

## TRABAJO ORIGINAL

# Tratamiento de la queratitis sicca severa e inflamación ocular con ciclosporina A tópica

Treatment of the severe queratitis sicca and ocular inflammation with topical cyclosporine A

Blanca Alzamora-Barrios<sup>1</sup>, Luis Guerra-Palomino<sup>1</sup>, Hugo Jiménez-Arenas<sup>2</sup>, Milagros Torres-Zavala<sup>2</sup>, Alfonso Cárdenas-Merino<sup>1</sup>, Guillermo Barriga-Salaverry<sup>1</sup>, Maruja Yupari-Capcha<sup>3</sup>, Fernando-Román D'Alessio<sup>4</sup>.

### RESUMEN

**OBJETIVO.** Determinar la eficacia y la seguridad del tratamiento de la queratitis o queratoconjuntivitis sicca severa (QSS) e inflamación ocular con la solución tópica de ciclosporina A al 0,1%. **MATERIAL Y MÉTODOS.** Estudio descriptivo, retrospectivo, serie de casos. Se revisó 24 historias clínicas de pacientes evaluados en el Servicio de Oftalmología del Hospital Nacional Arzobispo Loayza de Lima de noviembre del 2006 a agosto del 2007; 16 portadores de QSS (síndrome de Sjögren primario), cinco con síndromes de Sjögren secundario (tres con AR, uno con AR más LES, uno con AR más Nevi de Ota), dos con amiloidosis conjuntival y corneal; y un paciente con oftalmoplejía del III nervio derecho postraumática y pseudofaquia en el ojo derecho con inflamación ocular. Todos recibieron ciclosporina A al 0,1% tópica, dos veces al día, por no haber respondido al tratamiento lubricante ocular, AINE, corticoides e inmunosupresores sistémicos. Los controles fueron realizados a la semana, 14 días y luego mensual, reevaluándose los síntomas y determinándose la diferencia de la evaluación corneal, conjuntiva interpalpebral, test de Schirmer y tear BUT (tiempo de ruptura de la película lagrimal). Se realizó un examen oftalmológico completo, hemograma completo, glicemia basal, creatinina sérica y transaminasas. **RESULTADOS.** Se evaluó 24 pacientes, 22 mujeres y 2 varones, con edades entre 32 y 74 años. Los 16 pacientes portadores de QSS sin enfermedad sistémica u ocular asociada, evolucionaron favorablemente, remitiendo, en promedio, la queratoconjuntivitis en dos meses y mejorando los síntomas y la agudeza visual en dos semanas. En los pacientes con enfermedad sistémica u ocular asociada, los síntomas mejoraron en un promedio de 30 días y la queratitis remitió en un promedio de cuatro meses. El test de Schirmer fue en promedio de 2 mm al inicio del tratamiento y de 4 mm al mes. El promedio del BUT fue de 3 segundos al inicio del tratamiento y 7 segundos al octavo mes de tratamiento. Se evidenció una disminución de la frecuencia del uso de lubricantes en los pacientes con síndrome de Sjögren primario. No se reportaron efectos adversos locales ni sistémicos en los pacientes estudiados. **CONCLUSIONES.** La ciclosporina A al 0,1% tópica fue efectiva y segura en el tratamiento de la queratitis sicca severa e inflamación ocular.

**PALABRAS CLAVE:** Queratitis, queratoconjuntivitis sicca, úlceras corneales, síndrome de Sjögren, artritis reumatoidea, escleritis, ciclosporina A.

### ABSTRACT

**OBJECTIVE:** To determine the efficacy and safety of topical cyclosporine A 0,1% for the treatment of severe queratitis or queratoconjunctivitis sicca (QS) and ocular inflammation. **MATERIAL AND METHODS:** Descriptive and retrospective study. It comprised 24 files of patients that were evaluated in the Ophthalmology Service in Hospital Loayza of Lima in the period from November 2006 to August 2007: 16 with the diagnosis of severe queratitis or QS (primary Sjögren's syndrome), five associated with secondary Sjögren's syndrome – three with RA, one with RA plus SLE and one with RA plus Ota's nevi-, two with corneal and conjunctival amyloidosis and one with post traumatic ophthalmoplegia of the third right cranial nerve and pseudofaquia. All of them received topical cyclosporine 0,1% twice a day after failure of the

common treatments with lubricants, topical and systemic NSAIDs, topical and systemic steroids and, inclusively, immunosuppressors. Follow ups were at one week, two weeks and the monthly with complete ophthalmologic evaluation that included corneal exam, interpalpebral conjunctiva, Schirmer's test and tear BUT (break up time); and, besides, hemogram, fast glycemia, creatinine and transaminases activities were determined. **RESULTS:** Twenty four patients were evaluated, 22 male and 2 women with an age that ranged between 32 and 74 yr-old. The 16 patients with primary queratoconjunctivitis sicca had relief of symptoms at two weeks and remission at two months. And, patients with secondary QS had relief of symptoms at one month and remission at four months. In average, Schirmer's test was 2 mmm at baseline and 4 mm at one month; and, the tear BUT was 3 seconds at baseline and 7 seconds at 8 month. It was observed a decreased use of lubricants in patients with primary Sjögren's syndrome. It was reported neither locally nor systemic side effects among the treated patients. **CONCLUSIONS:** Topical cyclosporine A 0,1% was effective and safe for the treatment of severe QS and ocular inflammation.

**KEY WORDS.** Queratitis, queratoconjunctivitis sicca, corneal ulcers, Sjögren's syndrome, rheumatoid arthritis, scleritis, cyclosporine A.

1. Médico Asistente del Servicio de Oftalmología del Hospital Nacional Arzobispo Loayza (HNAL). Profesor de la Facultad de Medicina Alberto Hurtado, Universidad Peruana Cayetano Heredia.
2. Médico Residente del Servicio de Oftalmología del HNAL, Facultad de Medicina Alberto Hurtado, Universidad Peruana Cayetano Heredia.
3. Médico Asistente del Servicio de Reumatología del HNAL
4. Médico Asistente del Servicio de Medicina del HNAL.

## INTRODUCCIÓN

La queratoconjuntivitis sicca (QCS) es un desorden que con mayor frecuencia se presenta en mujeres pero que en general afecta a una gran cantidad de personas a nivel mundial. En cuanto a la fisiopatología, las investigaciones actuales refieren que se trataría de un proceso inflamatorio principalmente mediado por células. La ciclosporina A, es un agente inmunomodulador que tiene actividad antilinfocitos *T-killer*, interfiriendo con la producción de interleuquina-2, la que afecta la glándula lagrimal y la superficie ocular

La artritis reumatoidea (AR) es un trastorno autoinmune, multisistémico e inflamatorio. Se considera el desorden vascular del colágeno que más frecuentemente afecta el segmento anterior del ojo. El compromiso ocular comprende desde la queratoconjuntivitis sicca hasta alteraciones corneoesclerales destructivas<sup>(19,25,27)</sup>. La escleritis puede presentarse en diversas formas típicas: anterior difusa, anterior nodular, escleritis necrotizante, escleritis posterior o escleromalacia perforante<sup>(19,25,27)</sup>.

Es frecuente el hallazgo de articulaciones afectadas y factor reumatoideo positivo en los pacientes con escleritis necrotizante o queratitis ulcerativa periférica asociada con artritis reumatoidea<sup>(19,25,35)</sup>. Las úlceras corneales periféricas en pacientes con artritis reumatoidea están relacionadas con una vasculitis sistémica potencialmente fatal; y requiere tratamiento con inmunosupresores sistémicos o corticoides orales<sup>(19,22,35)</sup>.

Las úlceras centrales y queratólisis tienen un comportamiento distinto, ya que no se asocian a inflamación ocular ni a actividad sistémica<sup>(19,35)</sup>. Aunque el mecanismo de las úlceras corneales centrales no está establecido, estudios inmunohistoquímicos han hallado células T autoinmunes similares a las encontradas en el líquido sinovial de pacientes con artritis reumatoidea<sup>(19,34,36)</sup>.

La terapia inmunosupresora sistémica ha demostrado ser efectiva en el tratamiento de úlceras periféricas no ocurriendo lo mismo con las úlceras centrales<sup>(19,26)</sup>.

Existen reportes que refieren que la inmunosupresión local con ciclosporina tópica puede resolver las úlceras corneales centrales estériles y escleromalacia reumatoidea, evitando las complicaciones de la inmunosupresión sistémica<sup>(26,37,39-41)</sup>.

En cuanto a los efectos adversos que podrían presentarse con el uso tópico de ciclosporina A se incluye: ardor ocular, y con menor frecuencia: hiperemia conjuntival, secreción ocular, epífora, dolor ocular, sensación de cuerpo extraño, prurito, visión borrosa, dificultad para leer, depósitos corneales y halos alrededor de la luz.

No se ha reportado el incremento de infecciones oculares bacterianas, micóticas o virales con el uso de ciclosporina A tópica<sup>(38,39,41,43)</sup>.

En el lupus eritematosos sistémico (LES), la manifestación ocular más frecuente es la queratoconjuntivitis sicca en los pacientes con control sistémico inadecuado. Ocasionalmente puede producir queratitis ulcerativa periférica, episcleritis y escleritis.

La escleritis asociada al LES está generalmente acompañada de una reactivación de la inflamación sistémica; es del tipo no necrotizante y generalmente responde a los AINE o esteroides sistémicos<sup>(25,26)</sup>.

En lo referente a la amiloidosis, esta puede ser localizada primaria o secundaria y escleritis sistémica primaria y secundaria. En casi todos ellas pueden observarse depósitos corneales de amiloide excepto en la amiloidosis sistémica secundaria. La forma más frecuente es la amiloidosis secundaria localizada que se observa en la córnea o en la conjuntiva, después de un traumatismo o una afección ocular crónica. La enfermedad flictenular, la queratitis intersticial, el tracoma, la sarcoidosis, la proteinosis lipídica, la fibroplasia retrolental, la uveítis, el glaucoma, la lepra y el queratocono son algunos de las patologías que producen amiloidosis secundaria localizada. La amiloidosis secundaria asociada a queratopatía climática en gotas puede presentarse como múltiples líneas en empalizada por todo el estroma.<sup>(25)</sup>

El amiloide puede aparecer como una masa o masa de pequeño tamaño, color rosa salmón a blanco amarillento, carnosas, ceras y a veces nodulares, ya sea en la córnea o en la conjuntiva, como depósitos grisáceos perivasculares, como depósitos lamelares o como un pannus subepitelial. El diagnóstico suele realizarse histológicamente y se realiza tinciones con rojo de congo y permanganatos. El amiloide es una proteína fibrosa, no colágena que contiene 2 a 5% de carbohidratos. La estructura de los depósitos amiloides varía en las diferentes formas de amiloidosis. En la amiloidosis sistémica primaria inmunoglobulínica, el amiloide contiene fragmentos de cadenas ligeras de inmunoglobulinas. En la amiloidosis sistémica hereditaria, se acumula con mayor frecuencia la transtiretina. En la amiloidosis sistémica secundaria, el componente fundamental de los depósitos amiloides es una proteína (proteína AA) que parece ser un producto de degradación de un reactivo sérico, no relacionado con inmunoglobulinas. Tanto los depósitos amiloides primarios como los secundarios se asocian con una proteína estructural (proteína AP) que también está presente en el suero normal.

En la amiloidosis sistémica primaria puede también aparecer oftalmoplejía y ptosis, y en la forma familiar se observan opacidades vítreas o glaucoma. Se han reportado algunos casos de familiares que muestran una distrofia en empalizada y signos de amiloidosis sistémica primaria. Algunas veces la amiloidosis puede disminuir la visión y en estos casos se puede realizar queratoplastias penetrante, pero puede reaparecer la distrofia en el injerto a los 3 años. La queratectomía

fototerapéutico con excimer láser puede utilizarse para tratar las erosiones recidivantes o para mejorar la visión (25). No se ha encontrado literatura sobre el uso de ciclosporina A tópica en pacientes con amiloidosis conjuntival y corneal.

Este estudio se realizó para determinar la eficacia y la seguridad del tratamiento de la queratitis sicca severa (QSS) e inflamación ocular con la solución tópica de ciclosporina A al 0,1%.

## MÉTODOS

Este estudio es descriptivo, retrospectivo, serie de casos. Se revisó 24 historias clínicas de pacientes evaluados en el Servicio de Oftalmología del Hospital Nacional Arzobispo Loayza de Lima en el periodo de noviembre del 2006 a agosto del 2007; 16 portadores de queratitis sicca severa (síndrome de Sjögren primario), 5 síndromes de Sjögren secundario (tres con AR, uno con AR más LES, uno con AR más Nevi de Ota), dos con amiloidosis conjuntival y corneal; un paciente con oftalmoplejía del III nervio derecho postraumática, queratitis sicca límbica superior, pseudofaquia en ojo derecho e inflamación ocular. A todos se les aplicó tratamiento con ciclosporina A al 0,1% tópica dos veces al día por no haber respondido al tratamiento lubricante ocular, AINE tópicos y/o sistémicos, corticoides tópicos y/o sistémicos e incluso algunos con inmunosupresores sistémicos.

Los controles fueron realizados a la semana, 14 días y luego mensual; reevaluándose la sintomatología y determinándose la diferencia de la evaluación corneal, conjuntiva interpalpebral, test de Schirmer y BUT (tiempo de ruptura de la película lagrimal)

Se realizó examen oftalmológico completo, hemograma completo, glicemia basal, creatinina sérica y transaminasas.

## RESULTADOS

De los 24 pacientes evaluados, 22 fueron del sexo femenino y 2 del sexo masculino, cuyas edades fueron de 32 a 74 años. Los 16 pacientes portadores de queratitis sicca severa sin enfermedad sistémica u ocular asociada, evolucionaron favorablemente, remitiendo la queratoconjuntivitis en un promedio de 2 meses y mejorando la sintomatología y la agudeza visual en un promedio de 2 semanas.

En relación a los pacientes con enfermedad sistémica u ocular asociada los síntomas mejoraron en un promedio de 30 días, la queratoconjuntivitis remitió en un promedio de 4 meses.

El test de Schirmer fue en promedio de 2 mm al inicio del tratamiento y de 4 mm al mes. El promedio del BUT fue de 3 segundos al inicio del tratamiento y 7 segundos al octavo mes de tratamiento. Se evidenció disminución de la frecuencia del uso de lubricantes en los pacientes con síndrome de Sjögren primario.

No se reportaron en las historias clínicas revisadas efectos adversos locales ni sistémicos en los pacientes estudiados.

## DISCUSION

La queratoconjuntivitis sicca severa, caracterizada por la presencia de lesiones corneales y conjuntivales persistentes, que empeoran si el cuadro de sequedad progresa, o no desaparecen totalmente si la secreción lagrimal mejora, dejando secuelas de superficie irreversibles como leucomas cicatriciales, opacidades corneales, neovascularización corneal, borramiento de pliegues lacunares, simbléfaron, etc; puede producir disminución de la agudeza visual permanente llegando incluso a la ceguera.

Dentro de los tratamiento propugnados para esta patología ocular -aparte de los lubricantes oculares, tratamiento ambiental, físico, médico etiológico, médico hipersecretor (parasimpaticomiméticos<sup>(18,42)</sup>, beta-adrenérgicos, mucosecretadores, mucorregulares y micolíticos), antiinflamatorios tópicos, cirugía aportadora de lágrima, oclusiones canaliculares, reducción de la fisura palpebral, trasplante de limbo- se ha incluido desde hace 18 años el tratamiento tópico con ciclosporina A que es un agente inmunomodulador que bloquea los genes implicados en la activación de las células T-killer (pero no a las T-helper) interfiriendo la producción celular de interleuquina-2 y otras citoquinas. Por estudios recientes se conoce que dentro de la fisiopatología de la queratoconjuntivitis sicca es muy importante el mecanismo inflamatorio mediado por citoquinas y receptores celulares que se encuentran en la glándula lagrimal y en la superficie ocular<sup>(28,44)</sup>. Por tanto, la ciclosporina A tópica al actuar a este nivel, bloqueando la inflamación, aumenta la producción de lágrimas en los pacientes portadores de esta patología.

En el presente estudio se ha evidenciado mejoría en los pacientes portadores de queratoconjuntivitis sicca severa (punctata y filamentosa) sin asociación de enfermedad sistémica (Sjögren primario) que recibieron tratamiento con ciclosporina A tópica al 0,1% cada 12 horas por un periodo promedio de 8 meses. La mejoría de los síntomas se evidenció a partir de la segunda semana lo cual es similar a lo reportado por otros investigadores<sup>(19,37,43,44)</sup>.

La tinción de la superficie ocular interpalpebral con fluoresceína, y la agudeza visual mejoraron a partir de la segunda semana. La queratoconjuntivitis sicca se resolvió en un promedio de dos meses, lo que concuerda con lo encontrado en otros estudios.<sup>(19,37,43,44)</sup> En lo relacionado al test de Schirmer no hubo un cambio realmente significativo pero sí se encontró con mayor frecuencia un aumento del BUT; lo que también ha sido reportado.<sup>(37,44)</sup>

La disminución de la frecuencia de uso de sustitutos lagrimales se evidenció a partir del primer mes de tratamiento en los pacientes con síndrome de Sjögren primario. Estos hallazgos son similares a lo encontrado por otros autores<sup>(37,41,43,44)</sup>.

Los pacientes con síndrome de Sjögren secundario, tres de ellos asociado a escleritis anterior difusa (AR más LES, AR, AR más Nevi de Ota) que presentaron queratoconjuntivitis sicca severa

asociada a escleritis anterior difusa iniciaron la mejoría a partir de la segunda semana de tratamiento. Estos hallazgos fueron similares a los reportados por Aguaviva y Barbosa, quienes utilizaron ciclosporina tópica al 0,5% cada 12 horas por seis meses<sup>(19)</sup>.

En lo relacionado a la paciente portadora de AR y queratoconjuntivitis sicca severa con úlcera corneal central y microperforación en ojo derecho, evolucionó favorablemente con el tratamiento a partir de la segunda semana, resolviéndose la úlcera en tres meses, quedando como secuela un leucoma adherente.

Se encontró también otra paciente portadora de AR y queratoconjuntivitis sicca severa con úlcera corneal periférica, la cual inició la mejoría a partir de la primera semana, remitiendo la úlcera al segundo mes. Esta evolución concuerda con lo reportado en otros estudios.<sup>(19,27,39,44)</sup>

Todos los pacientes con síndrome de Sjögren secundario recibieron tratamiento sistémico con corticoides e inmunomoduladores sistémicos. Se evidenció en estos pacientes con úlcera corneal, neovascularización y reepitelización como signo de mejoría alrededor de la segunda semana, disminuyendo la vascularización al igual que los signos de inflamación en los meses siguientes, similar a lo reportado.<sup>(19)</sup>

En relación a los pacientes con queratoconjuntivitis sicca límbica superior severa -uno de ellos portador de oftalmoplejía del III nervio derecho postraumático y pseudofaquia y el otro portador de AR-, ambos mejoraron a partir del primer mes y resolviéndose el cuadro al cuarto mes de tratamiento.

Los pacientes portadores de amiloidosis conjuntival asociada a queratoconjuntivitis sicca mejoraron a partir del primer mes de tratamiento. No se ha encontrado literatura sobre el uso de ciclosporina A tópica en pacientes con amiloidosis conjuntival y corneal por lo que consideramos que éste sería un primer reporte.

En cuanto a la seguridad del uso de ciclosporina A tópica al 0,1% no se reportaron en las historias clínicas revisadas efectos colaterales oculares ni sistémicos. Estos hallazgos concuerdan con lo publicado por otros autores<sup>(37-41,44)</sup>.

En conclusión, la ciclosporina A tópica al 0,1% fue efectiva y segura en el tratamiento de la queratoconjuntivitis sicca e inflamación ocular en el grupo de pacientes estudiados.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Sall K, et al. Two Multicenter, Randomized Studies of Efficacy and safety of Cyclosporine Ophthalmic Emulsion in Moderate to Severe Dry Disease. *Ophthalmology* 2000;107(4):631-639.
- Donato BF, et al. Senile Atrophy of the Human Lacrimal Gland: The contribution chronic inflammatory disease. *Br Ophthalmol* 1984;68:674-80.
- Schein O, et al. Prevalence of dry eye among the elderly. *Am J Ophthalmol* 1997; 124:732-8.
- Lemp MA, et al. Recent development in dry eye management. *Ophthalmology* 1987; 94:1299-1304.
- Lubniewsky AJ, et al. Diagnosis and management of dry eye and ocularly sulfatase disorders. *Ophthalmology Clinic of North America* 1990;3:575-94.
- Makie I, et al. Diagnostic implication of tear protein profiles. *Br J Ophthalmol* 1984;68:3321-4.
- Scott BJ, et al. Endophthalmitis associated with microbial keratitis. *Ophthalmology*

- 1996;103:1864-70.
- Tsubota K, Saito I, Miyasaka N. Determination of granzyme and perforin A expressed in lacrimal glands of patients with Sjogren's syndrome. *Am J Ophthalmol* 1994;117:120-121.
- O'Keefe SJ, Tamura J, Kincaid RL, et al. FK-506 and the CsA sensitive activation of the interleukine -2 promoter by calcineurin. *Nature* 1992;357:692-694.
- Kanai A, Alba RM, Takano T, et al. The effect on the cornea of alpha cyclodextrin vehicle for cyclosporine eye drops. *Transplant Proc* 1989;21:3150-52.
- Kasone RN, Salibury MA, Waid DA. Spontaneous canine keratoconjunctivitis sicca. A useful model for human keratoconjunctivitis sicca: treatment with cyclosporine eye drops. *Arch Ophthalmol* 1989;107:1210-16.
- Tsubota K. Novedades en el tratamiento del ojo seco. *Intl Ophthalm Clin* (edición española) 1995; pp 115-128.
- Kerwick GN, et al. Paracentral rheumatoid-corneal ulceration clinical feature and cyclosporine therapy. *Ophthalmology* 1992;99:80-88.
- Lemp MA. Basic principles and classification of dry eye disorders. In: Lemp MA, Marquardt R, eds. *The dry eye. A comprehensive guide classification of dry eye*. Berlin: Springer-Verlag, 1992, p. 101-130.
- Lemp MA. Report of the National Eye Institute/Industry workshop on Clinical Trials in Dry Eyes. *CLAO J* 1995;21:221-232.
- Lemp MA, Ralph RA. Rapid development of band keratopathy in dry eyes. *Am J Ophthalmol*. 1977; 83: 657-659.
- Mendicutte J, Lamfuss JM, Eder F, et al. Ciclosporina tópica en la regeneración de la superficie ocular: queratoconjuntivitis vernal y sicca. *Arch Soc Espan Oftalmol* 1994;167:347-354.
- Murrubé J. Ojo Seco. Quito-Ecuador: Tecnimedia editorial, S.L. 1997, p.202.
- Aguaviva M, Barbosa G. Tratamiento de úlceras corneales y escleromalacia en pacientes con artritis reumatoidea. *Oftalmol. St. Lucia* 2005;4(3):81-85.
- Pflugfelder SC, Wilhelmus KR, Osato MS, et al. The autoimmune nature of aqueous tear deficiency. *Ophthalmology* 1986;93:1513-17.
- Makie IA, et al. Diagnostic implication of tear protein profiles. *Br J Ophthalmol* 1984; 68:3321-4.
- Foster CS, Forstot SL, Wilson AW. Mortality rate in rheumatoid arthritis patients developing necrotizing scleritis or peripheral keratitis. *Ophthalmology* 1984;91:1253-1262.
- Seal DV. The effect of ageing and disease on tear constituents. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1985;104:355-362.
- Kajan BD. Cyclosporine A. *N Eng J Med* 1989;321:1725-38.
- Grayson. *Enfermedades de la Cornea*. 4ª edición. Madrid: Editorial Harcourt Brace S.A, 1999; p.19:364-378, 394-395, 489, 499.
- Foster CS. Immunosuppressive therapy for external inflammatory disease. *Ophthalmology* 1980;87:140-150.
- Jabs DA. Ocular manifestations of the rheumatic diseases. In: Tasman W, Jaeger ED, eds. *Duane's Clinical Ophthalmology*. Rev ed, vol. 4. Philadelphia: JB Lippincott; 1992:26.
- Bjerrum KB. Keratoconjunctivitis sicca and primary Sjogren's in a Danish population aged 30-60 years. *Acta Ophthalmol Scand*. 1997;75:281-6.
- Schein OD, Muñoz B, Tielsh JM, et al. Prevalence of dry eye among the elderly. *Am J Ophthalmol* 1997;124:723-8.
- Kaswan RL, Salishiry MA, Waid DA. Spontaneous canine keratoconjunctivitis sicca. A useful model for human keratoconjunctivitis sicca: Treatment with cyclosporine eye drops. *Arch Ophthalmol*. 1989;107(8):1210-16.
- Morgan RV, Abrams KL. 1991. Topical administration of cyclosporine for treatment of keratoconjunctivitis sicca in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 199:1043-1046.
- Belin MW, Bouchard CS, Franz S, Chmielinska J. Topical cyclosporine in high risk corneal transplants. *Ophthalmology* 1989;96:1144-50.
- Bleik PH, Tabbara KF. Topical cyclosporine in vernal keratoconjunctivitis. *Ophthalmology* 1991;98:1679-84.
- Kernick GN, Pflugfelder SC, Haimonci R, et al. Paracentral rheumatoid corneal ulceration, clinical features and cyclosporine therapy. *Ophthalmology* 1992;99:80-88.
- Jayson MIV, Easty DL. Ulceration of the cornea in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1997;336:428-432.
- Michels ML, Cabo LM, Caldwell DS, et al. Rheumatoid arthritis and sterile corneal ulceration. *Arthritis Rheum* 1984;27:606-614.
- Sall K, Stevenson OD, Mundorf TK. The Cyclosporine A Phase 3 study group two multicenter, randomized studies of the efficacy and safety of cyclosporine ophthalmic emulsion in moderate to severe dry eye disease. *Ophthalmology* 2000;107:631-9.
- Kachi S, Hirano K, Takesue Y, Miura M. Unusual corneal deposit after the topical use of cyclosporine as eyedrops. *Am J Ophthalmol* 2000;130:667-9.
- Williams DA comparative approach to topical cyclosporine therapy. *Eye* 1997;11:453-64.
- Gottsch JD, Akpek BK. Topical cyclosporine simulates neovascularization in resolving sterile rheumatoid central corneal ulcers. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2000;98:81-7.
- Stevenson D, Tauber J, Reis BL. The cyclosporine A Phase 2 study Group efficacy and safety of cyclosporine A ophthalmic emulsion in the treatment of moderate-severe dry eye disease. *Ophthalmology* 2000;107:967-74.
- Arroyave CP. Pilocarpina oral eficaz para ojos secos asociados con Sjögren Ocular. *Surgery News (Latin America edition)* setiembre/octubre 2003; 15(5):
- Domenfeld E. Experience expands the reach of Restasis. *Rev Ophthalmol* 2003;10:54-56.
- Vásquez M, Trujillo A. Ciclosporina A tópica en el tratamiento del síndrome de Sjögren moderado a severo. *Rev Per Oftalmol*. 2004;XXVII(2):29-32.

Correspondencia: Dra. Blanca Alzadora Barrios, e-mail: bab1516@yahoo.com