



Universidad de Valladolid



MÁSTER UNIVERSITARIO EN SUPERFICIE OCULAR

TRABAJO FIN DE MÁSTER

EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA CICLOSPORINA A OFTÁLMICA AL 0,1 % EN EL SÍNDROME DE OJO SECO

Revisión Bibliográfica

Dra. Angela Marcela Iguá

Máster en subespecialidades oftalmológicas

Dra. Lidia Cocho Archiles

Dr. José María Herreras Cantalapiedra

Directores de trabajo de fin de máster

INDICE	Página
Curriculum Vitae _____	4
Abreviaturas _____	6
Resumen del trabajo _____	7
1. INTRODUCCIÓN _____	8
1.1 Definición del síndrome de ojo seco	
1.2 Epidemiología	
1.3 Etiopatogenia	
1.4 Diagnóstico	
1.5 Clasificación	
1.6 Tratamiento	
2. JUSTIFICACIÓN _____	14
3. HIPÓTESIS _____	15
4.OBJETIVOS _____	15
5. MATERIAL Y MÉTODOS _____	15
5.1 Diseño del estudio	
5.2 Metodología	
5.3 Criterios de inclusión y exclusión	
6. RESULTADOS _____	16
6.1 Evaluación de la eficacia	
6.1.1 Estudios que evalúan la eficacia de la ciclosporina 0,1 % sin grupo control	
6.1.2 Estudios que evalúan la eficacia de la ciclosporina 0,1 % vs vehículo	

6.1.3 Estudios que evalúan la eficacia de la ciclosporina 0,1 % vs otras concentraciones

6.2 Evaluación de la seguridad

6.2.1 Estudios que evalúan la seguridad de la ciclosporina 0,1%

7.DISCUSIÓN _____ 28

8.CONCLUSIONES _____ 30

9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS _____ 31

CURRICULUM VITAE

DATOS PERSONALES

Nombre y apellidos: Angela Marcela Iguá Bárcenas

Correo electrónico: iguabarcenas@gmail.com

FORMACION PROFESIONAL:

Especialista en oftalmología: Universidad Nacional De Colombia 2013-2016

Situación actual: realizando máster en Superficie Ocular, Universidad Valladolid-
Instituto de Oftalmobiología Aplicada (IOBA)

PARTICIPACIÓN ACADÉMICA

39 curso de Glaucoma.

Valladolid, noviembre 21 y 22 del 2019

XXXVII Congreso Nacional e Internacional de Oftalmología

Cartagena de Indias, Colombia 24 y 27 de agosto 2016

XIX Curso Bienal de Glaucoma

Cali, Colombia 23 y 24 de octubre 2015

XXXI Congreso Panamericano de Oftalmología

Conferencista

Bogotá, Colombia agosto 5-8 del 2015

VII Congreso Latinoamericano de Glaucoma

Bogotá, Colombia noviembre 21 y 22 del 2014



IOBA - Proyectos Investigación

Conformidad del Director del IOBA / Comisión de Investigación



D^a M^a Paz García García, como Secretaria de la Comisión de Investigación del IOBA, por delegación del Director.

Hace constar:

Que conoce la documentación relativa al estudio con código de la Comisión de Investigación **IOBA-2019-17** que lleva por título Eficacia y seguridad de ciclosporina oftálmica en el síndrome de ojo seco y que la misma ha sido evaluada previa realización por la Comisión de Investigación del IOBA.

El investigador principal del proyecto será:

D/D^a JM Herreras/L Cocho

Declaro tener conocimiento y apruebo la realización del estudio en el IOBA.

En Valladolid a, 21/11/2019

Fdo.: M^a Paz García García

Secretaria de la Comisión de Investigación



ABREVIATURAS

AV: Agudeza Visual

DEWS: Dry Eye Workshop

EVA: Escala Visual Analógica.

HLA-DR: Human Leukocyte Antigen- DR isotype

OSDI: Ocular Surface Disease Index

PIO: Presión Intraocular

TBUT: Tear Breakup Time

VAS: Visual Analogue Scale

RESUMEN DEL TRABAJO

El estudio permanente de los avances en el síndrome de ojo seco es de extrema importancia, ya que constituye una de las patologías más frecuentes en oftalmología. Con el progreso en el entendimiento de la fisiopatología de la enfermedad, el componente inflamatorio es cada vez más reconocido e incluso ha sido incluido en la última definición de ojo seco del Dry Eye Workshop II tomando mayor importancia como objetivo de tratamiento de esta enfermedad.⁽¹⁾ Este hecho ha llevado al uso de fármacos antiinflamatorios, como los esteroides tópicos que, aunque en algunos casos ofrecen beneficios, también generan eventos adversos como la hipertensión ocular y cataratas con el uso extendido. Por ello se ha incrementado el interés en la utilización de Ciclosporina A oftálmica como opción terapéutica ahorradora de esteroides para el control de la inflamación.^(2,3)

La ciclosporina es un inmunomodulador que inhibe la activación de linfocitos y la subsiguiente liberación de citoquinas. Ha sido utilizado por vía sistémica para prevenir el rechazo de pacientes con trasplantes, así como en el manejo de patologías autoinmunes. Y de forma tópica su uso es cada vez más extendido en enfermedades oculares inflamatorias. En pacientes con síndrome de ojo seco se ha encontrado que la ciclosporina disminuye la osmolaridad y los marcadores inflamatorios, y logra la recuperación en la disminución de células caliciformes.⁽¹⁾

Este trabajo pretende hacer una revisión de la literatura científica donde se haya estudiado los efectos de la Ciclosporina A tópica al 0,1%, en el tratamiento de pacientes con síndrome de ojo seco, así como la presencia de efectos adversos durante la terapia.

Palabras clave: ciclosporina, ojo seco, tolerancia

Key words: *cyclosporine, dry eye, tolerability*

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Definición

La definición del síndrome de ojo seco más reciente, realizada por la Sociedad para la Película Lagrimal y la Superficie Ocular (TFOS, por sus siglas en inglés) en su último consenso de expertos, el *Dry Eye Workshop II*, realizado en el año 2017 es la siguiente: “El ojo seco es una enfermedad multifactorial de la superficie ocular que se caracteriza por una pérdida de la homeostasis de la película lagrimal, se acompaña de síntomas oculares y en cuya etiología intervienen la inestabilidad e hiperosmolaridad de la película lagrimal, la inflamación y daño de la superficie ocular y alteraciones neurosensoriales”.⁽¹⁾

1.2 Epidemiología

Prevalencia

La prevalencia de la enfermedad varía dependiendo de los criterios diagnósticos y la población utilizada en los diferentes estudios. Se estima que varía entre el 5 % y el 50 % si se tiene en cuenta los síntomas independientemente de la presencia de signos, entre el 8,5 % y el 30,1% si se hace el diagnóstico en presencia de signos y síntomas juntos, y tan alta como el 75 % si solo se registran los signos.⁽⁴⁾

Factores de riesgo

El síndrome de ojo seco es más frecuente en mujeres que en hombres y en mayores de 50 años. Otros factores de riesgo no modificables son: la etnia asiática, la disfunción de glándulas de Meibomio, la presencia de patologías del tejido conectivo y el síndrome de Sjögren.⁽⁵⁾

Por otra parte, los factores ambientales, el uso de ordenadores, porte de lentes de contacto y ciertos medicamentos como los antidepresivos, los antihistamínicos, el

tratamiento el hormonal sustitutivo, y la deficiencia androgénica se reconocen como factores de riesgo susceptibles de modificar. ⁽⁴⁾

1.3 Etiopatogenia

El ojo seco ocurre cuando algún componente de la unidad lagrimal funcional, que incluye los párpados, las glándulas lagrimales y los nervios sensitivos y motores, son incapaces de mantener la película lagrimal estable. ⁽⁶⁾

La disfunción de las glándulas de Meibomio, por obstrucción ductal consecuencia de hiperqueratinización, como por atrofia del tejido glandular secundario al envejecimiento, y la lesión de las glándulas lagrimales asociado a patologías autoinmunes, donde se genera destrucción acinar, son las principales causas de ojo seco. ^(7,8)

Por otra parte, cualquier entidad que altere la conducción nerviosa desde la superficie ocular hacia las glándulas, como es el caso de la cirugía refractiva que, al lesionar las terminaciones nerviosas corneales altera la conducción nerviosa indispensable para la producción lagrimal refleja. ^(9,10)

La alteración en la producción o composición de la película lagrimal acarrea un aumento en la osmolaridad. La hiperosmolaridad de la lágrima genera deterioro de las células epiteliales y caliciformes llevando a disminución de humectabilidad que, a su vez, conduce a ruptura precoz de la película lagrimal aumentando aún más la osmolaridad, es decir actuando como mecanismo perpetuador y llevando a un círculo vicioso. ⁽²⁾

Una película lagrimal inestable promueve la activación de células del sistema inmunológico, liberación de moléculas proinflamatorias como citoquinas, enzimas proteolíticas, metaloproteinasas disparando la cascada inflamatoria en la superficie

ocular, que genera apoptosis de las células caliciformes, alteración en la formación del glicocálix y el deterioro celular epitelial corneal y conjuntival. ^(11,12,13)

1.4 Diagnóstico

El diagnóstico comienza desde la anamnesis y la aplicación de cuestionarios de detección, que permiten cuantificar los síntomas y monitorizar la respuesta al tratamiento. Los cuestionarios recomendados por el DEWS, en su última revisión son el DEQ5 (*Dry Eye Questionnaire*) y test de OSDI (*Ocular Surface Disease Index*). Puntajes ≥ 6 y valores ≥ 13 respectivamente apoyan el diagnóstico de síndrome de ojo seco. ⁽¹⁴⁾

El examen ocular comienza con una adecuada evaluación de la agudeza visual, que suele alterarse en pacientes con ojo seco debido a las irregularidades de la córnea. ⁽¹⁴⁾ También, es importante determinar el estado y función de los párpados y las glándulas de Meibomio. ⁽²⁾

El diagnóstico de ojo seco propuesto por el DEWS II lo constituye la presencia de síntomas y por lo menos una prueba de homeostasis alterada; estas pruebas son, el tiempo de ruptura de la película lagrimal (TBUT), osmolaridad y tinción de la superficie ocular. ⁽¹⁴⁾ La medición de la osmolaridad de la lágrima es controvertido ya que muestra variaciones significativas y no está siempre al alcance en los servicios de atención. ⁽²⁾

Tiempo de ruptura de la película lagrimal

La estabilidad de la película lagrimal se intenta medir a través del tiempo que tarda en romperse la lagrима después del parpadeo, conocido como TBUT que tiene una especificidad y sensibilidad entre 60% y 70% y se considera alterado cuando el tiempo es menor a 10 segundos. ⁽¹⁴⁾

Tinción de la superficie ocular

El daño de la superficie ocular se determina habitualmente, a través de la tinción de la córnea. La tinción corneal con fluoresceína en más de 5 puntos se considera positivos. La escala de Oxford es la más utilizada para determinar el grado de tinción corneal y la severidad de la enfermedad. ⁽¹⁴⁾

Medición del volumen lagrimal

Se determina principalmente con el test de Schirmer, que mide el flujo lagrimal reflejo. Realizarlo sin anestesia y con ojos cerrados parece mejorar la sensibilidad, especificidad y la reproducibilidad; pero es un método invasivo y variable por lo cual se utiliza fundamentalmente para confirmar ojo seco acuoso deficiente severo. ⁽¹⁴⁾

Marcadores de inflamación

La medición de citoquina, metaloproteinasas, factor de necrosis, citologías de impresión son útiles para la evaluación de la inflamación. Un patrón determinado de citoquinas en la lagrime puede dar información del tipo de célula T involucrada en el proceso inflamatorio u orientar el diagnóstico hacia otras patologías como la alergia ocular. ⁽¹¹⁾ Por otra parte, la elevación de metaloproteinasas en la película lagrimal indica pérdida de uniones celulares y alteración en la barrera epitelial ocular. ⁽¹⁴⁾

Dentro de los marcadores inflamatorios, más comúnmente estudiados, está el HLA-DR, cuya expresión sobre las células epiteliales conjuntivales, indica una alteración en la inmunosupresión en la superficie ocular y además evidencia la participación de las células conjuntivales en la respuesta inflamatoria. ^(11,14)

1.5 Clasificación

El ojo seco se puede dividir de acuerdo con el componente fisiopatológico que predomina como evaporativo, acuoso deficiente, o mixto, y al grado de severidad en leve, moderado y severo. ⁽¹⁾

Ojo seco evaporativo

Es el tipo más común y está causado por patologías que comprometen el párpado, principalmente la disfunción de glándulas de Meibomio, donde existe alteración en la producción lipídica u obstrucción de la salida de los lípidos, facilitando, en cualquier caso, la evaporación de la película lagrimal. ⁽¹⁵⁾

Por otra parte, el inadecuado cierre palpebral, la baja frecuencia del parpadeo, el uso de lentes de contacto, medicamentos tópicos con conservantes y patologías alérgicas oculares, constituyen otras situaciones que aumentan la evaporación y la inestabilidad de la película lagrimal. ⁽¹⁾

Ojo seco acuoso deficiente

Se genera como consecuencia de trastornos de las glándulas lagrimales que conllevan a un descenso en la producción acuosa. Este tipo es frecuentemente asociado a patologías autoinmunes e inflamatorias sistémicas, predominantemente el síndrome de Sjögren. ⁽¹⁶⁾

Existen otras condiciones que causan deficiencia acuosa, no relacionada con el síndrome de Sjögren, como secuelas de infección viral conjuntival, enfermedad de injerto contra huésped, lesiones térmicas o el envejecimiento que afectan el tejido glandular. ⁽¹⁶⁾

Finalmente, en cualquier subtipo de ojo seco puede haber formas de afectación leve, moderada o severa dependiendo del resultado de las pruebas aplicadas, la sintomatología y la afectación de la calidad de vida. ⁽¹³⁾

1.6 Tratamiento

El tratamiento del síndrome de ojo seco se puede abordar de acuerdo con la severidad de la enfermedad, el subtipo de ojo seco o la capa de la película lagrimal afectada. ^(1,17)

En cualquier caso, el primer paso es la modificación de la dieta y de factores ambientales, y la potencial modificación de medicación tópica o sistémica que empeoren el cuadro. Aquellos pacientes con cuadros leves de ojo seco evaporativo requerirán higiene palpebral, compresas tibias, suplementos lagrimales, oclusión de puntos lagrimales o secretagogos. ^(2,17)

Además de lo anterior, pacientes con ojo seco moderado a severo requerirán el uso de geles, emulsiones o ungüentos, lágrimas artificiales sin conservantes, colirios enriquecidos y medicamentos dirigidos al control de la inflamación, como esteroides tópicos o inmunomoduladores, como la ciclosporina A Oftálmica. ⁽²⁾

El uso de la ciclosporina A oftálmica fue aprobado en el año 2002 en los Estados Unidos ⁽⁶⁾ y es cada vez más utilizado en patologías de la superficie ocular con componente inflamatorio importante, como el síndrome de ojo seco o las queratoconjuntivitis alérgicas. ⁽¹⁾

En España se utiliza la ciclosporina para uso oftálmico en preparación magistral a concentraciones entre 0,05 % y 2% y recientemente se cuenta con un colirio al 0,1% en unidosis de 0,3 ml (Ikervis®, Santen SAS, Evry, Francia). Esta última, es una emulsión catiónica que permanece más tiempo en la película lagrimal, logrando

mejorar la biodisponibilidad en la superficie ocular con respecto a las anteriores presentaciones y puede aplicarse una vez al día. ⁽¹⁸⁾

La ciclosporina es un polipéptido que puede ser fabricado de forma sintética o producido de forma natural por los hongos, principalmente *Tolypocladium inflatum*. Es un medicamento antiinflamatorio con propiedades inmunomoduladoras a través de la inhibición de la activación de células T. ⁽²⁾

En pacientes con ojo seco asociado o no al síndrome de Sjögren, se ha encontrado infiltración conjuntival de linfocitos T CD4+. ⁽⁶⁾ Durante la respuesta inflamatoria la unión de un antígeno al receptor de la célula T eleva los niveles intracitoplasmáticos de calcio lo cual activa la calcineurina, que a su vez defosforila al factor nuclear para la activación de células T; este entra al núcleo y promueve la transcripción de genes cuyos productos proteicos, principalmente la IL2, participan en la activación de células T de forma autocrina y paracrina perpetuando la respuesta inflamatoria celular. ⁽³⁾ Por lo tanto, los fármacos que inhiben a los linfocitos T contribuyen en el control de la inflamación en los pacientes con síndrome de ojo seco lo cual podría contribuir con aumento en la producción lagrimal y la densidad de células caliciformes. ⁽²⁾

2. JUSTIFICACIÓN

Cada vez es más relevante el componente inflamatorio como agente patogénico en el síndrome de ojo seco. Medicamentos como la ciclosporina A cobran importancia como alternativa terapéutica para el control de la inflamación evitando el uso de corticoides a largo plazo. Conocer el comportamiento de este fármaco en pacientes con ojo seco a través de los estudios realizados en diferentes poblaciones, los beneficios de dicho medicamento y los posibles motivos de interrupción del tratamiento permiten mejorar el abordaje y los esquemas de manejo de una de las principales patologías oculares. La concentración al 0,1% para uso oftálmico, es la

presentación comercial, actualmente disponible en Europa, por lo cual se decidió tomarla como objetivo principal de esta revisión.

3. HIPOTESIS

La ciclosporina A oftálmica al 0,1 % es eficaz y segura para el manejo de pacientes con síndrome de ojo seco.

4. OBJETIVOS

Objetivo general:

- Evaluar la eficacia y seguridad de la aplicación de ciclosporina A tópica al 0,1% en tratamiento de pacientes con síndrome de ojo seco a través de la revisión de la literatura científica.

Objetivos específicos:

- Realizar una búsqueda bibliográfica de los artículos científicos que estudien los efectividad y seguridad de la ciclosporina oftálmica al 0,1 % en el síndrome de ojo seco.
- Realizar un análisis crítico de la metodología y de los resultados de los artículos encontrados.

5. MATERIALES Y METODOS

5.1 Diseño del estudio

Se trata de una revisión bibliográfica de tipo descriptivo.

5.2 Metodología

Este trabajo se realizó previa autorización del comité de ética del Hospital Universitario de Valladolid y el Instituto Universitario de Oftalmobiología Aplicada.

Se realizó una búsqueda de artículos científicos, a través de las bases de datos PUBMED, SCOPUS y MEDLINE utilizando los siguientes términos:

dry eye, cyclosporine 0,1%, Ikervis, safety, tolerability.

5.3 Criterios de inclusión y exclusión

Se incluyeron estudios que fueran realizados en seres humanos, sin restricción de idioma.

Se excluyeron estudios realizados in vitro o en animales.

6. RESULTADOS

Se encontraron 13 estudios que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión y que reunieron la información de 4239 pacientes. De estos artículos, 10 evaluaron la eficacia de la ciclosporina al 0,1% y además reportaron los efectos adversos y la tolerancia y 3 evaluaron específicamente la seguridad del medicamento.

Características de la población

5 estudios fueron realizados en Europa (2 incluyeron población española), 7 en Estados Unidos y 1 en Latinoamérica (México).

En todos los estudios, el promedio de edad de los participantes fue 55 años y en 12 de 13 estudios (92 %), las mujeres constituyeron más del 70 % de la población. Por

otra parte, aunque no se encontró datos demográficos en todos los estudios, 6 artículos, reportaron población caucásica en más de 70% de los participantes.

En el 92% (12/13) de los estudios, el síndrome de Sjögren constituyó más del 30 % de la población estudiada.

En promedio, los estudios aplicaron 4 evaluaciones a los participantes y tuvieron un periodo de seguimiento de 11,5 meses.

6.1 Evaluación de la eficacia

La evaluación se hizo en 2 estudios ^(19,20) comparando los hallazgos clínicos finales vs los iniciales. 3 estudios ^(21,22,23) compararon la eficacia de la ciclosporina al 0,1% vs su vehículo y 5 estudios ^(24,25,26,27,28,) contrastaron diferentes concentraciones de ciclosporina vs el vehículo.

En general, se incluyeron pacientes con ojo seco moderado o severo que no respondió al tratamiento con lubricantes u oclusión de puntos lagrimales. Además, que tuvieran un grado de tinción corneal >2 en la escala de Oxford, test de Schirmer ≥ 2 mm/ 5min y < 10 mm/ 5min, puntaje en test de OSDI > 23 o un puntaje >40 en la escala visual análoga.

Se excluyeron pacientes con antecedente conjuntivitis cicatricial, trauma o cirugía ocular, inflamación o infección ocular activa no asociada a ojo seco, patología ocular adicional que requiera tratamiento tópico como glaucoma o conjuntivitis alérgica, uso previo de ciclosporina tópica o sistémica, usuarios lentes de contacto o usuarios de medicamentos sistémicos como antihistamínicos o beta bloqueadores que interfieran con los resultados.

Exceptuando 2 estudios ^(19,20) en los demás ensayos clínicos, los pacientes fueron sometidos a una fase de lavado, donde se suspendió cualquier tratamiento tópico, 2 semanas antes del ingreso al estudio. Adicionalmente, en todos los ensayos, se

permitió el uso de lágrimas artificiales como terapia de mantenimiento añadida a la intervención.

Para evaluar la eficacia, los parámetros objetivos utilizados fueron la tinción corneal con fluoresceína, el test de Schirmer y el TBUT. Además, 4 estudios ^(21,22,26,28) evaluaron los efectos de la ciclosporina a nivel molecular, a través de la medición de la expresión del antígeno HLA-DR en las células epiteliales, por medio de citología de impresión.

Para determinar los efectos en la sintomatología, el test de OSDI, seguido por la escala visual análoga (EVA), fueron los cuestionarios más utilizados.

Para el análisis se tomó el ojo con mayor severidad o el ojo derecho cuando ambos presentaban igual condición.

6.1.1 Estudios que evalúan la eficacia de la ciclosporina 0,1 % sin grupo control

2 estudios ^(19,20) evaluaron la eficacia de la ciclosporina 0,1% (Ikervis®), como tratamiento de primera línea o tras realizar el cambio a esta concentración, después de no conseguir mejoría con ciclosporina 0,05% (Restasis®) u otra preparación magistral.

Ambos estudios encontraron mejoría en la tinción corneal y disminución en la sintomatología al comparar los valores la iniciales con los finales, principalmente en pacientes tratados previamente con ciclosporina 0,05%.

Tabla 1. Estudios que evaluaron la eficacia de la ciclosporina 0,1 % sin grupo control.

Estudio / Año	Tipo de estudio	Región	Pacientes y Tiempo	Evaluación o intervención	Parámetros	Resultados	Efectos Adversos % (No pacientes)
Boujnah y cols 2018 (19)	Prospectivo, monocentrico no enmascarado no aleatorizado	Francia	37 458 días	Ciclosporina 0,1% (Ikervis®) 1ra línea o posterior a Restasis®	tinción corneal TBUT OSDI Cuestionarios	1.Incremento en promedio de BUT en 2 segundos 2.Disminución en el promedio: - escala OXFORD: 1,6 - puntaje de OSDI: 21,6	> 50 % dolor con la instilación
Pisella y cols 2018 (20)	Ensayo clínico no aleatorizado No grupo control	Francia	1212 pacientes 12 meses	Ciclosporina 0.1 % (Ikervis®) 1ra línea o posterior a otras concentraciones 1 vez al día	Evolución de queratitis y síntomas: OSDI	Queratitis y síntomas: Mes 1 Mejoría 44.8% y 47.2% Estabilidad 47.2% y 44,8% Resolución 4,8 % y 1,4% Exacerbación 3% y 0 % Mes 12 Mejoría 42.1% y 48,6% Estabilidad 45.7% y 45.0% Resolución 11,4% y 6,4% Exacerbación 5% y 0 %	35,9% (197) Ardor con instilación 10,8% Irritación 8,2% Dolor 5,1 %

OSDI: Ocular Surface Disease Index, TBUT: Tear Breakup Time.

6.1.2 Estudios que evaluaron la eficacia de la ciclosporina 0,1 % vs vehículo

2 estudios realizados con población europea (incluida España) llamados SANSIKA ⁽²¹⁾, que fue un estudio piloto y SICCANOVE ⁽²²⁾, evaluaron el efecto de la ciclosporina 0.1 % comparado con el vehículo. El vehículo, consistió en una nano emulsión catiónica de aceite en agua, libre del medicamento y sin preservantes.

Se incluyeron en total 734 pacientes; 395 recibieron ciclosporina 0,1% y 339 recibieron el vehículo.

Se encontró diferencia significativa al comparar la tinción corneal entre los dos grupos, siendo menor en el grupo tratado con ciclosporina que en grupo que recibió vehículo. El efecto se observó desde el mes 1 de tratamiento y se mantuvo durante el seguimiento.

No se encontraron diferencias en TBUT, el test de Schirmer, osmolaridad, tinción conjuntival o en los cuestionarios.

Ambos ensayos clínicos, estudiaron la expresión del antígeno HLA conjuntival en 135 pacientes del grupo tratado con ciclosporina y de 123 del grupo control y se encontró disminución en la expresión de antígeno HLA-DR, en el grupo de pacientes tratados con ciclosporina vs aquellos tratados con el vehículo. La diferencia en este parámetro también fue estadísticamente significativa.

Labetoulle y colaboradores realizaron un estudio de extensión de SANSIKA ⁽²³⁾, para evaluar la sostenibilidad del efecto de la ciclosporina al 0,1% durante 2 años. En este estudio se encontró que 61% de los pacientes no presentaron recaída y 39 % presentaron empeoramiento. De estos últimos, 46% fueron pacientes que llevaban menos tiempo con el medicamento (6 meses).

Los pacientes permanecieron con tinción corneal grado 1 y 2 durante más tiempo que en los estadios más graves 3,4 y 5 de la escala de Oxford, predominantemente aquellos que había recibido ciclosporina por más tiempo.

Los síntomas aumentaron al suspender el medicamento, siendo el cambio estadísticamente significativo, solamente para la sensación de cuerpo extraño.

Tabla 2. Estudios que evaluaron la eficacia de la ciclosporina 0,1 % vs vehículo.

Estudio / Año	Tipo de estudio	Región	Pacientes y tiempo	Evaluación o intervención	Parámetros	Resultados	Efectos adversos
Leonardi y cols 2016	Estudio piloto Ensayo clínico,	Europa	245	Ciclosporin 0,1% (Ikervis®) vs Vehículo	Tinción corneal y síntomas	Disminución: - Tinción corneal al 3 y 6 m con respecto al basal	37% vs 21,1 % Dolor con la instilación
SANSIKA (21)	aleatorizado, doble ciego, multicéntrico		12 meses	1 vez al día	Secundarios: TBUT, Schirmer Expresión HLA Ciclosp en sangre	- Expresión HLA	30 % vs 8,9 %
Baudouin y cols 2017	Ensayo clínico, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico	Europa	489	Ciclosporin 0,1% (Ikervis®) vs Vehículo	Tinción corneal y síntomas	Tinción corneal: disminución en el promedio, grupo ciclosporina vs control	42,6% vs 26,8 % Irritación sitio de instilación:
SICCANOVE (22)			6 meses	1 vez al día	Secundarios: TBUT, Schirmer tinción conjuntival Expresión HLA Ciclosp en sangre	-1,05 vs 0,82 al 6 mes	9,1% vs 1,6% Dolor ocular: 7,0% vs 2,8%
Labetoulle y cols 2019 (23)	Ensayo clínico no enmascarado no aleatorizado, multicéntrico	Europa	66	Sostenibilidad del efecto Ciclosporin 0,1% (Ikervis®)	Porcentaje de pacientes con recidiva	61,3 % no recaída. Recaída tratados por 6 y 12 meses: 47 % vs 35%	52,2 % Dolor en sitio de instilación 13%
<i>Estudio extensión SANSIKA</i>			24 meses	1 vez al día	Secundarios: Schirmer, TBUT, EVA	Incremento en el promedio de síntomas de 3.0 a 16.1	Sensación cuerpo extraño 4,5%

6.1.3 Estudios que evaluaron la eficacia de la ciclosporina 0,1 % vs otras concentraciones

4 estudios ^(25,26,27,28) compararon la ciclosporina 0,1%, con la concentración al 0,05% además de un grupo control que recibió el vehículo. Adicionalmente, 1 estudio ⁽²⁴⁾ utilizó concentraciones diferentes (0,2% y 0,4 %) preparadas intrahospitalariamente.

Para la evaluación de la eficacia, los autores, utilizaron parámetros clínicos, exceptuando el estudio de Brignole y colaboradores ⁽²⁶⁾ en el cual se determinó el efecto del medicamento sobre los niveles de marcadores inflamatorios celulares y antígenos relacionados con apoptosis, en las células conjuntivales.

El parámetro que mostró diferencia estadísticamente significativa en todos los estudios fue la sintomatología. Independientemente de la concentración utilizada, hubo disminución o mejoría en 1 o 2 síntomas en los grupos tratados con ciclosporina vs tratados con vehículo.

Solo un estudio encontró mejoría en el test de Schirmer al comparar ciclosporina vs vehículo ⁽²⁴⁾ y ningún estudio encontró diferencias en el TBUT.

2 estudios ^(24,28) encontraron diferencias estadísticamente significativas en la tinción corneal o conjuntival a favor de la ciclosporina 0,1 % comparada con el vehículo.

Ningún estudio reportó beneficios a favor de ciclosporina 0,1 % vs otras concentraciones.

En el estudio de Brignole y colaboradores hubo disminución estadísticamente significativa en el porcentaje de células que expresaron HLA-DR y CD40 en pacientes tratados con ciclosporina comparando la medición basal con la final y comparando con aquellos tratados con el vehículo. Los niveles de expresión del antígeno HLA-DR también disminuyeron, particularmente en el grupo de ciclosporina al 0.05%.

CD40 ligando disminuyó en todos los grupos, FAS no mostró diferencias significativas y APO2.7 se incrementó paradójicamente, tanto en porcentaje celular como en niveles de expresión.

Wirta y colaboradores ⁽²⁸⁾ encontraron disminución de expresión de HLA en todos los grupos, sin diferencias significativas entre ellos.

Tabla 3. Estudios que evaluaron la eficacia de la ciclosporina 0,1 % vs otras concentraciones

Estudio / Año	Tipo de estudio	Región	Pacientes y Tiempo	Evaluación o intervención	Parámetros	Resultados	Efectos adversos % (No pacientes)
Stevenson y cols 2000 (24)	Ensayo clínico, aleatorizado, multicéntrico con grupo control	Estados Unidos	162 12 semanas	Ciclosporina 0.1 % vs Ciclosporina 0.05%, 0.2 % y 0.4 % vs Vehículo 2 veces al día	Tinción corneal y conjuntival Schirmer OSDI, TBUT, PIO Agudeza visual Ciclosporina en sangre Microbiología conjuntival	Diferencias estadísticamente significativas en tinción conjuntival y 1 síntoma (sensación de cuerpo extraño)	4,9 % (8) Mayor en grupo control.
Sall y cols 2000 (25)	Ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico doble ciego, con grupo control	Estados Unidos	877 6 meses	Ciclosporina 0.1 % Vs Ciclosporina 0.05% Vs Vehículo 2 veces al día	Tinción corneal OSDI EVA Schirmer Ciclosporina en sangre	Test de Schirmer y visión borrosa mejoría en grupo ciclosporina vs vehículo	29,1 % (85) Vs 25,3 % (74) Vs 19,5 % (57)

Brignole y cols 2001 (26)	Ensayo clínico, aleatorizado, Con grupo control	Europa	169	Citología de impresión en pacientes con Ciclosporina 0.1 %, 0.05% o vehículo	Porcentaje de células conjuntivales que expresan marcadores inflamatorios y nivel de expresión.	Disminución HLA-DR y CD40 basales vs finales y tratados con ciclosporina vs vehículo. Grupo ciclosporina 0,1% % de células HLA-DR Basal: 57,53% ± 31,73% 3 m 41,73% ± 33,57% 6 m 38,59% ± 32,95%	No reporte
Baiza-Durán y cols 2010 (27)	Ensayo clínico, aleatorizado, multicéntrico .	México	183	Ciclosporina 0,1 % Vs Ciclosporina 0,05% Vs Vehículo	Síntomas Tinción corneal Schirmer Hiperemia conjuntival TBUT	Grupo tratado con ciclosporina 0,05% presento mayor disminución de síntomas.	Solo reporta ausencia de efectos adversos serios
Wirta y cols 2018 (28)	Ensayo clínico, aleatorizado, multicéntrico doble ciego	Estados unidos	207	Ciclosporina (CyclASol) 0,1% y 0,05 % Vs Vehículo Vs (Restasis ®)	Tinción corneal y conjuntival. EVA OSDI HLA-DR	Mejoría de tinción corneal y conjuntival a las 4 y 12 semanas y disminución puntaje de OSDI en grupo CyclASol	31,4% (65) sensación de quemadura 17 %

EVA: Escala Visual Analógica, OSDI: Ocular Surface Disease Index, TBUT: Tear Breakup Time, HLA-DR: Human Leukocyte Antigen- DR isotype

6.2 Evaluación de la seguridad

La evaluación de la seguridad se determinó a nivel ocular y sistémica. A nivel ocular, 5 estudios ^(21,22,24,28,30) reportaron los efectos sobre la presión intraocular y la agudeza visual y 1 estudio ⁽²⁴⁾ midió los cambios de la flora conjuntival antes y después de la intervención. El perfil de seguridad sistémica se evaluó en 5 estudios ^(21,22,24,25,29) a través de la medición de ciclosporina en sangre.

La tolerancia se determinó en todos los estudios, por medio de encuestas, indagando por los síntomas durante la aplicación, la adherencia, la preferencia a un determinado colirio o la suspensión del tratamiento.

Efectos adversos

El porcentaje de efectos adversos reportado fue muy variado, tan bajo como 4,9% hasta más del 50 % de los pacientes. El efecto adverso más frecuente, fue el escozor durante la instilación de los colirios, que se presentó entre el 9% y 30% de los pacientes que recibieron ciclosporina vs 1,6% y 8,9 % de los que recibieron el vehículo. Estos fueron reportados entre leves a moderados en la mayoría de los estudios.

En solo un estudio ⁽³⁰⁾ que incluyó 412 participantes quienes recibieron ciclosporina al 0,1 %, se encontró disminución en la agudeza visual en 12,6% de los pacientes y un incremento del valor promedio de la PIO final con respecto a la medición basal en 0,18 mmHg.

Ciclosporina en sangre

Los niveles de ciclosporina en sangre no superaron los 5 ng/ml en ningún estudio que midió este parámetro.

Stevenson y colaboradores ⁽²⁴⁾ no encontraron diferencias en los niveles de ciclosporina en sangre, al utilizar diferentes concentraciones del fármaco, mientras que Small y colaboradores ⁽²⁹⁾ detectaron niveles de ciclosporina en sangre en 7 de 128 (5,5%) del grupo que recibió ciclosporina al 0,1% vs 0% del grupo que recibió ciclosporina al 0,05%.

Adicionalmente, no se encontró relación entre mayor concentración de ciclosporina con mayores niveles en sangre o dosis acumulada en el tiempo.

Microbiología conjuntival

En 1 ensayo clínico ⁽²⁴⁾ se realizó estudio microbiológico a 162 pacientes a la semana 12 de tratamiento y a la 4 semana postratamiento. No se encontraron diferencias en la flora bacteriana de pacientes tratados con ciclosporina vs aquellos tratados con el vehículo.

6.2.1 Estudios que evaluaron la seguridad de la ciclosporina 0,1%

Los tres estudios evaluaron exclusivamente la seguridad con diferentes parámetros; 1 estudio realizó evaluación paraclínica (niveles séricos), ⁽²⁹⁾ 1 estudio utilizó evaluación clínica ⁽³⁰⁾ y el tercero determinó la adherencia y tolerancia retrospectivamente, a través de revisión de archivos clínicos. ⁽³¹⁾

Tabla 4. Estudios que evalúan la seguridad de la ciclosporina 0,1 %.

Estudio / Año	Tipo de estudio	Región	Pacientes y Tiempo	Evaluación o intervención	Parámetros	Resultados	Efectos adversos % (No pacientes)
Small y cols 2002 (29)	Ensayo clínico, aleatorizado, Multicéntrico	Estados Unidos	128 12 meses	Ciclosporina 0,1% y 0,05%	Concentración de ciclosporina en sangre.	grupo ciclosporina 0,1% 7/128 (5,5%) grupo ciclosporina 0,05% 0/96	No reporta
Barber y cols 2005 (30)	Multicéntrico No enmascarado	Estados Unidos	412 36 meses	Ciclosporina 0,1% 2 veces al día	PIO Agudeza visual Biomicroscopia Encuesta	Incremento en promedio de PIO 0.18 mm Hg. Disminución de AV en 12,6%.	Total: 65,3% (269) Relacionado con el tratamiento: 22,1% (91)
Hind y cols 2019 (31)	Descriptivo	Escocia	52 pacientes 11 meses	Ciclosporina 0,1% (Ikervis®)	Porcentaje de pacientes que suspendieron el medicamento	7,7% (4) pacientes descontinuaron el tratamiento	11,6 % (6)

PIO: Presión Intraocular.

7.DISCUSION

En relación con las características demográficas, los artículos incluidos en esta revisión concuerdan con los grandes estudios epidemiológicos, en que la población femenina, mayor de 50 años es la población más frecuentemente afectada por el síndrome de ojo seco, al parecer relacionado con el papel que las hormonas en la fisiopatología de la enfermedad. ⁽⁵⁾

La mayoría de los estudios revisados, que evaluaron la eficacia de la ciclosporina, fueron homogéneos en cuanto a los criterios de inclusión y exclusión de los pacientes reclutados, el grado de severidad de la enfermedad (moderado a severo) y los parámetros clínicos (tinción corneal con fluoresceína y síntomas) utilizados para evaluar el efecto terapéutico, lo cual refleja el interés por demostrar los cambios a nivel corneal principalmente. Sin embargo, esto contrasta con los ensayos clínicos utilizados para la aprobación de la ciclosporina oftálmica en Estados Unidos, donde principalmente se midió el aumento del volumen lagrimal, a través del test de Schirmer, para definir el incremento en la producción lagrimal, suprimida por la inflamación, presente en el síndrome de ojo seco. ⁽³²⁾

En el 70 % de los estudios se encontró mejoría en por lo menos un síntoma de ojo seco y la mitad de los estudios de esta revisión, reportaron la mejoría en la epitelopatía corneal de los pacientes tratados con ciclosporina, lo cual es consistente con lo encontrado en la literatura, donde se reporta que aproximadamente el 50 % de los ensayos clínicos, encuentran mejoría de las lesiones de la superficie ocular cuando estudia el efecto de este fármaco, en el síndrome de ojo seco.⁽³³⁾ Sin embargo, cabe anotar que el efecto real del medicamento no puede medirse adecuadamente en aquellos estudios que lo compararon con el vehículo, dado que este último, es una sustancia oleosa que permanece sobre la superficie ocular y puede generar efectos beneficiosos sobre el epitelio.

Los efectos sobre los marcadores de inflamación, encontrados en 3 ensayos clínicos, ^(21,22,26) fueron consistentes con hallazgos obtenidos por Galatoire y colaboradores ⁽³⁴⁾ quienes midieron los marcadores de inflamación utilizando técnica de citometría de flujo y observaron disminución en la expresión del antígeno HLA-DR en las células conjuntivales, de pacientes tratados con ciclosporina, comparado con aquellos que recibieron el vehículo.

En referencia al tiempo de acción, los dos estudios que evaluaron la ciclosporina al 0,1% sin grupo control, encontraron mejoría, principalmente en pacientes tratados 6 meses atrás, con ciclosporina de menor concentración. Por su parte, Labetoulle y colaboradores ⁽²³⁾ encontraron más probabilidad de recaída en el grupo con tratamiento previo de 6 meses vs 12 meses. Estos hallazgos sugieren que se logra mayor efecto terapéutico, si el tratamiento es prolongado por un periodo mayor o igual a 6 meses, como ha sido sugerido en otras publicaciones. ^(2,35)

En términos de seguridad, la mayoría de los estudios reportaron mayores efectos adversos no serios, a nivel ocular, en los pacientes tratados con ciclosporina que en aquellos que recibieron el vehículo, lo cual concuerda con los hallazgos de revisiones clínicas actuales ^(6,32) donde se encuentra que la aplicación de ciclosporina a nivel ocular genera escozor, dolor o irritación durante su instilación. Este efecto está relacionado con las propiedades químicas de la molécula de ciclosporina, como su alto peso molecular y pobre solubilidad, así como por las condiciones en las cuales deben ser fabricados los colirios, que requieren de un componente lipídico como vehículo, debido a que la molécula de ciclosporina es altamente hidrofóbica. ^(36,37)

En cuanto al perfil de seguridad sistémica, los niveles séricos de ciclosporina, alcanzados durante la aplicación tópica, no fueron detectados en todos los pacientes que recibieron el medicamento. Además, en aquellos donde se

detectaron, los niveles fueron muy bajos, comparados con valor considerado toxico, cuando se emplean otras vías de administración. ⁽³⁸⁾

Al comparar la ciclosporina al 0,1% con otras concentraciones, ningún estudio encontró superioridad en términos de eficacia, pero tampoco se encontraron mayores efectos adversos, al compararla con la concentración al 0,05% que es la concentración más frecuentemente utilizada en Norteamérica. Lo cual sugiere que ambas concentraciones son igualmente seguras y eficaces.

Dentro de las limitaciones cabe destacar que en la mitad de los estudios ^(21,22,23,26,27,28) los autores declararon tener relación financiera o ser consultores de la entidad que financió el estudio, lo cual podría limitar la interpretación objetiva de los resultados.

8.CONCLUSIONES

1. La ciclosporina A oftálmica al 0,1%, parece ser más efectiva en la mejoría de los síntomas de ojo seco, que en la reparación del daño epitelial corneal.
2. El efecto de la ciclosporina A oftálmica al 0,1%, parece ser mayor en pacientes tratados durante 6 o más meses.
3. Los hallazgos sugieren que, en comparación con la ciclosporina al 0,05%, la ciclosporina al 0,1%, puede ser equiparable en términos de seguridad y eficacia.
- 4.El escozor o quemazón durante la instilación, es la principal causa de pobre tolerancia al medicamento.
5. A nivel sistémico, la ciclosporina tópica, parece ser segura dado la mínima absorción sistémica encontrada en los estudios.

9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Craig JP, Nichols KK, Akpek EK, Caffery B, Dua H, Liu Z S, Joo C, Nelson JD, Nichols JJ, Tsubota K, Stapleton F. TFOS DEWS II Definition and Classification Report. *The Ocular Surface*. 2017; 15: 276–283.
2. de Oliveira RC, Wilson SE. Practical guidance for the use of cyclosporine ophthalmic solutions in the management of dry eye disease. *Clinical Ophthalmology*, 2019. 13:1115–1122.
3. Donnenfeld E, Pflugfelder SC. Topical Ophthalmic Cyclosporine: Pharmacology and Clinical Uses. *Survey of Ophthalmology*. 2009; 54(3): 321–338.
4. Stapleton F, Alves M, Bunya VY, Jalbert I, Lekhanont K, Malet F, Na KS, Schaumberg D, Uchino M, Vehof J, Viso E, Vitale S, Jones L. TFOS DEWS II Epidemiology Report. *Ocular Surface*. 2017; 15(3): 334–365.
5. Sullivan DA, Rocha EM, Aragona P, Clayton JA, Ding J, Golebiowski B, Hampel U, McDermott AM, Schaumberg DA, Srinivasan S, Versura P, Willcox MD P. TFOS DEWS II Sex, Gender, and Hormones Report. *Ocular Surface*. 2017; 15(3): 284–333.
6. de Paiva CS, Pflugfelder SC, Ng SM, Akpek EK. Topical cyclosporine a therapy for dry eye syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2019(9).
7. Knop E, Knop N, Millar T, Obata H, Sullivan DA. The international workshop on meibomian gland dysfunction: Report of the subcommittee on anatomy, physiology, and pathophysiology of the meibomian gland. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 2011; 52(4): 1938–1978.

8. Bron AJ, de Paiva CS, Chauhan SK, Bonini S, Gabison EE, Jain S, Knop E, Markoulli M, Ogawa Y, Perez V, Uchino Y, Yokoi N, Zoukhri D, Sullivan DA. TFOS DEWS II pathophysiology report. *Ocular Surface*. 2017; 15(3):438–510.
9. Gomes JA, Azar DT, Baudouin C, Efron N, Hirayama M, Horwath-Winter J, Kim T, Mehta JS, Messmer EM, Pepose JS, Sangwan VS, Weiner AL, Wilson SE, Wolffsohn JS. TFOS DEWS II iatrogenic report. *Ocular Surface*. 2017; 15(3):511–538.
10. Cohen E, Spierer O. Dry Eye Post-Laser-Assisted In Situ Keratomileusis: Major Review and Latest Updates. *Journal of Ophthalmology* 2018.
11. Stern ME, Pflugfelder SC. Inflammation in dry eye. *Ocular Surface*. 2004; 2(2): 124–130.
12. Markoulli M, Hui A. Emerging targets of inflammation and tear secretion in dry eye disease. *Drug Discovery Today*. 2019; 24(8): 1427–1432.
13. Baudouin C, Aragona P, Van Setten G, Rolando M, Irkeç M, Del Castillo J B, Geerling G, Labetoulle M, Bonini S. Diagnosing the severity of dry eye: A clear and practical algorithm. *British Journal of Ophthalmology*. 2014; 98(9): 1168–1176.
14. Wolffsohn JS, Arita R, Chalmers R, Djalilian A, Dogru M, Dumbleton K, Gupta PK, Karpecki P, Lazreg S, Pult H, Sullivan BD, Tomlinson A, Tong L, Villani E, Yoon KC, Jones L, Craig J. P. TFOS DEWS II Diagnostic Methodology report. *Ocular Surface*. 2017; 15(3): 539–574.
15. Knop E, Knop N, Millar T, Obata H, Sullivan DA. The international workshop on meibomian gland dysfunction: Report of the subcommittee on anatomy, physiology, and pathophysiology of the meibomian gland. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 2011; 52(4): 1938–1978.

16. Craig JP, Nelson JD, Azar DT, Belmonte C, Bron AJ, Chauhan SK, de Paiva CS, Gomes JA, Hammitt KM, Jones L, Nichols JJ, Nichols KK, Novack, G. D. Stapleton FJ, Willcox MD, Wolffsohn JS, Sullivan DA. TFOS DEWS II Report Executive Summary. *Ocular Surface*. 2017; 15(4): 802–812.
17. Yokoi N, Georgiev GA. Tear-film-oriented diagnosis for dry eye. *Japanese Journal of Ophthalmology*. 2019;63(2): 127–136.
18. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS). Informe de Posicionamiento Terapéutico de ciclosporina (Ikervis®) en el tratamiento de la queratitis grave. 2017: 1–7.
19. Boujnah Y, Mouchel R, El-Chehab H, Dot C, Burillon C, Kocaba V. Étude Prospective, Monocentrique, Non Contrôlée De L'Efficacité De La Tolérance Et De L'Adhésion Au Traitement Par Ciclosporine 0,1 % Au Cours Des Sécheresses Oculaires Sévères. *Journal Français d'Ophtalmologie*. 2018;41(2): 129–135.
20. Pisella PJ, Labetoulle M, Doan S, Cochener-Lamard B, Amrane M, Ismail D, Creuzot-Garcher C, Baudouin C. Topical ocular 0.1% cyclosporine A cationic emulsion in dry eye disease patients with severe keratitis: Experience through the French early-access program. *Clinical Ophthalmology*. 2018; 12: 289–299.
21. Leonardi A, Van Setten G, Amrane M, Ismail D, Garrigue JS, Figueiredo FC, Baudouin C. Efficacy and safety of 0.1% cyclosporine A cationic emulsion in the treatment of severe dry eye disease: A multicenter randomized trial. *European Journal of Ophthalmology*. 2016; 26(4): 287–296.
22. Baudouin C, Figueiredo FC, Messmer EM, Ismail D, Amrane M, Garrigue JS, Bonini S, Leonardi A. A randomized study of the efficacy and safety of 0.1% cyclosporine a cationic emulsion in treatment of moderate to severe dry eye. *European Journal of Ophthalmology*. 2017 ;27(5):520–530.
23. Labetoulle M, Leonardi A, Amrane M, Ismail D, Garrigue JS, Garhöfer G, de la Maza MS, Baudouin C. Persistence of Efficacy of 0.1% Cyclosporin A Cationic Emulsion in Subjects with Severe Keratitis Due to Dry Eye Disease: A Nonrandomized, Open-label Extension of the SANSIKA Study. *Clinical Therapeutics*. 2018;40(11):1894–1906.

24. Stevenson D, Tauber J, Reis BL. Efficacy and safety of cyclosporin A ophthalmic emulsion in the treatment of moderate-to-severe dry eye disease: a dose-ranging, randomized trial. The Cyclosporin A Phase 2 Study Group. *Ophthalmology*. 2000;107(5):967-74.
25. Sall K, Stevenson OD, Mundorf TK, Reis BL. Two multicenter randomized studies of the efficacy and safety of cyclosporine ophthalmic emulsion in moderate to severe dry eye disease. *Ophthalmology*. 2000; 107(4): 631–639.
26. Brignole F, Pisella PJ, De Saint Jean M, Goldschild M, Goguel A, Baudouin C. Flow cytometric analysis of inflammatory markers in KCS: 6-month treatment with topical cyclosporin A. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 2001;42(1): 90–95.
27. Baiza-Durán L, Medrano-Palafox J, Hernández-Quintela, E, Lozano-Alcazar J, Félix Alaníz-de La OJ. A comparative clinical trial of the efficacy of two different aqueous solutions of cyclosporine for the treatment of moderate-to-severe dry eye syndrome. *British Journal of Ophthalmology*. 2010; 94(10): 1312–1315.
28. Wirta DL, Torkildsen GL, Moreira HR, Lonsdale JD, Ciolino JB, Jentsch G., Beckert M, Ousler GW, Steven P, Krösser S. A Clinical Phase II Study to Assess Efficacy, Safety, and Tolerability of Waterfree Cyclosporine Formulation for Treatment of Dry Eye Disease. *Ophthalmology*. 2019; 126(6): 792–800.
29. Small DS, Acheampong A, Reis B, Stern K, Stewart W, Berdy G, Epstein R, Foerster R, Forstot L, Tang-Liu DDS. Blood Concentrations of Cyclosporin A during Long-Term Treatment with Cyclosporin A Ophthalmic Emulsions in Patients with Moderate to Severe Dry Eye Disease. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*. 2002; 18(5): 411–418.
30. Barber LD, Pflugfelder SC, Tauber J, Foulks GN. Phase III safety evaluation of cyclosporine 0.1% ophthalmic emulsion administered twice daily to dry eye disease patients for up to 3 years. *Ophthalmology*. 2005;112(10): 1790–1794.

31. Hind J, Macdonald E, Lockington D. Real-world experience at a Scottish university teaching hospital regarding the tolerability and persistence with topical Ciclosporin 0.1% (Ikervis) treatment in patients with dry eye disease. *Eye (Basingstoke)*. 2019 ;33(4): 685–686.
32. Holland EJ, Darvish M, Nichols KK, Jones L, Karpecki PM. Efficacy of topical ophthalmic drugs in the treatment of dry eye disease: A systematic literature review. *Ocular Surface*. 2019;17(3): 412–423.
33. Jones L, Downie LE, Korb D, Benitez-del-Castillo JM, Dana R, Deng SX, Dong PN, Geerling G, Hida, RY, Liu Y, Seo KY, Tauber J, Wakamatsu TH, Xu J, Wolffsohn JS, Craig JP. Informe de gestión y tratamiento de TFOS DEWS II. *The Ocular Surface*. 2017;581–637.
34. Galatoire O, Baudouin C, Brignole F, Pisella PJ. Flow Cytometry in Impression Cytology During Keratoconjunctivitis Sicca: Effects of Topical Cyclosporin A on HLA DR Expression. *J Fr Ophtalmol*. 2003 Apr;26(4):337-343.
35. Wilson SE, Perry HD. Long-term resolution of chronic dry eye symptoms and signs after topical cyclosporine treatment. *Ophthalmology*. 2007;114(1): 76-9.
36. Lallemand F, Felt-Baeyens O, Besseghir K, Behar-Cohen F, Gurny R. Cyclosporine A delivery to the eye: A pharmaceutical challenge. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2003; 56(3): 307–318.
37. Patel D, Wairkar S. Recent advances in cyclosporine drug delivery: challenges and opportunities. *Drug Delivery and Translational Research*. 2019; 9(6):1067–1081.
38. Burkle WS. Blood level monitoring. 1985. 19: 250.

