals amb patologies o alteracions de la superfície ocular o sotmesos a una intervenció oftalmològica. Les dades han estat recollides pel personal veterinari de l'Hospital Veterinari 24h (Lleida), de V3 Equip Veterinari (Lleida), del Centre Veterinari del Pla (Mollerussa) i de la Unitat Quirúrgica Docent (Torrelameu).

8.2. Test de Schirmer

S'ha protocol·litzat al màxim la presa de mostres per evitar les possibles alteracions derivades de la intervenció de diferents veterinaris. La fracció aquosa de la llàgrima s'ha mesurat posant una tira de STT tires estèrils estàndards Eicemeyer® SCHIRMER (Fig. 13) entre la parpella inferior lateral i la còrnia de cada ull, evitant la interferència de la membrana nictitant. La lectura s'ha fet immediatament després de retirar les tires al cap d'un minut establint un valor de mm/min. S'han obtingut tres lectures diferents, una mesura inicial abans de premedicar al pacient, una segona després de 10 minuts de la premedicació, i una tercera al finalitzar l'anestèsia general.

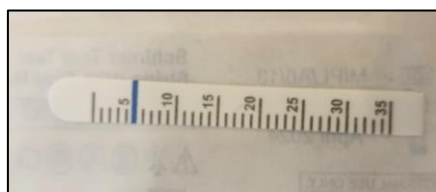


Figura 13. Tira estèril estàndard Eicemeyer® SCHIRMER Tear Test Strips with blue mark

8.3. Fàrmacs utilitzats en el protocol anestèsic

Tots els casos de l'estudi s'han premedicat amb una combinació de dexmedetomidina (dosis de 1-5 µg/kg) i metadona (dosis 0,3-0,4 mg/kg) per via intramuscular (Taula 3). La *dexmedetomidina* és un agonista alfa2-adrenèrgic que proporciona sedació, analgèsia i relaxació muscular, i disminueix les concentracions perioperatòries de noradrenalina, adrenalina i cortisol. Al ser un fàrmac selectiu als receptors alfa 2-adrenergics té menys efectes secundaris.

La *metadona* és un opioide agonista µ sintètic amb propietats farmacològiques similars a la morfina, però amb una afinitat addicional pels receptors de NMDA. Té un efecte analgèsic potent i de llarga duració amb absència de metabòlits actius coneguts.

Com agent inductor s'ha utilitzat el propofol per via intravenosa (dosis de 1-4 mg/kg) (Taula 3). El *propofol* és un compost derivat fenòlic de naturalesa lipofílica d'acció ràpida i curta gràcies a la ràpida redistribució de l'encèfal a altres teixits i la seva eficient eliminació des del plasma.

El manteniment del pla anestèsic s'ha realitzat amb isoflurà o sevoflurà, depenent del centre veterinari i els seus aparells anestèsics.

L'isoflurà i el sevoflurà són anestèsics inhalatòris no inflamables de ràpida inducció i recuperació degut a la seva baixa solubilitat. L'isoflurà provoca un descens de la pressió sanguínia que es recupera amb l'estimulació quirúrgica, mentre que el sevoflurà necessita concentracions més altes per mantenir el pla anestèsic ja que és menys potent.

La utilització del sevoflurà com a agent anestèsic és menor a la del isoflurà degut al seu cost més elevat, tot i que és un fàrmac d'elecció a l'hora de realitzar una anestèsia general a pacients geriàtrics i animals exòtics.

Taula 3. Dosis de fàrmacs utilitzades en les diferents fases de l'anestèsia

	Fàrmac	Dosis
Premedicació	Dexmedetomidina	1-5 µg/kg
	Metadona	0,3-0,4 mg/kg
Inducció	Propofol	1-4 mg/kg
Manteniment	Isoflurà	1,5-2,5%
	Sevoflurà	1,5-2,5%

8.4. AINEs

Per tal de determinar els efectes que causen els AINEs en la producció de llàgrima s'ha realitzat una recerca bibliogràfica per a recollir informació rellevant publicada sobre aquests efectes.

S'ha acotat la recerca als estudis més recents publicats a partir de l'any 2000, i s'ha complementat en algun cas amb publicacions anteriors degut a la falta de documentació actualitzada.

La recerca inicial ha estat més general i en pàgines webs com Google Scholar, seguida d'una recerca més concreta i específica en pàgines webs relacionades amb la medicina veterinària com són PubMed, Web of Science i Sciencedirect.

8.5. Anàlisi estadístic

Les dades recollides en aquest estudi han estat analitzades utilitzant una anàlisi de variància amb el programa estadístic JMP Trial 15. Els resultats de STT1, expressats en mm/min, s'han definit com a variable dependent de model. Els efectes a estudiar que s'han incorporat en el model són el tractament (abans de la premedicació, post-premedicació, finalització d'anestèsia i manteniment utilitzat), el sexe (mascle, femella, mascle castrat i femella esterilitzada), l'edat, el pes, l'efecte ull (dret i esquerre) i l'animal (com a efecte aleatori). La distribució de l'efecte sexe i ull s'ha estudiat amb una prova-t, mentre que per l'efecte tractament s'ha utilitzat un test de Tukey.

Els resultats es consideren estadísticament significatius si presenten una $p < 0,05$, amb un nivell de confiança de 95%.

9. Resultats

El valor mitjà de STT1 inicials (abans de la premedicació) és de $20,6 \pm 5,4$ mm/min per l'ull dret (UD) i $20,7 \pm 4,1$ mm/min per l'ull esquerre (UE). Les mesures obtingudes després de la premedicació mostren uns valors mitjans de $12,8 \pm 7,2$ mm/min en UD i $12,6 \pm 7,1$ mm/min en UE. Finalment les dades recollides al finalitzar l'anestèsia general mostren un valor mitjà de STT1 de $5,6 \pm 6,4$ mm/min en UD i $5,8 \pm 6,8$ mm/min en UE. A partir d'aquests resultats es realitza l'estudi estadístic, tenint com a variable dependent els valors de STT1 i com a variables independents aquelles de les quals es vol valorar els efectes.

En els resultats obtinguts en l'anàlisi de variància, es pot observar que no apareixen diferències estadísticament significatives pel que fa al sexe ($p = 0,6322$), efecte ull ($p = 0,9604$), pes ($p = 0,1099$) i edat ($0,8878$) (Taula 4), és a dir, no hi ha evidències estadístiques de que aquests paràmetres tinguin efecte sobre la producció de llàgrima pel que fa tan als valors inicials. En canvi, sí que s'observa una diferència estadísticament significativa pel tractament utilitzat ($p < 0,0001$) (Taula 4).

En la prova de Tukey de les diferències de mitges de mínim quadrat (MS) realitzada per l'efecte tractament, s'observen diferències significatives ($p < 0,0001$) pel que fa als valors de STT1 obtinguts abans de la premedicació, després de la premedicació i al finalitzar l'anestèsia general (Taula 5).

Al realitzar una prova de contrast de MS pel gas anestèsic utilitzat en el manteniment del pla anestèsic (Taula 6), es pot observar diferències significatives ($p = 0,0035$) entre el sevoflurà i l'isoflurà, obtenint una major disminució de llàgrima amb la utilització de l'isoflurà. En la realització d'aquesta mateixa prova per la durada de l'anestèsia (Taula 7), no s'observen diferències estadísticament significatives ($p = 0,1380$).

Taula 4. Resultat de la prova d'anàlisi de variància on la variable dependent és la producció de llàgrima i els efectes a estudiar són el sexe, tractament, efecte ull, pes i edat.

Efecte	Nº paràmetres	Graus de llibertat	Graus de llibertat del denominador	Raó F	Prob > F
Sexe	3	3	42,84	0,5786	0,6322
Tractament	5	5	256	101,2000	<0,0001*
Ull	1	1	238,6	0,0025	0,9604
Pes	1	1	42,96	2,6643	0,1099
Edat	1	1	42,91	0,021	0,8878

* Marca els resultats amb significança estadística $p < 0,05$

Taula 5. Prova de Tukey de les diferències de mitges de mínims quadrats. Els nivell no connectats per la mateixa lletra són significativament diferents.

Nivell				MS	Error estàndard
APM	A			20,69	0,79
SEVO>1:30h	A	B	C	14,42	3,99
PPM		B		12,70	0,79
SEVO<1:30h			C	7,83	1,23
ISO<1:30h			C	4,87	1,17
ISO>1:30h			C	4,66	1,03

MS – Mitja de mínim quadrat; APM – STT1 abans de la premedicació; PPM – STT1 després de la premedicació; SEVO>1:30h – STT1 al finalitzar l’anestèsia amb sevoflurà de duració superior a 1:30 hora; SEVO<1:30h – STT1 al finalitzar l’anestèsia amb sevoflurà de duració inferior a 1:30 hora; ISO>1:30h – STT1 al finalitzar l’anestèsia amb isoflurà de duració superior a 1:30 hora; ISO<1:30h – STT1 al finalitzar l’anestèsia amb isoflurà de duració inferior a 1:30 hora.

Taula 6. Resultat de la prova de contrast del manteniment amb isoflurà i sevoflurà.

Graus de llibertat	Graus de llibertat del denominador	Estimació	Error estàndard	Raó F	Prob > F
1	265,6	6,35	2,16	8,6662	0,0035*

* Marca els resultats amb significança estadística $p < 0,05$

Taula 7. Resultat de la prova de contrast de la duració de l’anestèsia general.

Graus de llibertat	Graus de llibertat del denominador	Estimació	Error estàndard	Raó F	Prob > F
1	267,8	-3,19	2,15	2,2128	0,1380

10. Discussió

Els resultats obtinguts en aquest estudi demostren que el protocol anestèsic utilitzat en gossos (dexmedetomidina + metadona, propofol i isoflurà o sevoflurà) disminueix la producció de la fracció aquosa de la llàgrima a nivells inferiors als valors considerats normals (Hamor et al., 2000; Saito & Kotani, 2001; Volk et al., 2018). L'administració dels fàrmacs utilitzats en l'anestèsia general pot ser suficient per provocar la dessecació de la superfície corneal i la seva ulceració, especialment en aquells individus amb uns valors del test inicialment baixos (Volk et al., 2018). Es consideren normals valors superiors a 15 mm/min, tot i que valors inferiors i de curta durada poden no presentar cap alteració ocular aparent.

En els estudis realitzats per Dodam et al. (1998) i Sanchez et al. (2006) s'ha observat que la combinació de xilacina amb butorfanol (valors STT1 inicials de 23 ± 2 mm/min i valors STT1 després de la premedicació de 6 ± 1 mm/min) i la combinació de medetomidina i butorfanol (valors STT1 inicials de $20,7 \pm 4,9$ mm/min i valors STT1 després de la premedicació de $8,9 \pm 4,4$ mm/min) respectivament, provoquen una disminució significativa en la producció de llàgrima. A més a més en l'estudi realitzat per Volk et al. (2018), s'ha demostrat que la combinació de acepromacina i metadona com a premedicació també influeixen en la producció de llàgrima, passant d'uns valors STT1 inicials de $22,7 \pm 3,7$ mm/min a valors STT1 després de la premedicació de $16,9 \pm 4,1$ mm/min. Això ens porta a dir, juntament amb els resultats obtinguts en aquest estudi, que una combinació d'agonistes alfa2-adrenèrgics i agonistes μ -opioides disminueix la quantitat de llàgrima.

Els mecanismes que poden intervenir en aquest efecte són: els efectes centrals que aquests fàrmacs tenen sobre la regulació autònoma de la producció de llàgrima, l'efectiva antinocicepció, la disminució del reg sanguini que arriba a la glàndula lacrimal degut a la vasoconstricció produïda i l'alteració del metabolisme a nivell cel·lular de la glàndula (Dodam et al., 1998).

Tot i que se sap que les fibres parasimpàtiques innerven la glàndula lacrimal i la de la membrana nictitant (Pollock, 1993), l'existència d'innervació simpàtica en les glàndules dels gossos és controvertida (Komnenou et al., 2013; Sanchez et al., 2006). Si aquesta innervació simpàtica existeix, i la teoria de la vasoconstricció (Dodam et al., 1998) en la producció de llàgrima és correcte, explicaria la influència d'aquests fàrmacs en la llàgrima (Sanchez et al., 2006).

Amb aquest estudi no es pot determinar si la disminució de la producció durant la premedicació és conseqüència d'un efecte sinèrgic de l'acció dels dos fàrmacs o d'un únic efecte farmacològic.

Pel que fa a la inducció amb propofol, en medicina humana, hi ha una reducció de la llàgrima en persones que estan períodes prolongats en la unitat de tractaments intensius (Lenart & Garrity, 2000). No es té informació sobre els efectes individuals del propofol o en combinació amb gasos anestèsics i no se sap amb exactitud quin paper té en la

producció de llàgrima, però es creu que pot intervenir en la seva disminució (Komnenou et al., 2013).

En altres articles s'ha reportat que gasos com l'isoflurà, el desflurà i l'halotà disminueixen la producció de llàgrima (Komnenou et al., 2013; Shepard et al., 2011), passant d'uns valors STT1 preanestèsics de $18,5 \pm 0,8$ mm/min a valors STT1 al finalitzar l'anestèsia de $5,6 \pm 2,2$ mm/min (Komnenou et al., 2013). Pel que fa a l'efecte que produeix el sevoflurà no hi ha estudis que determinin la seva interacció amb la producció de llàgrima. Amb els resultats obtinguts en aquest estudi es pot observar, que tant el sevoflurà com l'isoflurà provoquen una disminució de la producció però, a més a més, s'ha pogut veure que s'obtenen valors de STT1 estadísticament inferiors amb l'isoflurà que amb sevoflurà.

Aquesta disminució en la llàgrima produïda pels gasos anestèsics podria ser atribuïda als seus efectes valgolítics o simpaticomimètics, o al bloqueig del nervi trigemin i facial (Komnenou et al., 2013; Shepard et al., 2011). Segons Shepard et al., les vies sensorials i motrius de les glàndules lacrimals són bloquejades per l'efecte d'aquests gasos, això es basa en el fet de que en les mesures STT1 intra-anestèsiques s'obtenen valors inferiors a la producció de llàgrima basal reportada per Gelatt et al. (1975).

Coincidint amb altres estudis realitzats anteriorment (Komnenou et al., 2013; Shepard et al., 2011), es pot afirmar que la disminució en la producció de llàgrima produïda en el procediment anestèsic és independent a la seva duració.

No s'han trobat diferències en la producció de llàgrima entre individus de diferents edats, d'igual forma que no s'ha trobat una interacció amb el sexe de l'animal ni pel seu pes, coincidint amb els resultats obtinguts en estudis anteriors (Herring et al., 2000; Komnenou et al., 2013).

Els antiinflamatoris no esteroïdals són els principals fàrmacs utilitzats com a prevenció i tractament del dolor post-operatori, i la primera opció de la World Health Organization pel tractament de dolor lleu-moderat crònic (Luna et al., 2007; Papich, 1997). Encara que s'ha avançat per a obtenir AINEs més selectius, aquests no estan absents d'efectes secundaris en la seva utilització, especialment després del seu ús a llarg termini (Luna et al., 2007). Dins d'aquests efectes adversos podem trobar úlceres gàstriques, enteropatia per pèrdua de proteïnes, nefrotoxicitat (Luna et al., 2007; Mathews, 1997) i trastorns de la coagulació (Hampshire et al., 2004; Luna et al., 2007).

L'any 2004, a través de la Food and Drug Administration Center for Veterinary Medicine (FDA CVM) es van reportar problemes sistèmics per a la utilització d'AINEs com el carprofè, etodolac, deracoxib, tapoxilin i meloxicam (Hampshire et al., 2004).

Els principals fàrmacs que després de la seva administració sistèmica s'han associat amb l'aparició de KSC són les sulfamides, àcid 5-aminosalicilic i fenazopiridina hidrocloreur (Barnett & Joseph, 1987; Klauss et al., 2007). També s'ha associat l'ús dels AINEs amb el desenvolupament de KSC en gossos i humans tot i que no hi ha molts estudis al respecte (Hampshire et al., 2004; Klauss et al., 2007).

L'etodolac és un AINE d'administració oral utilitzat en medicina veterinària (Klauss et al., 2007). Aquest fàrmac produeix una sèrie de reaccions adverses associades a la inhibició que produeixen els antiinflamatoris no esteroïdals en l'enzim ciclooxigenasa. Aquests efectes secundaris, inclouen toxicitat renal i gastrointestinal, anèmia hemolítica, hepatitis, prurit, anormalitats neurològiques i KSC (Hampshire et al., 2004; Klauss et al., 2007). L'etodolac ha estat associat amb el desenvolupament de KSC en administracions prolongades, aproximadament de 8-9 mesos (Child, 2013).

L'estructura química de les sulfamides (principal fàrmac associat a KCS) conté un anell de nitrogen amb pirimidina i piridina (Klauss et al., 2007; Mariani & Fulton, 2001; Slatter & Blogg, 1978; Trepanier, 1999). Diferents hipòtesis associen aquest anell amb la producció de toxicitat activa a la glàndula lacrimal principal i la glàndula de la membrana nictitant (Klauss et al., 2007; Mariani & Fulton, 2001; Slatter & Blogg, 1978).

Tot i que l'estructura química de l'etodolac presenta un anell de nitrogen, aquest és lleugerament diferent al de pirimidina i piridina que presenten les sulfamides. El mecanisme pel qual l'etodolac causa KSC és desconegut, però podria ser degut a una hipersensibilitat immuno-mediada o per un efecte lacrimotòxic idiosincràtic (Klauss et al., 2007).

Tot i així, les dades recollides en l'estudi realitzat per Klauss et al. al 2007 no van ser suficients per a poder confirmar una relació causal entre l'administració d'etodolac amb el desenvolupament de queratoconjuntivitis seca (KSC).

En estudis realitzats en humans han observat que l'acetaminofèn (paracetamol) té efecte inhibitori en la producció de llàgrima en individus sans predisposant a KSC (Megwas & Izuawuba, 2008). L'acetaminofèn inhibeix l'enzim ciclooxigenasa produint una disminució en l'output de prostaglandines, a més a més de bloquejar l'enzim δ -6-desaturasa que es converteix en PGE₂, les quals s'han demostrat que estimulen la secreció de la porció aquosa de la llàgrima (Chandrasekharan et al., 2002; Megwas & Izuawuba, 2008).

En la literatura veterinària es troben pocs casos de queratoconjuntivitis seca bilateral després de la ingestió de dosis tòxiques d'acetaminofèn (Tetas et al., 2015). En un dels casos es va poder observar una recuperació de la producció de llàgrima amb la utilització de pomades oculars de ciclosporina (Mariani & Fulton, 2001; Tetas et al., 2015), en canvi un altre cas es va poder solucionar amb un tractament tòpic de tacrolimús (Feber et al., 2011; Tetas et al., 2015). Tot hi així, en els altres casos reportats no es va poder observar una millora a llarg termini en la producció de llàgrima (Feber et al., 2011; Tetas et al., 2015).

Les reaccions adverses a les sulfonamides en humana poden produir-se degut a l'habilitat reductora a acetilat de la porció sulfa de la de molècula, aquest mecanisme també s'ha proposat com una possible causa en gossos, ja que també redueixen l'acetilat (Mariani & Fulton, 2001). Els metabòlits d'acetaminofèn contenen una porció sulfa després de la seva conjugació amb sistemes de glutatió (Mariani & Fulton, 2001; Savides & Oehme, 1983).

Probablement, la presència d'una porció de sulfa representa un mecanisme en comú de la toxicitat en el sistema lacrimal del gos (Mariani & Fulton, 2001).

En l'estudi realitzat per Shukla al 2019, es va observar que el meloxicam no afecta a la producció de llàgrima. Es va poder observar una diferència estadística significativa entre els valors STT1 a l'inici ($21,1 \pm 0,3$ mm/min) i els valors al final ($21,1 \pm 2,9$ mm/min) de l'estudi, tot i que es produís aquesta diferència l'efecte clínic no era significatiu. En aquest estudi es va revelar que el meloxicam administrat durant tres dies consecutius, no hauria de tenir efectes clínics adversos sobre la producció de llàgrima, la pressió intraocular, el diàmetre pupil·lar, l'estabilitat de la pel·lícula lacrimal o la sensibilitat de la còrnia en gossos sans.

Pel que fa al carprofè, igual que en molts altres AINEs, la majoria dels estudis estan centrats en els efectes que té la seva administració a llarg termini en diferents òrgans o sistemes, com els ronyons, el tracte gastrointestinal o la pell. Tot hi això, actualment no hi ha estudis dels efectes que produeix el carprofè a llarg termini en la producció de llàgrima. A curt termini, la utilització del carprofè com a antiinflamatori en intervencions quirúrgiques, juntament amb isoflurà o sevoflurà, no produeix efectes adversos en el sistema cardiovascular (Frendin et al., 2006; Ko et al., 2000; Komnenou et al., 2013). És per això que, tenint en compte el mecanisme d'acció basat en la teoria de la vasoconstricció a nivell de la glàndula lacrimal (Dodam et al., 1998), sembla poc probable que el carprofè tingui un efecte negatiu en la producció de llàgrima (Komnenou et al., 2013).

11. Conclusions

Es pot concloure que el procediment anestèsic produeix una disminució en la producció de llàgrima. Aquesta alteració en la fracció aquosa es pot observar després de la premedicació i durant el manteniment amb gasos anestèsics. L'efecte és major a l'utilitzar isoflurà que sevoflurà, independentment de la duració de l'anestèsia general. A més a més, en la disminució de la producció de llàgrima no intervé l'efecte sexe, edat i pes de l'animal. Tampoc hi ha diferències significatives pel que fa a la producció de llàgrima de cada ull per un mateix individu.

Amb els resultats obtinguts podem concloure que és recomanable lubricar la superfície ocular a l'iniciar i finalitzar qualsevol anestèsia general sobretot en animals que ja presenten problemes oculars. També és important tenir present que el sevoflurà ens alterarà menys la producció lacrimal i pot ser la millor elecció en pacients amb patologies oculars prèvies o que s'ha de sotmetre a cirurgies oftalmològiques.

La informació obtinguda en aquest estudi es podria complementar i cobrir totes les variables possibles. En futurs estudis caldria tenir un control més exacte de la duració de l'anestèsia per assegurar que realment és un factor que no intervé en aquesta disminució de llàgrima. També s'hauria de realitzar STT1 durant la recuperació anestèsica per determinar el temps que es triga a recuperar els nivells de llàgrima inicials. Finalment, es podria intentar determinar la diferència observada entre isoflurà i sevoflurà sense els efectes d'altres fàrmacs.

La bibliografia dels efectes negatius que tenen els AINEs sobre la producció de llàgrima és escassa i calen més estudis específics. Sembla ser que alguns dels AINEs més utilitzats en veterinària tenen un efecte inhibitori en la producció de llàgrima, tot i que no es coneix el mecanisme d'acció amb exactitud. L'etodolac i l'acetaminofèn són dos dels fàrmacs amb els que s'ha associat més problemes de KSC, és per això que durant la seva utilització seria recomanable fer controls de la producció de llàgrima per detectar i tractar a temps una alteració. En canvi, no s'han detectat efectes negatius després d'administrar meloxicam o carprofè, i podrien ser els AINEs d'elecció per tal d'evitar alteracions oftalmològiques.

Bibliografia

- Barnett, K. C., & Joseph, E. C. (1987). Keratoconjunctivitis Sicca in the Dog Following 5-Aminosalicylic Acid Administration. *Human & Experimental Toxicology*, 6(5), 377–383.
- Broadwater, J. J., Colitz, C., Carastro, S., & Saville, W. (2010). Tear production in normal juvenile dogs. *Veterinary Ophthalmology*, 13(5), 321–325.
- Bron, A. J., Yokoi, N., Gaffney, E., & Tiffany, J. M. (2009). Predicted phenotypes of dry eye: Proposed consequences of its natural history. *The Ocular Surface*, 7(2), 78–92.
- Chandrasekharan, N. V., Dai, H., Roos, K. L. T., Evanson, N. K., Tomsik, J., Elton, T. S., & Simmons, D. L. (2002). COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: Cloning, structure, and expression. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 99(21), 13926–13931.
- Child, G. (2013). Rational use and avoidance of abuse of NSAIDs. *Boardtalk*, 1–8.
- Clarke, K. W., Trim, C. M., & Hall, L. W. (2001). *Veterinary Anaesthesia* (10th ed.). Harcourt Publishers Limited.
- Cortadellas, O., (2020). Uso Racional De AINE En El Perro. [online] *Portal veterinaria*. Disponible a: <<https://www.portalveterinaria.com/articoli/articulos/23414/uso-racional-de-aine-en-el-perro.html>> [Visitat 9 June 2020].
- Curry, S. L., Cogar, S. M., & Cook, J. L. (2005). Nonsteroidal antiinflammatory drugs: A review. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 41(5), 298–309.
- Davidson, H. J., & Kuonen, V. J. (2004). The tear film and ocular mucins. *Veterinary Ophthalmology*, 7(2), 71–77.
- Dodam, J. R., Branson, K. R., & Martin, D. D. (1998). Effects of intramuscular sedative and opioid combinations on tear production in dogs. *Veterinary Ophthalmology*, 1(1), 57–59.
- Driver, P. J., & Lemp, M. A. (1996). Meibomian gland dysfunction. *Survey of Ophthalmology*, 40(5), 343–367.
- Faunt, K., Graham, S., Harris, A., Hauser, R., King, M., Marsh, A., Miller, D. ;, Mohn, T., Beck, R. B., Statton, H., Goldstein, G., & Tyner, C. L. (2010). *Anesthesia for the pet practitioner* (3rd editio). Banfield Pet Hospital.
- Feber I, Greentree W. et al. (2011) Acetaminophen toxicity as a cause of keratoconjunctivitis sicca in dogs. *Abstract presented at the ACVO meeting 2011*.
- Fernández, A., Moreno, J., Prósper, F., García, M., & Echeveste, J.. (2008). Regeneración de la superficie ocular: stem cells/células madre y técnicas reconstructivas. *Canales del Sistema Sanitario de Navarra*, 31(1), 53-69.
- Flores, J., Canales, F., Hinostroza, E., & Grandez, R. (2009). *Tear Film Break Up Time in Dogs Aparently Healthy on Peruvian Hairless Dog Breed in Lima*.
- Foulks, G. N. (2007). The Correlation Between the Tear Film Lipid Layer and Dry Eye Disease. *Survey of Ophthalmology*, 52(4), 369–374.

- Freundin, J. H. M., Boström, I. M., Kampa, N., Eksell, P., Häggström, J. U., & Nyman, G. (2006). Effects of carprofen on renal function during medetomidine-propofol-isoflurane anesthesia in dogs. *American Journal of Veterinary Research*, 67(12), 1967–1973.
- Gelatt, K. N., Peiffer, R. L. Jr., Erickson, J. L. & Gum, G. G. (1975). Evaluation of tear formation in the dog, using a modification of the Schirmer tear test. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 166, 368–370
- Ghaffari, M. S., Malmasi, A., & Bokaie, S. (2010). Effect of acepromazine or xylazine on tear production as measured by Schirmer tear test in normal cats. *Veterinary Ophthalmology*, 13(1), 1–3.
- Giannetto, C., Piccione, G., & Giudice, E. (2009). Daytime profile of the intraocular pressure and tear production in normal dog. *Veterinary Ophthalmology*, 12(5), 302–305.
- Giuliano, E. A. (2013). Diseases and Surgery of the Canine Lacrimal Secretory System. *Veterinary Ophthalmology*, 2, 832–893.
- Giuliano, E.A., Moore, C.P. (2007). Diseases and surgery of the lacrimal secretory system. In: *Gelatt KN, ed. Veterinary ophthalmology. Vol 2. 4th ed. Ames, Iowa: Blackwell Publishing*, 633–661.
- Grimm, K. A., Lamont, L. A., & Tranquilli, W. J. (2013). *Manual de anestesia y analgesia en pequeñas especies* (Vol. 3, Issue 2).
- Hamor, R. E., Roberts, S. M., Severin, G. A., & Chavkin, M. J. (2000). Evaluation of results for Schirmer tear tests conducted with and without application of a topical anesthetic in clinically normal dogs of 5 breeds. *American Journal of Veterinary Research*, 61(11), 1422–1425.
- Hampshire, V. A., Doddy, F. M., Post, L. O., Koogler, T. L., Burgess, T. M., Batten, P. O., Hudson, R., McAdams, D. R., & Brown, M. A. (2004). Adverse drug event reports at the United States Food and Drug Administration Center for Veterinary Medicine. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 225(4), 533–536.
- Hartley, C., Williams, D. L., & Adams, V. J. (2006). Effect of age, gender, weight, and time of day on tear production in normal dogs. *Veterinary Ophthalmology*, 9(1), 53–57.
- Hawkins E.C. & Murphy C.J. (1986). Inconsistencies in the absorptive capacities of Schirmer tear test strips. *J Am Vet Med Assoc*. 188(5):511-513.
- Herring, I. P., Pickett, J. P., Champagne, E. S., & Marini, M. (2000). Evaluation of aqueous tear production in dogs following general anesthesia. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 36(5), 427–430.
- Johnson, M. E., & Murphy, P. J. (2004). Changes in the tear film and ocular surface from dry eye syndrome. *Progress in Retinal and Eye Research*, 23(4), 449–474.
- Klauss, G., Giuliano, E. A., Moore, C. P., Stuhr, C. M., Martin, S. L., Tyler, J. W., Fitzgerald, K. E., & Crawford, D. A. (2007). Keratoconjunctivitis sicca associated with administration of etodolac in dogs: 211 cases (1992-2002). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 230(4), 541–547.

- Ko, J. C. H., Miyabiyashi, T., Mandsager, R. E., Heaton-Jones, T. G., & Mauragis, D. F. (2000). Renal effects of carprofen administered to healthy dogs anesthetized with propofol and isoflurane. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 217(3), 346–349.
- Kojima, T., Dogru, M., Kawashima, M., Nakamura, S., & Tsubota, K. (2020). Advances in the diagnosis and treatment of dry eye. *Progress in Retinal and Eye Research*, January, 100842.
- Kommenou, A. T. H., Kazakos, G. M., Savvas, I., & Thomas, A. L. N. (2013). Evaluation of aqueous tear production in dogs after general anaesthesia with medetomidinepropofol-carprofen-halothane. *Veterinary Record*, 173(6), 142.
- Kukanich, B., Bidgood, T., & Knesl, O. (2012). Clinical pharmacology of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 39(1), 69–90.
- Lascelles, B. D. X., King, S., Roe, S., Marcellin-Little, D. J., & Jones, S. (2009). Expression and activity of COX-1 and 2 and 5-LOX in joint tissues from dogs with naturally occurring coxofemoral joint osteoarthritis. *Journal of Orthopaedic Research*, 27(9), 1204–1208.
- Lenart, S. B. & Garrity, J. A. (2000). Eye care for patients receiving neuromuscular blocking agents or propofol during mechanical ventilation. *American Journal of Critical Care: An Official Publication, American Association of Critical-Care Nurses* 9, 188–191
- Luna, S. P. L., Basílio, A. C., Steagall, P. V. M., Machado, L. P., Moutinho, F. Q., Takahira, R. K., & Brandão, C. V. S. (2007). Evaluation of adverse effects of long-term oral administration of carprofen, etodolac, flunixin meglumine, ketoprofen, and meloxicam in dogs. *American Journal of Veterinary Research*, 68(3), 258–264.
- Mariani, C. L., & Fulton, R. B. (2001). Atypical reaction to acetaminophen intoxication in a dog. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 11(2), 123–126.
- Mathews, K. A. (1997). Non-steroidal anti-inflammatory analgesics for acute pain management in dogs and cats. *Veterinary and Comparative Orthopaedics and Traumatology*, 10(3), 122–129.
- McCracken T.O., Kainer R.A. & Carlson D. (2008). Color atlas of small animal anatomy: the essentials. *Blackwell Publishings*
- McLaughlin S.A., et al (1988). Effect of removal of lacrimal and third eyelid glands on Schirmer tear test results in cats. *J Am Vet Med Assoc* 193:820.
- Megwas, U., & Izuawuba, M. (2008). The effect of Acetaminophen (Paracetamol) on Tear Production. *Journal of the Nigerian Optometric Association*, 14(1), 27–29.
- Mouney, M. C., Accola, P. J., Cremer, J., Shepard, M. K., Guarin, C. R., & Hofmeister, E. H. (2011). Effects of acepromazine maleate or morphine on tear production before, during, and after sevoflurane anesthesia in dogs. *American Journal of Veterinary Research*, 72(11), 1427–1430.
- Papich M.G. (1997). Principles of analgesic drug therapy. *Semin Vet Med Surg (Small Animal)*. 12(2):80-93.

- Perry, H. D. (2008). Dry Eye Disease : Pathophysiology , Classification , and Diagnosis. *American Journal of Managed Care*, 14, 79–87.
- Petersen-Jones, S.M. (1997) Quantification of conjunctival sac bacteria in normal dogs and those suffering from keratoconjunctivitis sicca. *Veterinary and Comparative Ophthalmology*, 7(1), 29–35
- Pflugfelder, S., Bauerman, R., Stern, M. (2004). Dry Eye and Ocular Surface Disorders. *Boca Raton: CRC Press*
- Pollock, R.V.H. (1979). Eyelids. In: *Anatomy of the Dog* (eds Evans, H.E. & Christensen, G.C.), Philadelphia: WB Saunders.
- Pollock, R. V. H. (1993) The eye. In *Millers' Anatomy of the Dog*. Ed W. SAUNDERS. Philadelphia. pp 1009–1057
- Reinstein, S. L. (2016). Dry Eye in Dogs: Give Them Something To Cry About. *Western Veterinary Conference*, 13–14.
- Roberts, S. R., & Erickson, O. F. (1962). Dog Tear Secretion and Tear Proteins. *Journal of Small Animal Practice*, 3(1), 1–5.
- Rosolen S.G., Gaiddon J.A., Desbrosse A., Lescure F. & Peiffer R.L. (2009). Diagnostics. In: *Small animal ophthalmology*, ed. Saunders Ltd., 14-49.
- Saito, A., & Kotani, T. (2001). Estimation of lacrimal level and testing methods on normal beagles. *Veterinary Ophthalmology*, 4(1), 7–11.
- Sanchez, R. F., Mellor, D., & Mould, J. (2006). Effects of medetomidine and medetomidine-butorphanol combination on Schirmer tear test 1 readings in dogs. *Veterinary Ophthalmology*, 9(1), 33–37.
- Savides, M. C., & Oehme, F. W. (1983). Acetaminophen and its toxicity. *Journal of Applied Toxicology*, 3(2), 96–111.
- Seifert, P., & Spitznas, M. (1996). Immunocytochemical and ultrastructural evaluation of the distribution of nervous tissue and neuropeptides in the meibomian gland. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, 234(10), 648–656.
- Shepard, M. K., Accola, P. J., Lopez, L. A., Shaughnessy, M. R., & Hofmeister, E. H. (2011). Effect of duration and type of anesthetic on tear production in dogs. *Am J Vet Res*, 72(5), 11–13.
- Shukla, A., (2019). Effects of oral gabapentin, tramadol and meloxicam on ocular parametres in healthy dogs. *Master of Science in Clinical Studies*. University of Guelph, Ontario, Canada.
- Simmons, D. L., Botting, R. M., & Hla, T. (2004). Cyclooxygenase isozymes: The biology of prostaglandin synthesis and inhibition. *Pharmacological Reviews*, 56(3), 387–437.
- Slatter, D. H., & Blogg, J. R. (1978). Keratoconjunctivitis sicca in dogs associated with sulphonamide administration. *Australina Veterinary Journal*, 54, 444–446.
- Slatter, D. H. (2004). Fundamentos de Oftalmologia Veterinaria. *Inter-medica editorial 3rd ed.* 265-285

- Streppa, H. K., Jones, C. J., & Budsberg, S. C. (2002). Cyclooxygenase selectivity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in canine blood. *American Journal of Veterinary Research*, *63*(1), 91–94.
- Tetas, R., Puig, J., & Sansom, J. (2015). Keratoconjunctivitis sicca secondary to paracetamol intoxication in a dog. *British Association of Veterinary Ophthalmologists*, *3*(2), 54–67.
- Trepanier, L. A. (1999). Delayed hypersensitivity reactions to sulphonamides: Syndromes, pathogenesis and management. *Veterinary Dermatology*, *10*(3), 241–248.
- Verboven, C. A. P. M., Djajadiningrat-Laanen, S. C., Teske, E., & Boevé, M. H. (2014). Development of tear production and intraocular pressure in healthy canine neonates. *Veterinary Ophthalmology*, *17*(6), 426–431.
- Volk, H. A., West, E., Linn-Pearl, R. N., Fricker, G. V., Panti, A., & Gould, D. J. (2018). Effect of methadone and acepromazine premedication on tear production in dogs. *Veterinary Record Open*, *5*(1), 1–7.
- White, B. L., Belknap, E. B., & Hospital, M. V. (2015). Clinical Approach to Canine Eyelid Disease : BLEPHARITIS. *Today's Veterinary Practice*, 71–79.
- Williams, R. M., Singh, J., & Sharkey, K. A. (1994). Innervation and mast cells of the rat exorbital lacrimal gland: the effects of age. *Journal of the Autonomic Nervous System*, *47*(1–2), 95–108.
- Wooten, J. G., Blikslager, A. T., Ryan, K. A., Marks, S. L., Law, J. Mac, & Lascelles, B. D. X. (2008). Cyclooxygenase expression and prostanoid production in pyloric and duodenal mucosae in dogs after administration of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *American Journal of Veterinary Research*, *69*(4), 457–464.