



Trabajo Fin de Máster

“Uveítis inducidas por fármacos; Revisión de la literatura”

Máster en Subespecialidades Oftalmológicas: Inflamación ocular y uveítis

Curso 2023-2024.

IOBA. Universidad de Valladolid

Alumno: Luis Miguel Salazar Amature

Tutores: Dra. Lidia Cocho Archiles

Dr. José María Herreras

Julio 2024

Índice

| | |
|---|----|
| Abreviaturas: | 5 |
| 1. Resumen | 6 |
| 2. Estado del arte | 7 |
| 2.1 Introducción | 7 |
| 2.2 Diagnóstico y seguimiento | 9 |
| 2.3 Patogénesis de la UIF | 10 |
| 2.3.1 Mecanismo directo:..... | 10 |
| 2.3.2 Mecanismo indirecto: | 10 |
| 2.4 Manifestaciones clínicas | 11 |
| 3. Justificación..... | 11 |
| 4. Hipótesis: | 12 |
| 5. Objetivos: | 12 |
| 5.1 Objetivo General..... | 12 |
| 5.2 Objetivos específicos:..... | 12 |
| 6. Materiales y métodos | 12 |
| 7. Resultados: | 13 |
| 7.1 Inmunoterapias para tratamiento de neoplasias | 13 |
| 7.2 Terapias de inmunomodulación sistémica..... | 15 |
| 7.3 Terapia antiinfecciosa..... | 16 |
| 7.4 Otros fármacos..... | 17 |
| 7.5 Uveítis asociadas a la vacunación | 18 |
| 8. Discusión | 20 |
| 9. Conclusiones:..... | 22 |
| 10. Bibliografía..... | 22 |

Abreviaturas:

CMV: Citomegalovirus

CTLA-4 (del inglés Cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4): Proteína asociada a linfocito T citotóxico

HLA (del inglés Human leukocyte antigen): Antígeno leucocitario humano

HSV: Virus del herpes simple

HZV: Virus del herpes zóster

ICI: Inhibidores de puntos de control inmunitario

IGRA (del inglés Interferón- γ release assays): Ensayo de liberación de interferón alfa

IL: Interleuquina

MAPK (del inglés Mitogen-activated protein kinase): Proteína quinasa activada por mitógenos

TINU: Nefritis tubulointersticial aguda y uveítis

OMS: Organización mundial de la salud

PD-1 (del inglés Programmed cell death protein 1): Proteína de muerte celular programada-1

SIDA: Síndrome de inmunodeficiencia adquirida

TNF: Factor de necrosis tumoral

TINU: Nefritis tubulointersticial aguda y uveítis

UIF: Uveítis inducidas por fármacos

VKH: Vogt-Koyanagi-Harada

VEGF: Factor de crecimiento endotelial vascular

1. Resumen

Las uveítis inducidas por fármacos son causa poco común de inflamación ocular y de difícil diagnóstico. Su fisiopatología es poco conocida, pero se han propuesto varios mecanismos y son múltiples las moléculas farmacológicas que podrían estar involucradas con esta enfermedad. Por lo anterior identificarlas puede ser difícil al haber tanta variabilidad en la presentación clínica y a que generalmente se trata de un diagnóstico de exclusión al no existir una prueba específica que indique al fármaco como agente causal.

Las uveítis inducidas por fármacos se pueden presentar como uveítis anterior de manera más frecuente, pero existen casos de uveítis posterior, vasculitis y lesiones coriorretinianas. Se han desarrollado herramientas para identificar al fármaco y su relación de causalidad con la uveítis, tales como el algoritmo de Naranjo y el algoritmo de la Organización Mundial de la Salud.

Este trabajo pretende realizar una revisión de la literatura que permita exponer los posibles mecanismos de inflamación, clasificar los fármacos inductores de uveítis, su fisiopatología, la forma clínica más frecuente y su tratamiento.

Palabras clave: uveítis, farmacológica, vasculitis, retinitis

Keywords: uveitis, pharmacologically, vasculitis, retinitis

2. Estado del arte

2.1 Introducción

La uveítis es una patología poco frecuente que puede afectar pacientes de cualquier edad, siendo prevalente como una de las mayores causas de pérdida visual a nivel mundial. El pico de aparición de la enfermedad se da entre la tercera y cuarta década de la vida, produciendo potencialmente una limitación visual severa (en EE. UU. del 10% al 15% de pacientes con ceguera se asocia a la uveítis), lo que deriva en una limitación física, productiva y funcional para los pacientes y sus familias. Los pacientes en edad pediátrica son cerca del 5%-10% del total de la población que padecen de esta patología, que es especialmente deletérea en ellos. Las uveítis tienen causas muy variadas con un tratamiento específico para cada una de ellas; el diagnóstico preciso y su tratamiento temprano es fundamental para el pronóstico en este grupo poblacional (1).

Dentro de los distintos tipos de uveítis, las uveítis inducidas por fármacos (UIF) y por vacunas tienen una baja prevalencia (de hasta 0.5% en algunos estudios), pero poseen el potencial de poner en riesgo la visión de quien las padezca (2,3). Con el devenir de nuevos fármacos sistémicos, tópicos, intra y perioculares, las uveítis asociadas a su uso han aumentado. En los noventa, agentes antiinfecciosos como la rifabutina, el cidofovir y los bifosfonatos eran los principales agentes causales de esta patología. Desde los 2000, las reacciones inflamatorias oculares asociadas a inmunomoduladores como el interferón y los anti-TNF han aumentado; de la misma manera, ha cobrado mayor importancia la farmacovigilancia de nuevos fármacos, sobre todo los antineoplásicos con dianas moleculares específicas (4). Dadas las características de esta patología, principalmente inflamatoria, en el contexto de una etiología “antiinflamatoria” se les, ha definido como “uveítis paradójicas”. Por lo anterior, la identificación de la medicación como agente causal de la reacción inflamatoria ocular será de especial importancia ya que la suspensión del agente etiológico o su inmunomodulación adyuvante serán pilares importantes del tratamiento de las UIF (5).

La mayoría de las publicaciones se basan en estudios observacionales de reportes de caso, asociadas a reacciones adversas a medicamentos o postvacunales, de notificación voluntaria, por lo que existen muchas UIF de las que se desconoce su agente causal (6).

En oftalmología no existe una forma directa de relacionar la aparición de una respuesta adversa a fármacos, ya que se cuenta con una anatomía y fisiología particular que dificulta establecer una relación de causalidad por el bajo nivel de evidencia científica (6,7). Pese a ello la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha promovido el uso de la terminología de respuesta adversa a fármacos, como también el uso de los criterios de Naranjo para determinar la medida de asociación entre un fármaco y el efecto adverso (tablas 1 y 2) (8,9); a mayor puntuación en los criterios de Naranjo, mayor probabilidad de una relación causal entre fármaco y evento adverso. Utilizando estos criterios se ha establecido una relación causal definitiva en las uveítis relacionadas con la inyección de anticuerpos contra el factor de crecimiento vascular endotelial (AntiVEGF, por sus siglas en inglés), inyección intravítrea o intravenosa de cidofovir, rifabutina, bifosfonatos, sulfamidas, al igual que agentes tópicos como corticoesteroides, brimonidina y

análogos de las prostaglandinas. De igual manera se ha señalado una causalidad probable en las uveítis inducidas por inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), fluoroquinolonas, dietilcarbamazina, triamcinolona intraocular y las vacunas contra influenza, sarampión, paperas, rubeola. Una relación posible se ha establecido entre las uveítis inducidas por la vacuna del virus de la varicela zoster (2,7). Existen algunas discrepancias entre los criterios de Naranjo y de la OMS como lo ha expuesto Cordero et al, evidenciando que la utilidad de éstas podría ser limitadas en algunos casos (tabla 3).

Tabla 1: Evaluación de la causalidad de las reacciones adversas sospechosas (Organización Mundial de la Salud) (9).

| <i>Causalidad</i> | <i>Criterios</i> |
|------------------------------|--|
| <i>Definitiva</i> | Cierta relación temporal entre el evento clínico y la administración del fármaco. No hay otra explicación plausible para el evento clínico. Respuesta clínica plausible a la retirada del fármaco. Respuesta clínica plausible a la reintroducción del fármaco (si es posible). |
| <i>Probable o presumible</i> | Relación temporal razonable entre el evento clínico y la administración del fármaco. Es poco probable que se deba a una enfermedad concomitante u otros fármacos o sustancias químicas. Respuesta clínica plausible a la retirada del fármaco. No hay respuesta clínica plausible a la reintroducción del fármaco. |
| <i>Posible</i> | El evento clínico se produce dentro de una secuencia temporal razonable tras la administración del fármaco. Podría explicarse por una enfermedad concomitante u otros fármacos o sustancias químicas. Puede faltar información sobre la retirada del fármaco o no estar clara. |

Tabla 2: Criterios de Naranjo para establecer la asociación entre un medicamento y una reacción adversa (8).

| Criterio | Sí | No | No sé |
|--|-----------|-----------|--------------|
| ¿Hay informes concluyentes previos sobre esta reacción? | +1 | 0 | 0 |
| ¿La reacción adversa apareció después de la administración del fármaco sospechoso? | +2 | -1 | 0 |
| ¿La reacción adversa mejoró cuando se suspendió el fármaco o se administró un antagonista específico? | +1 | 0 | 0 |
| ¿La reacción adversa reapareció cuando se readministró el fármaco? | +2 | -1 | 0 |
| ¿Existen causas alternativas (aparte del fármaco) que podrían haber causado la reacción por sí solas? | -1 | +2 | 0 |
| ¿La reacción reapareció cuando se administró un placebo? | +1 | 0 | 0 |
| ¿Se detectó el fármaco en la sangre (u otros fluidos) en concentraciones conocidas por ser tóxicas? | +1 | 0 | 0 |
| ¿La reacción fue más grave cuando se aumentó la dosis o menos grave cuando se disminuyó? | +1 | 0 | 0 |
| ¿El paciente tuvo una reacción similar al mismo medicamento o a medicamentos similares en alguna exposición previa? | +1 | 0 | 0 |
| ¿El evento adverso fue confirmado por alguna evidencia objetiva? | +1 | 0 | 0 |
| Puntuación | | | |
| Probabilidad causal total: 0-13 | | | |

| |
|------------------------|
| 9-13 Definitiva |
| 5-8 Probable |
| 1-4 Posible |
| 0 dudosa |

Tabla 3: Medicamentos asociados a uveítis (2).

| Medicamento | Criterios Naranjo | Probabilidad causal | Evaluación de causalidad de la OMS |
|---|--------------------------|----------------------------|---|
| Cidofovir | 11 | Definitiva | Probable/presumible |
| Agentes anti-VEGF | 11 | Definitiva | Posible |
| Rifabutin | 10 | Definitiva | Probable/presumible |
| Sulfonamidas | 10 | Definitiva | Probable/presumible |
| Bifosfonatos | 10 | Definitiva | Cierta |
| Metipranolol | 10 | Definitiva | Cierta |
| Glucocorticosteroides | 9 | Definitiva | Probable/presumible |
| Brimonidina | 9 | Definitiva | Posible |
| Análogos de prostaglandinas | 9 | Definitiva | Posible |
| Vacuna BCG | 9 | Definitiva | Posible |
| Antagonistas del TNF-α | 7 | Probable | Probable - Probable/presumible (etanercept) - Posible (infiximab, adalimumab) |
| Triamcinolona acetona | 7 | Probable | Probable - Posible |
| Vacuna contra la influenza | 7 | Probable | Probable - Posible |
| Vacuna MMR | 7 | Probable | Probable - Posible |
| Vacuna contra la hepatitis B | 6 | Probable | Probable - Posible |
| Fluoroquinolonas | 6 | Probable | Probable - Posible |
| Dietilcarbamazina | 5 | Probable | Probable - Posible |
| Vacuna contra la varicela | 4 | Posible | Posible - presumible |

2.2 Diagnóstico y seguimiento

Los pacientes expuestos a fármacos con un cuadro de uveítis requieren un estudio completo que abarque todas las posibles etiologías, incluyendo una buena anamnesis y revisión por sistemas, como también un examen oftalmológico exhaustivo. Luego de ello y según los hallazgos se podrán buscar incluir serologías para enfermedades inmunológicas y para virus, bacterias, hongos y otras infecciones. Una historia clínica detallada logrará evitar grandes gastos en analíticas adicionales, identificando el agente causal de la uveítis. En estos escenarios se sugiere solicitar prueba treponémica, ensayo de liberación de interferón alfa (IGRA por sus siglas en inglés) o prueba de Mantoux para tuberculosis, radiografía de tórax y laboratorios para descartar sarcoidosis, ya que

estas entidades son grandes simuladoras. Dependiendo del cuadro clínico del paciente, se podría solicitar la reacción en cadena de polimerasa del humor acuoso para virus del herpes simple (HSV), virus del herpes zoster (HZV), citomegalovirus (CMV) y rubeola.

Es recomendable una valoración por oftalmología previo al inicio del tratamiento con fármacos que puedan causar uveítis, como también una visita de seguimiento 3 a 6 meses posterior al inicio del tratamiento. En caso de confirmarse una uveítis, se debe realizar una aproximación multidisciplinaria para evaluar la necesidad de continuar el tratamiento, suspenderlo o disminuir su dosis, dependiendo de la opción de la que más se beneficie el paciente (10,11).

2.3 Patogénesis de la UIF

El diagnóstico de estas uveítis es complicado al no asociarse a una prueba diagnóstica que hable de la relación directa entre fármaco y la aparición de uveítis. La etiología exacta de las UIF es aún desconocida, pero existen varios mecanismos propuestos, directos o indirectos para la aparición de esta patología (5).

2.3.1 Mecanismo directo:

En este mecanismo, el medicamento llega directamente al tejido intraocular, ya sea a través de la aplicación tópica, la inyección intravítrea o la administración intracamerular. Se sospecha que la inflamación ocular que se produce se debe a un efecto tóxico directo del medicamento en sí, de sus metabolitos o del vehículo utilizado para su administración. Este efecto tóxico podría ocasionar una ruptura en la barrera hemato-ocular, lo que a su vez desencadenaría la inflamación ocular(3,7).

2.3.2 Mecanismo indirecto:

- a) Depósito de complejos inmunes: Algunos medicamentos pueden estimular la producción de anticuerpos. Estos anticuerpos se unen a antígenos y forman complejos inmunes que se depositan en el tejido uveal. Esta acumulación desencadena una reacción inflamatoria. Ejemplo: bisfosfonatos (12).
- b) Reacción a antígenos liberados por muerte de microorganismos inducida por antibióticos: Esta reacción inmune puede causar inflamación ocular en menos de 24 horas, generada por la liberación de antígenos o detritus de microorganismos inertes que generen dicha reacción inflamatoria. Ejemplo: rifabutina (5,13).
- c) Alteración de la función de la melanina en la eliminación de radicales libres: Algunos medicamentos pueden unirse a la melanina. Esta unión altera la capacidad de la melanina para eliminar radicales libres, cuya acumulación puede dañar el tejido ocular e inflamarlo. En algunos casos, el medicamento también puede tener un efecto productor de uveítis directo por su alta afinidad por la melanina (como los antimaláricos y las fenotiazinas). Ejemplo: la incidencia de uveítis inducida por corticosteroides es mayor en personas de raza negra (5.4%) que en personas de raza blanca (0.5%) (14).
- d) Inhibidores de puntos de control inmunitario (ICI): Las células tumorales pueden crecer sin control activando receptores inhibidores en las células T específicas del tumor, suprimiendo la función de las células T. Los ICI previenen la activación de estos receptores

inhibidores, permitiendo que las células T ataquen y eliminen las células tumorales. Lamentablemente, los ICI también pueden causar efectos secundarios al activar de manera no específica el sistema inmunitario del huésped, lo que puede provocar inflamación ocular (15,16).

- e) Anti-TNF y reactivación de la uveítis tuberculosa: Los inhibidores del TNF pueden permitir la reactivación de la uveítis tuberculosa crónica latente. Normalmente, el TNF ayuda a controlar la micobacteria. Al neutralizar el TNF con estos medicamentos, la bacteria podría comenzar a replicarse nuevamente dentro del granuloma (17).
- f) Otros mecanismos: Anticonceptivos orales y agentes tópicos como los inhibidores de la colinesterasa también podrían causar uveítis, al afectar la microvasculatura del ojo, provocando una ruptura de la barrera hemato-ocular y permitiendo el paso de células inflamatorias.

2.4 Manifestaciones clínicas

Este tipo de uveítis generalmente se presentan como uveítis anteriores, típicamente no granulomatosas con una inflamación leve a moderada(1). Con menor frecuencia se puede asociar a vitreitis y la frecuencia de lesiones coriorretinianas focales son raras(18). Pese a ello, con el advenimiento de más terapias biológicas y de bloqueo de puntos de chequeo, se han evidenciado más manifestaciones inflamatorias del segmento posterior(15,19).

Otros signos que se podrían encontrar al examen oftalmológico son los precipitados retroqueráticos, sinequias posteriores e hipopion que se han descrito como característicos mas no patognomónicos de UIF secundaria a uso de rifabutina(10,13).

El diagnóstico de las UIF se puede hacer teniendo en cuenta los siguientes criterios, teniendo en cuenta que pueden manifestarse sin que todos se cumplan (5):

1. Se trata de una reacción frecuentemente descrita y documentada
2. La mejoría de la sintomatología aparece al disminuir la dosis o retirando el fármaco
3. Se excluyen otras causas de los síntomas
4. La clínica empeora con el aumento de la dosis del fármaco
5. El efecto adverso está documentado con evidencia objetiva
6. Efectos similares suceden con fármacos similares
7. Los síntomas recurren al volver a iniciar el fármaco

Las UIF suelen controlarse al retirar la medicación con la que se asocia, pero la re-exposición puede causar reacciones inflamatorias más severas y extensas como endoftalmitis o panoftalmitis (20).

3. Justificación

Las uveítis inducidas por fármacos tienen una baja prevalencia por sus características etiológicas; al ser una patología asociada al efecto adverso de un fármaco, la literatura con la que contamos se basa en reportes de caso aislados, por lo que la asociación con el desarrollo de uveítis se

complejiza y generalmente no se tiene en cuenta como diagnóstico diferencial. El aumento del uso de fármacos como los análogos de prostaglandinas, antiangiogénicos y terapias antineoplásicas nuevas hace que sea de suma importancia considerar este subgrupo de uveítis dentro de los posibles diagnósticos: algunos de ellos pueden simular patologías inflamatorias oculares severas como el síndrome de Harada, sarcoidosis, endoftalmitis y panoftalmitis. La mayoría de los reportes se basan en la observación clínica sin una confirmación histopatológica, por lo que las relaciones de causalidad en estos casos son difíciles de establecer.

La identificación del fármaco como agente causal de la reacción inflamatoria ocular será de especial importancia ya que la suspensión del agente etiológico o su inmunomodulación adyuvante serán pilares del tratamiento de las UIF.

Este trabajo pretende realizar una revisión de la literatura que permita exponer los posibles mecanismos de inflamación, clasificar los fármacos inductores de uveítis, su fisiopatología, la forma clínica más frecuente y su tratamiento utilizando revisiones previamente realizadas y corroborando la información en los reportes originales.

4. Hipótesis:

Las uveítis inducidas por fármacos son un grupo de enfermedades potencialmente graves, poco conocidas y estudiadas por su baja prevalencia, lo que por consiguiente puede dificultar su diagnóstico y oportuno tratamiento.

5. Objetivos:

5.1 Objetivo General: Realizar una revisión literaria a través una búsqueda en la literatura extensa sobre las uveítis inducidas por fármacos y sus agentes etiológicos asociados.

5.2 Objetivos específicos:

- Identificar los fármacos que más frecuentemente se asocian a la uveítis como evento adverso.
- Conocer las manifestaciones clínicas de la UIF más frecuentemente reportadas en la literatura científica e identificar el tiempo de debut de los síntomas desde el inicio del tratamiento con el fármaco.
- Evaluar el tratamiento indicado en estos casos, su tiempo de uso, la necesidad o no de retirar el fármaco inductor.

6. Materiales y métodos

Para realizar esta revisión de la literatura, se buscaron artículos de revisión en español, inglés y francés en la base de datos PubMed. Se seleccionaron primero las revisiones que hablaban sobre "efectos secundarios oculares" y "uveítis inducida por medicamentos". Luego, para cada fármaco que se ha estudiado, se buscaron artículos que lo mencionaran en conjunto con las siguientes palabras clave: "efectos secundarios oculares", "toxicidad ocular", "uveítis", "retina" y "retinopatía".

En general, se seleccionaron primero las revisiones publicadas y luego se revisaron las publicaciones originales sobre cada medicamento. No se incluyeron en la revisión las moléculas que ya no se comercializan debido a su toxicidad o a que no fueron efectivas en el tratamiento del cáncer.

7. Resultados:

Al realizar la búsqueda encontramos 13 artículos de revisión sobre las UIF y a partir de éstos se encontraron más de 80 artículos de reporte de caso. Ya que la mayoría de los artículos de referencia son reportes de caso, no hay homogeneidad en la forma en que se presentan los resultados. Por lo anterior, enunciaremos cada grupo farmacológico con los principios activos que se han relacionado con la aparición de uveítis deteniéndonos en la fisiopatología, manifestaciones clínicas más frecuentes y su tratamiento, extrayendo la información de las revisiones y artículos originales.

7.1 Inmunoterapias para tratamiento de neoplasias

La inmunoterapia para el tratamiento de neoplasias más reciente incluye inhibidores de la proteína quinasa (BRAF) y proteína activadora de mitógenos (MEK) e inhibidores de puntos de control inmunitarios (ICI). En ensayos clínicos clave de ICI fue baja la frecuencia de efectos adversos oftalmológicos (0,4%-1%) (21). En un informe reciente, el 41,1% de los pacientes con inmunoterapia contra el melanoma maligno desarrollaron efectos secundarios oculares de los cuales el 14,7% se presentó con uveítis (22,23). En la mayoría de los casos, la uveítis asociada a ICI y la asociada a inhibidores de BRAF y MEK suele ser bilateral. Por lo general, responde a la terapia con corticosteroides tópicos, regionales o sistémicos, o la suspensión del fármaco inductor(1,7,15).

- Inhibidores de la proteína quinasa BRAF (vemurafenib y dabrafenib) y MEK (trametinib)

Vemurafenib: La inhibición selectiva de la vía MAPK por inhibición BRAF o MEK es un componente clave para el tratamiento del melanoma metastásico con mutación BRAF. El vemurafenib fue el primer fármaco inhibidor de la tirosina quinasa selectivo desarrollado para el melanoma con mutación BRAF. Un estudio muestra cómo la reacción adversa más frecuentemente reportada en estos pacientes fue la uveítis (4%). Para quienes reportan la uveítis incluía uveítis intermedia, iritis, iridociclitis y vitreítis. El tiempo promedio del inicio de la uveítis fue de 117 días y recurrió en 4 de 23 pacientes. Todas las uveítis fueron adecuadamente controladas con corticoides tópicos, perioculares y ciclopléjico, y ningún paciente sufrió ceguera asociada al uso del fármaco (24). Con su uso más frecuente, se ha evidenciado que la uveítis anterior bilateral es la forma más frecuente en estos casos, pero también existen reportes de panuveítis, edema macular quístico y síndromes semejantes a Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) y sarcoidosis (19,25,26).

Dabrafenib: Fue el segundo fármaco en su categoría avalado por la FDA para tratamiento de melanoma metastásico con mutación BRAF. Se ha asociado a efectos adversos oculares severos (no uveínicos) como conjuntivitis, edema macular quístico, cambios parecidos a la

coriorretinopatía central serosa y oclusión de vena central de la retina (22,27–29). Algunos casos aislados con el uso conjunto de dabrafenib y trametinib han presentado uveítis severa asemejándose a un síndrome de VKH con edema del disco óptico, que responden de manera adecuada pulso de esteroides (30).

Trametinib: Es un inhibidor selectivo del MEK1 y MEK2 aprobado por la FDA en 2013 para el tratamiento de melanomas irresecables estadio IIIC o melanoma metastásico con mutación BRAF V600E/K. De los melanomas, el 80% al 90% presentan la mutación V600E y 10% al 20% la mutación V600K. Puede ser usado en monoterapia, pero generalmente es usado en combinación con dabrafenib por mayor índice de no progresión del melanoma(31). El uso combinado con dabrafenib ha mostrado varios casos de uveítis semejantes a VKH, al igual que uveítis bilaterales y membranas epirretinianas (30,32).

- Inhibidores de puntos de chequeo (iplimumab, pembrolizumab, nivolumab)

Los inhibidores de puntos de control inmunitarios (ICI en inglés) son terapias dirigidas recientes que se utilizan en el tratamiento de cáncer metastásico. Las células tumorales pueden estimular los receptores inhibitorios de los linfocitos T, lo que disminuye la respuesta inmune y aumenta su supervivencia (3). Los ICI buscan estimular las células T para la subsecuente eliminación de las células tumorales (1,33). Su principal aplicación está en los melanomas metastásicos, donde la actividad de la proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK en inglés) que se genera a través de la mutación de esta tiene un papel importante en la patogénesis. Desde el 2011 se ha desarrollado como objetivo la producción de anticuerpos monoclonales anti antígeno asociado a linfocito T anticitotóxicos (CTLA-4 en inglés), como el ipilimumab, con adecuada respuesta duradera en el tratamiento de melanomas metastásicos (34). El nivolumab y pembrolizumab aumentan la rata de muerte celular programada en células tumorales y dendríticas al activar a los linfocitos T. El nivolumab es un anticuerpo monoclonal humano de inmunoglobulina G4 que se liga al receptor de muerte programada-1 (PD-1 en inglés) y bloquea la interacción PD-L1 y PD-L2, inhibiendo la respuesta celular inmune. Ha sido aprobado por la FDA para su uso en melanoma en 2014, carcinoma de células renales en 2015, carcinoma de célula pequeña en 2015 y carcinoma pulmonar metastásico en 2015. El pembrolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado altamente selectivo isotipo IgG4-kappa que también bloquea el PD-1, lo que lleva a la muerte celular (34); ha sido aprobado para una cantidad amplia de tumores, entre ellos melanoma, carcinoma pulmonar de célula pequeña y no célula pequeña, carcinoma escamocelular de cabeza y cuello, algunos linfomas, cáncer gástrico, esofágico, cáncer de cuello uterino, carcinoma hepatocelular, carcinoma de células de Merkel, carcinoma de células renales, y carcinoma endometrial (35,36).

Múltiples reportes de caso evidencian el alto riesgo de uveítis no infecciosas comparadas a inmunoterapia no asociada a ICI. Un análisis de farmacovigilancia en seguimiento a 41674 pacientes con cáncer habla de 1268 pacientes con efectos adversos oculares, siendo 15.1%

uveítis(37). Un estudio retrospectivo mostró que el ICI más relacionado con uveítis fue el ipilimumab, seguido la combinación ipilimumab/nivolumab (38,39).

Se cree que el mecanismo por el que se genera la uveítis en estos casos es a través de una respuesta de hipersensibilidad tipo II, lo que genera la activación de la vía clásica del complemento, llevando al a muerte celular y a la reacción inflamatoria subsecuente (39).

Según los reportes, la uveítis llegó a ser cerca del 70% de las reacciones adversas oculares, de las cuales 80% fueron bilaterales al momento del diagnóstico (40). En una cohorte retrospectiva los pacientes en tratamiento con ICI tuvieron dos veces más riesgo de desarrollar uveítis no infecciosa en comparación a los que no recibieron este tipo de tratamiento (28). Una revisión de la literatura de 241 ojos mostró que la uveítis anterior fue el tipo más común de uveítis (37.7%), seguida de panuveítis (34%) y uveítis posterior (25.7%) (41). Algunos autores han encontrado un porcentaje considerable de panuveítis VKH-like con el uso de estos fármacos (42). Reportes recientes han mostrado que el atezolizumab (anti-PD-L1) tiene una mayor tendencia a la uveítis posterior, con un porcentaje tres veces mayor en comparación a otros ICI (41). Dos casos de uveítis Birdshot-like también se han descrito (39).

7.2 Terapias de inmunomodulación sistémica

- Anti TNF- α (infliximab, adalimumab, etanercept)

Los antagonistas TNF- α son un grupo de fármacos ampliamente utilizados en el tratamiento de enfermedades inmunes sistémicas como la artritis reumatoide, artritis idiopática, enfermedad inflamatoria intestinal, artritis psoriásica y la espondilitis anquilosante, como también uveítis que se asocien o no a estas enfermedades. El aumento en el uso de estos fármacos ha llevado a evidenciar los efectos adversos oculares, entre ellos la uveítis (10). El factor de necrosis tumoral alfa es una proteína ácida que se produce principalmente por los macrófagos como respuesta a la inflamación e infección. Los receptores I y II están expresados en células pigmentadas epiteliales intraoculares, que a su vez producen TNF- α y metaloproteínas de matriz que pueden generar TNF- α transmembrana al medio intraocular, resultando en una cascada inmunológica mediada por citoquinas como IL-6, IL-8 y eicosanoides que generan una reacción inflamatoria (17).

En cuanto a este grupo de fármacos, el etanercept, una proteína de fusión quimérica recombinante humanizada fue la primera molécula anti TNF- α aceptada por la FDA. El infliximab es un anticuerpo monoclonal quimérico (ratón-humano) administrado a nivel intravenoso, que ha mostrado buen perfil de seguridad y de control inflamatorio en uveítis no infecciosas (43). El adalimumab es un anticuerpo monoclonal humanizado de administración subcutánea. Los ensayos VISUAL I y II (44), mostraron la efectividad del adalimumab para reducir los brotes de uveítis en comparación al placebo, lo que permitió la reducción del uso de corticoides. Lo anterior permitió aprobar el uso del adalimumab para uveítis no infecciosas anteriores, intermedias y posteriores en pacientes mayores a 2 años.

Las uveítis asociadas con el uso de estos medicamentos generalmente son descritas como anteriores e inician posterior al inicio del tratamiento (con una media de 27 meses) (45). Existen reportes de uveítis que inician 3 semanas a 6 años después del inicio del tratamiento, con manifestaciones que incluyen: uveítis intermedia, periflebitis y coriorretinitis. El tratamiento consiste en la suspensión del fármaco y su re-exposición conduce a recurrencia de la inflamación (5,7,11,19).

Entre los medicamentos acá nombrados, el estudio de Lim et al. Mostró que las uveítis se asociaban más al etanercept que al infliximab o al adalimumab con una odds ratio de 5.375 ($P < 0.001$) y 8.6 ($P < 0.01$) respectivamente (46). También se han descrito casos de granulomatosis sarcoide-like inducida por este grupo de medicamentos, cuyo tratamiento consiste en la suspensión del fármaco y terapia inmunosupresora con corticoides (47).

7.3 Terapia antiinfecciosa

- Cidofovir

El cidofovir es un nucleótido acíclico utilizado para el tratamiento de la retinitis por citomegalovirus (CMV) resistente a aciclovir. Comparado con el ganciclovir, valganciclovir y foscarnet requiere menor número de dosis para el tratamiento del CMV. LA forma activa de su disfosfonato prolonga la vida media intracelular, lo que se traduce en mayor duración de su efecto.

Tanto la administración intravítrea como la intravenosa se ha asociado con uveítis anterior en 44-89% de los pacientes (3). La uveítis anterior granulomatosa es característica, asociada con sinequias posteriores e hipotonía ocular (hasta en el 22% de los pacientes). Adicionalmente se asocia a esto las complicaciones secundarias a la reacción inflamatoria (maculopatía exudativa, desprendimiento de cuerpo ciliar, efusión coroidea). Éstas últimas no están presentes en la uveítis de recuperación inmunológica del SIDA, lo que permite diferenciarlas. Generalmente esta uveítis tiene buena respuesta a tratamiento corticoide y ciclopléjico sin necesidad de suspender el tratamiento(48).

- Rifabutina

Derivada de la rifampicina es un antibiótico antimicobacteria oral que se utiliza como profilaxis para el mycobacterium avium complex en pacientes inmunocomprometidos. La uveítis característica de este fármaco es anterior asociada a hipopion, unilateral o bilateral (5,48) y depende de la dosis y su duración. Se ha documentado la reaparición de la uveítis cuando se expone nuevamente al paciente a la medicación, inclusive al reducir la dosis. Se ha documentado la exacerbación de la uveítis con el uso concomitante de claritromicina y ritonavir ya que inhiben las enzimas hepáticas como CYP450 y CYP3A (49). Suspender el uso del fármaco y el uso de corticoides tópicos es el tratamiento para este tipo de uveítis.

- Sulfonamidas

Son la primera línea de tratamiento para muchas infecciones bacterianas, incluyendo otitis media, bronquitis, sinusitis, neumonía e infecciones del tracto urinario. Los efectos oculares secundarios se asocian a alteración visual, queratitis, conjuntivitis, edema periorbitario, y menos frecuentemente la uveítis, que generalmente son anteriores y bilaterales (50). Generalmente el fármaco que más se ha asociado con las uveítis en este grupo de fármacos es el trimetoprim-sulfametoxazol. La aparición de la uveítis es aguda, a los pocos días de inicio de la utilización del fármaco (51). La reacción adversa de este grupo de medicamentos es el síndrome de Steven-Johnson y/o la necrosis epidérmica tóxica que puede cursar con múltiples manifestaciones oculares, entre ellas, la uveítis de manera poco frecuente (10,48).

- Moxifloxacino

Es una quinolona de cuarta generación utilizada en el tratamiento de sinusitis bacteriana aguda, bronquitis bacteriana crónica exacerbada, neumonía adquirida en la comunidad, infecciones de piel y tejidos blandos e infecciones intraabdominales complicadas (3). En 2004 se reportó por primera vez la uveítis asociada a moxifloxacino en una mujer de 77 años en tratamiento de neumonía neumocócica, quien desarrolló uveítis anterior aguda bilateral asociada a dispersión pigmentaria (10). Desde entonces, múltiples casos se han reportado en la literatura. Según la OMS, la asociación entre moxifloxacino y la aparición de uveítis es “posible” luego de la revisión de 40 reportes de caso (3,5). La presencia de transiluminación del iris y dispersión pigmentaria son características de este tipo de uveítis y en pocos pacientes puede terminar en atrofia difusa del iris. Algunos reportes de caso muestran el aumento del riesgo de desarrollar uveítis con el uso de moxifloxacina vs aquellas personas que no la utilizan (10). La moxifloxacina también es factor de riesgo para desarrollar nefritis tubulointersticial aguda y uveítis (síndrome TINU, por sus siglas en inglés) (10).

7.4 Otros fármacos

- Bifosfonatos

Son fármacos utilizados para reducir la aparición de osteoporosis y para prevenir fracturas desarrolladas por enfermedad metastásica al hueso. Casi todos los fármacos de esta familia están asociados a uveítis, escleritis, epiescleritis e inflamación orbitaria (12,52). Están asociados a un 25%-50% mayor riesgo de desarrollar cualquier inflamación ocular en comparación a controles de igual edad (7). El etidronato, residronato, pamidronato, alendronato y ácido zolendrónico pueden causar uveítis bilateral y/o escleritis y epiescleritis unilateral a las pocas horas de aplicación del fármaco (12,52). El pamidronato intravenoso es el bifosfonato mayoritariamente asociado con enfermedad inflamatoria ocular. La inflamación es dosis dependiente y resuelve generalmente retirando el fármaco o utilizando corticoides tópicos, antiinflamatorios no esteroideos orales y/o corticoides orales. La aparición de esta inflamación está relacionada con la liberación de citoquinas proinflamatorias y con elevación de la proteína C reactiva, la interleuquina-1 e interleuquina-6 (12).

- Antiangiogénicos intravítreos

Estos fármacos utilizados para la neovascularización coroidea de múltiples etiologías han disminuido el índice de ceguera asociada a ésta patología. Se han utilizado predominantemente en la degeneración macular asociada a la edad, que ha tenido múltiples estudios de seguridad en los que se han presentado reportes de caso de uveítis inflamatoria (2). Una nueva molécula, brolicizumab, ha presentado mayor tasa de uveítis y vasculitis en comparación a aflibercept, según los estudios HAWK y HARRIER (10).

- Agentes tópicos

La brimonidina, medicamento alfa agonista, puede generar una uveítis anterior granulomatosa con elevación de la presión intraocular, que aparece típicamente de 11 a 15 meses posterior al inicio de tratamiento. Puede iniciar de manera unilateral, pero al cabo de 1 año, ambos ojos se verán afectados. Suspender el fármaco lleva a una mejoría significativa de la inflamación, sin el uso de corticoides tópicos (10).

Los análogos de las prostaglandinas han demostrado la aparición de uveítis anterior y edema macular quístico. Reportes de caso han asociado casos de uveítis y otros fármacos de este grupo como el bimatoprost y travoprost (10). Este grupo de fármacos también se han asociado con cambios en la pigmentación de área periorbitaria, crecimiento de las pestañas y reactivación de queratitis por herpes virus simple. Cerca de 5% de los pacientes tratados con latanoprost por varios meses pueden desarrollar uveítis anterior y se cree que la aparición de esta aparece de manera secundaria a la disrupción de la barrera hemato-acuosa. Paciente que previamente tenían glaucoma y uveítis anterior no desarrollan uveítis asociada al uso de este grupo farmacológico, ya que la mayoría de estos se encontraban utilizando corticoides o inmunomoduladores como tratamiento (3). En casos en los que los pacientes presentan hipertensión ocular secundaria a uveítis se debe tener en cuenta antecedentes como edema macular quístico o queratouveítis herpética, ya que contraindicaría el uso de este grupo de fármacos (7).

7.5 Uveítis asociadas a la vacunación

LA incidencia de la uveítis posterior a la vacunación tiene un rango de 8 a 13 en 100000 personas/año(53). Puede inducir todo tipo de uveítis, siendo la mayoría anteriores transitorias y en pocas ocasiones se asocian a vitreítis, uveítis posteriores que incluyen tipos específicos como síndrome de puntos blancos evanescentes, Vogt-Koyanagi-Harada, epitelio patía plaocide posterior multifocal aguda. vasculitis y panuveítis. Tres mecanismos se han enunciado para la aparición de este tipo de inflamación:

1. Infección directa de las estructuras oculares por virus vivos, especialmente en aquellas basadas en reacción en cadena de la polimerasa (10).
2. Mimetismo molecular entre algunas particular de las vacunas y las estructuras oculares que resultan en reacciones de hipersensibilidad antígeno específicas y mediadas por anticuerpos (10).

3. Adyuvantes o aditivos (como sales de aluminio) que puedan causar uveítis. Aquellas reacciones autoinmunes desencadenadas por adyuvantes son conocidas como síndrome de Shoenfeld (10).

Una revisión del 2016 identificó 289 casos de uveítis asociadas a vacunas. La mayoría de las uveítis presentadas fueron anteriores, transitorias o mejoraban con el tratamiento de corticoides tópicos. La vacuna para la hepatitis B ha sido reportada como la más frecuentes (40.5%), seguida de la vacuna contra el virus del papiloma humano (15.6%), la vacuna contra el virus de la influenza (9.7%) y el bacilo Calmette-Guerin (7.3%) (54).

- Vacunación para la hepatitis

El primer caso reportado de uveítis asociada a esta vacuna fue en 1987, evidenciando la relación causal al exponer nuevamente al paciente a la vacuna con su consiguiente uveítis asociada a los pocos días. Algunos estudios demuestran cómo la aparición de la uveítis está más relacionada con la primera dosis. Reacciones poco frecuentes como VKH y coroiditis placoide posterior se han asociado en escasos reportes (3,5). Vacunas combinadas de fiebre amarilla, hepatitis A y tifus se han asociado a coroiditis multifocal (55).

- Vacunación para la fiebre amarilla

En un reporte de 2019 se describió el caso de un paciente que desarrolló uveítis anterior unilateral diez días después de la inyección que mejoró luego de tratamiento con corticoide tópico. En el mismo reporte se describe la aparición de uveítis intermedia unilateral dos semanas posterior a la vacunación que mejoró seis semanas de tratamiento con prednisona (56).

- Vacunación para el virus del papiloma humano

Esta vacuna puede causar papilitis, retinitis, desprendimiento seroso VKH-like, panuveítis, coroiditis ampiginosa y nefritis tubulointerstitial y uveítis (57,58). Generalmente afecta a mujeres jóvenes con una media de 17 años y aparece durante el primer mes posterior a la vacunación. Existen reportes que evidencian casos de VKH-like que mejoró con el uso de prednisolona sistémica (5,7,10).

- Vacunación para influenza

Se han descrito múltiples manifestaciones inflamatorias oculares asociadas a esta vacuna, incluyendo coroiditis focal, epitelopatía placoide multifocal posterior aguda, síndrome de puntos blancos evanescentes, panuveitis, desprendimiento de retina exudativo y síndrome VKH-like (10). También se han reportado casos de exacerbación de condiciones inflamatorias de base al aplicar la vacuna. Dada la alta capacidad de mutación del virus, se debe crear una vacuna anual, por lo que no se debe tener mucha precaución con la revacunación.

- Vacuna BCG: Bacille de Calmette et Guérin

Esta vacuna contra la tuberculosis puede generar uveítis anterior, coriorretinitis, panuveítis unilateral o bilateral y VKH-like (10). Se cree que el mecanismo detrás de la inflamación ocular está relacionado con la sensibilización inmune causada por la vacuna que genera una reacción cruzada a los antígenos oculares del huésped. Se describe que el HLA B27 es un factor predisponente (59).

- Vacuna de paperas, sarampión y rubeola

Las uveítis en esta vacuna se presentan más en mujeres y en un promedio de 21 días posterior a la inyección. La presentación clínica incluye uveítis anterior, panuveítis asociada a vasculitis dermatológica, neuritis óptica unilateral o bilateral (5). Se ha publicado un caso de síndrome de aumento idiopático agudo de la mancha ciega que se identificó a través de campos visuales y angiografía fluoresceínica (60).

- Vacuna para la varicela

Es una vacuna de virus vivo atenuado de aplicación subcutánea. Las uveítis asociadas a esta vacuna suelen ser de aparición aguda y múltiples tipos de uveítis se han descrito; uveítis anterior, endotelitis y queratouveítis son algunas de ellas. Se han reportado casos de necrosis retiniana aguda posterior a la inyección de la vacuna, teniendo en común una PCR positiva para la cepa Oka del virus de la varicela zóster. (3,5,10).

8. Discusión

Las uveítis inducidas por fármacos son un grupo de enfermedades complejas, potencialmente graves que pueden comprometer de manera permanente la visión del paciente ya sea por la inflamación ocular asociada o sus secuelas. Además, en algunas ocasiones pueden obligar a la retirada del fármaco, con la trascendencia que esto puede conllevar, por ejemplo, en pacientes con enfermedades neoplásicas.

Hoy en día contamos con las herramientas necesarias para intentar deducir si la causa de la uveítis está o no relacionada al uso de un fármaco, como las tablas de Naranjo y de la OMS que nos ayudan a identificar a los fármacos que podrían ser potenciales agentes etiológicos. Pese a ello, aún hoy en día, la clave para determinar la etiología de la uveítis es realizar una historia clínica completa para conocer las enfermedades que padece el paciente y los tratamientos que para ellas está recibiendo.

Sus mecanismos etiopatogénicos son diversos, al igual que su expresión clínica. Por ejemplo, Abdalla et al. en una revisión de 2021 habla de los cambios en la señalización molecular asociada al uso de proteína quinasa BRAF-MEK pueden generar un amplio espectro de uveítis, en las que incluye la intermedia, iritis, iridociclitis y vitritis, con un tiempo de aparición medio entre 117 días en unos estudios y 5.6 meses en otros. Dada la gran variabilidad en la expresión de la uveítis y dependiendo de la severidad, en algunos casos se puede tratar con corticoides tópicos, mientras que en otros se recomienda la suspensión del tratamiento. En este mismo artículo se explican

casos como las uveítis asociadas al uso de anti TNF- α , que, en su mayoría, se presentan como uveítis anteriores con buena respuesta al tratamiento con corticoides tópicos y cuya fisiopatología se explica como una reacción inmunológica contra los anticuerpos monoclonales de estas moléculas. Por lo anterior se considera una mejor comprensión de la fisiopatología en estos fármacos. Es también importante resaltar en este último grupo farmacológico cómo la uveítis será más frecuente en el uso de etanercept en comparación con infliximab o adalimumab, lo que se traduce en que el potencial inflamatorio de los fármacos variará molécula a molécula inclusive si se encuentran dentro de la misma familia.

Terapias de uso frecuente en pacientes con enfermedades autoinmunes como los anti TNF- α pueden causar uveítis paradójicas que se han estudiado ampliamente. Es de principal relevancia conocer la posible inflamación ocular que este grupo de fármacos puede generar, ya que se podría confundir con actividad de la enfermedad de base y llevar a un mal diagnóstico y tratamiento. Lo anterior también aplica para las terapias antiinfecciosas ya que al confundirse podrían asociarse a compromiso ocular de infecciones sistémicas.

Otras revisiones como la de Agarwal et al. de 2020 menciona cómo algunas UIF como la secundaria a cidofovir pueden tener una manifestación clínica característica. Según esta revisión se considera que el mecanismo inflamatorio se da por el efecto tóxico acumulativo del fármaco y se expresa en la aparición de una uveítis anterior granulomatosa con sinequias posteriores que puede acompañarse con hipotonía ocular secundaria a desprendimiento de cuerpo ciliar o efusión corioidea. También es importante mencionar que estas características clínicas ayudan a hacer una diferencia con otras inflamaciones oculares frecuentes en el grupo de pacientes en los que se utilizan estos fármacos, como, por ejemplo, la uveítis por síndrome de recuperación inmunológica en los pacientes con VIH.

Cordero-Coma et al. en su revisión de 2014 también habla de la importancia de conocer el metabolismo del fármaco, como es el caso de la rifabutina. Se cree que la causa de la uveítis con el uso este antituberculoso radica en la toxicidad directa del medicamento, ya que la aparición de esta es dependiente de la dosis y duración del tratamiento. En esta revisión se hace principal hincapié en la exacerbación de la uveítis con el uso concomitante de fármacos que inhiban las enzimas hepáticas CYP450 y CYP3A como, por ejemplo, la claritromicina y el ritonavir, cuyo uso es frecuente en la población con VIH que pudiera necesitar estos fármacos.

Moorthy et al. en el 2018 también resalta la importancia de conocer la historia clínica del paciente para escoger la terapia farmacológica más conveniente y que genere menos riesgos. Tal es el caso de los análogos de prostaglandinas, hipotensores oculares que se utilizan con gran frecuencia dada su efectividad en el manejo del glaucoma e hipertensión ocular. Además de poder presentar una uveítis generalmente anterior, se sabe que el uso de este fármaco puede generar edema macular quístico en aquellos pacientes que lo hayan tenido anteriormente. Adicionalmente puede reactivar queratitis herpética en los pacientes con antecedente de esta.

Es importante resaltar cómo anualmente se emiten nuevos reportes de caso que son incluidos como eventos adversos asociados al uso de fármacos en las nuevas publicaciones. Esto es especialmente cierto para las nuevas terapias antineoplásicas con dianas moleculares específicas, como los inhibidores de la proteína kinasa BRAF y MEK, y su asociación con la aparición de uveítis y casos complicados con síndromes semejantes a VKH y sarcoidosis; Pese a que su frecuencia de aparición es baja, tienen el potencial de evolucionar a ceguera de no identificarse o tratarse de manera rápida y adecuada.

Para el caso del tratamiento intravítreo con antiangiogénicos es valioso conocer la posible inflamación que éstos puedan generar, ya que podrían confundirse con una de las complicaciones más severas en la aplicación de estos fármacos como lo es la endoftalmitis infecciosa, con el diferente enfoque terapéutico y pronóstico visual que esto supone.

Es de suma importancia para el personal sanitario conocer que estos fármacos pueden generar reacciones inflamatorias oculares, algunas de ellas importantes, para solicitar una pronta valoración por oftalmología y evitar complicaciones futuras.

9. Conclusiones:

- Las uveítis inducidas por fármacos son una causa poco frecuente de uveítis, pero que podrían simular otras entidades oculares inflamatorias por lo que conocerlas y estudiarlas es de suma importancia.
- En las revisiones publicadas se ha encontrado que los fármacos que pueden generar formas más complicadas de uveítis son los inhibidores de la proteína kinasa BRAF y MEK, pese a que su fisiopatología no es completamente entendida aún a día de hoy.
- El tiempo de aparición de la uveítis después de exponer al paciente al fármaco inductor varía según el grupo farmacológico. Algunos aparecen en cuestión de semanas (como las sulfonamidas y algunas vacunas), mientras otros podrían demorarse años (como los inhibidores de TNF- α).
- En la mayoría de los casos, el discontinuar el fármaco inductor tan pronto se considere como etiología de la uveítis, junto con la coadyuvancia de corticoides tópicos y sistémicos, mejora el estado clínico del paciente dependiendo del nivel de actividad inflamatoria.

10. Bibliografía

1. Foster CS, Vitale AT. Diagnosis and treatment of uveitis. 2nd ed. New Delhi: Jaypee Brothers Medical; 2013.
2. Cordero-Coma M, Salazar-Méndez R, Garzo-García I, Yilmaz T. Drug-induced uveitis. Expert Opin Drug Saf. 2 de enero de 2015;14(1):111-26.
3. Moorthy RS, Moorthy MS, Cunningham ET. Drug-induced uveitis. Curr Opin Ophthalmol. noviembre de 2018;29(6):588-603.

4. Trad S, Bonnet C, Monnet D. Uvéite médicamenteuse et effets indésirables des médicaments en ophtalmologie. *Rev Médecine Interne*. septembre de 2018;39(9):699-710.
5. Agarwal M, Dutta Majumder P, Babu K, Konana V, Goyal M, Touhami S, et al. Drug-induced uveitis: A review. *Indian J Ophthalmol*. 2020;68(9):1799.
6. Fraunfelder FW, Fraunfelder FT. Adverse ocular drug reactions recently identified by the National Registry of Drug-Induced Ocular Side Effects. *Ophthalmology*. julio de 2004;111(7):1275-9.
7. Moorthy RS, London NJS, Garg SJ, Cunningham ET. Drug-induced uveitis. *Curr Opin Ophthalmol*. noviembre de 2013;24(6):589-97.
8. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*. agosto de 1981;30(2):239-45.
9. World Health Organization. Safety of Medicines: A guide to detecting and reporting adverse drug reactions [Internet]. World Health Organization; 2002. Disponible en: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/67378/WHO_EDM_QSM_2002.2.pdf?sequence=1
10. Abdalla Elsayed MEA, Kozak I. Pharmacologically induced uveitis. *Surv Ophthalmol*. septiembre de 2021;66(5):781-801.
11. Fraunfelder FW, Rosenbaum JT. Drug-induced uveitis. Incidence, prevention and treatment. *Drug Saf*. septiembre de 1997;17(3):197-207.
12. Chartrand NA, Lau CK, Parsons MT, Handlon JJ, Ronquillo YC, Hoopes PC, et al. Ocular Side Effects of Bisphosphonates: A Review of Literature. *J Ocul Pharmacol Ther Off J Assoc Ocul Pharmacol Ther*. 2023;39(1):3-16.
13. Trone MC, Manoli P, Mattei J, Thuret G, Gain P, Stephan JL. Rifabutin-associated uveitis in a 10-year-old child with HIV: Case report and review of the literature. *J Fr Ophtalmol*. octubre de 2018;41(8):e391-3.
14. Martins JC, Wilensky JT, Asseff CF, Obstbaum SA, Buerk KM. Corticosteroid-induced uveitis. *Am J Ophthalmol*. abril de 1974;77(4):433-7.
15. Cunningham ET, Moorthy RS, Zierhut M. Immune Checkpoint Inhibitor-Induced Uveitis. *Ocul Immunol Inflamm*. 17 de agosto de 2020;28(6):847-9.
16. Hargadon KM, Johnson CE, Williams CJ. Immune checkpoint blockade therapy for cancer: An overview of FDA-approved immune checkpoint inhibitors. *Int Immunopharmacol*. septiembre de 2018;62:29-39.
17. Jiang Q, Li Z, Tao T, Duan R, Wang X, Su W. TNF- α in Uveitis: From Bench to Clinic. *Front Pharmacol*. 2021;12:740057.
18. Butler NJ, Suhler EB. Levofloxacin-associated panuveitis with chorioretinal lesions. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960*. octubre de 2012;130(10):1342-4.

19. Sobolewska B, Baglivo E, Edwards AO, Kramer M, Miserocchi E, Palestine AG, et al. Drug-induced Sarcoid Uveitis with Biologics. *Ocul Immunol Inflamm.* 19 de mayo de 2022;30(4):907-14.
20. Siegal FP, Eilbott D, Burger H, Gehan K, Davidson B, Kaell AT, et al. Dose-limiting toxicity of rifabutin in AIDS-related complex: syndrome of arthralgia/arthritis. *AIDS Lond Engl.* mayo de 1990;4(5):433-41.
21. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 19 de agosto de 2010;363(8):711-23.
22. Eikenberry J, Harris A, Torabi R, Lang M, Denney D, Verticchio Vercellin A, et al. Ocular side effects of target therapy and immunotherapy in patients with cutaneous malignant melanoma. *Eur J Ophthalmol.* mayo de 2021;31(3):1391-8.
23. Saunders IM, Goodman AM, Kurzrock R. Real-World Toxicity Experience with BRAF/MEK Inhibitors in Patients with Erdheim-Chester Disease. *The Oncologist.* febrero de 2020;25(2):e386-90.
24. Choe CH, McArthur GA, Caro I, Kempen JH, Amaravadi RK. Ocular toxicity in BRAF mutant cutaneous melanoma patients treated with vemurafenib. *Am J Ophthalmol.* octubre de 2014;158(4):831-837.e2.
25. Apivatthakakul A, Kunavisarut P, Rothova A, Pathanapitoon K. Development of Acute Vogt-Koyanagi-Harada-like Syndrome during the Treatment Course with Vemurafenib for Metastatic Melanoma. *Ocul Immunol Inflamm.* 2 de abril de 2020;28(3):505-8.
26. Fusumae T, Kamiya K, Maekawa T, Komine M, Murata S, Inoda S, et al. Vogt-Koyanagi-Harada disease-like uveitis induced by vemurafenib for metastatic cutaneous malignant melanoma. *J Dermatol.* junio de 2018;45(6):e159-60.
27. Sarny S, Neumayer M, Kofler J, El-Shabrawi Y. Ocular toxicity due to Trametinib and Dabrafenib. *BMC Ophthalmol.* 17 de agosto de 2017;17(1):146.
28. Xia T, Brucker AJ, McGeehan B, VanderBeek BL. Risk of non-infectious uveitis or myasthenia gravis in patients on checkpoint inhibitors in a large healthcare claims database. *Br J Ophthalmol.* enero de 2022;106(1):87-90.
29. Fu C, Gombos DS, Lee J, George GC, Hess K, Whyte A, et al. Ocular toxicities associated with targeted anticancer agents: an analysis of clinical data with management suggestions. *Oncotarget.* 29 de agosto de 2017;8(35):58709-27.
30. Lim J, Lomax AJ, McNeil C, Harrisberg B. Uveitis and Papillitis in the Setting of Dabrafenib and Trametinib Therapy for Metastatic Melanoma: A Case Report. *Ocul Immunol Inflamm.* 2018;26(4):628-31.
31. Flaherty KT, Infante JR, Daud A, Gonzalez R, Kefford RF, Sosman J, et al. Combined BRAF and MEK inhibition in melanoma with BRAF V600 mutations. *N Engl J Med.* 1 de noviembre de 2012;367(18):1694-703.

32. Mozo Cuadrado M, Tabuenca Del Barrio L, Compains Silva E. Bilateral Drug-Induced Uveitis and Epiretinal Membrane during the Treatment of a Metastatic Cutaneous Melanoma. *Ocul Immunol Inflamm.* 3 de abril de 2021;29(3):543-5.
33. Venkat AG, Arepalli S, Sharma S, Karthik N, Lowder C, Ehlers JP, et al. Local therapy for cancer therapy-associated uveitis: a case series and review of the literature. *Br J Ophthalmol.* mayo de 2020;104(5):703-11.
34. Skudalski L, Waldman R, Kerr PE, Grant-Kels JM. Melanoma: An update on systemic therapies. *J Am Acad Dermatol.* marzo de 2022;86(3):515-24.
35. Yamamoto S, Kato K. Pembrolizumab for the treatment of esophageal cancer. *Expert Opin Biol Ther.* octubre de 2020;20(10):1143-50.
36. de Sousa LG, Ferrarotto R. Pembrolizumab in the first-line treatment of advanced head and neck cancer. *Expert Rev Anticancer Ther.* diciembre de 2021;21(12):1321-31.
37. Bomze D, Meirson T, Hasan Ali O, Goldman A, Flatz L, Habot-Wilner Z. Ocular Adverse Events Induced by Immune Checkpoint Inhibitors: A Comprehensive Pharmacovigilance Analysis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2 de enero de 2022;30(1):191-7.
38. Braun D, Getahun D, Chiu VY, Coleman AL, Holland GN, Yu F, et al. Population-Based Frequency of Ophthalmic Adverse Events in Melanoma, Other Cancers, and After Immune Checkpoint Inhibitor Treatment. *Am J Ophthalmol.* abril de 2021;224:282-91.
39. Zhang H, Houadj L, Wu KY, Tran SD. Diagnosing and Managing Uveitis Associated with Immune Checkpoint Inhibitors: A Review. *Diagn Basel Switz.* 4 de febrero de 2024;14(3):336.
40. Chaudot F, Sève P, Rousseau A, Maria ATJ, Fournie P, Lozach P, et al. Ocular Inflammation Induced by Immune Checkpoint Inhibitors. *J Clin Med.* 25 de agosto de 2022;11(17):4993.
41. Dow ER, Yung M, Tsui E. Immune Checkpoint Inhibitor-associated Uveitis: Review of Treatments and Outcomes. *Ocul Immunol Inflamm.* 2 de enero de 2021;29(1):203-11.
42. Martens A, Schauwvlieghe PP, Madoe A, Casteels I, Aspeslagh S. Ocular adverse events associated with immune checkpoint inhibitors, a scoping review. *J Ophthalmic Inflamm Infect.* 22 de febrero de 2023;13(1):5.
43. Xiong A, Liu D, Chen H, Yang G, Xiong C, Shuai Y, et al. The Efficacy and Safety of Infliximab in Refractory Noninfectious Uveitis: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Front Pharmacol.* 2021;12:620340.
44. Jaffe GJ, Dick AD, Brézín AP, Nguyen QD, Thorne JE, Kestelyn P, et al. Adalimumab in Patients with Active Noninfectious Uveitis. *N Engl J Med.* 8 de septiembre de 2016;375(10):932-43.
45. Wendling D, Paccou J, Berthelot JM, Flipo RM, Guillaume-Czitrom S, Prati C, et al. New onset of uveitis during anti-tumor necrosis factor treatment for rheumatic diseases. *Semin Arthritis Rheum.* diciembre de 2011;41(3):503-10.

46. Lim LL, Fraunfelder FW, Rosenbaum JT. Do tumor necrosis factor inhibitors cause uveitis? A registry-based study. *Arthritis Rheum.* octubre de 2007;56(10):3248-52.
47. Seve P, Varron L, Broussolle C, Denis P, Kodjikian L. Sarcoid-related uveitis occurring during adalimumab therapy. *Ocul Immunol Inflamm.* febrero de 2012;20(1):59-60.
48. Shifera AS, Kopplin L, Lin P, Suhler EB. Drug-induced Uveitis. *Int Ophthalmol Clin.* 2015;55(2):47-65.
49. Smith WM, Reddy MG, Hutcheson KA, Bishop RJ, Sen HN. Rifabutin-associated hypopyon uveitis and retinal vasculitis with a history of acute myeloid leukemia. *J Ophthalmic Inflamm Infect.* septiembre de 2012;2(3):149-52.
50. Tilden ME, Rosenbaum JT, Fraunfelder FT. Systemic sulfonamides as a cause of bilateral, anterior uveitis. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960.* enero de 1991;109(1):67-9.
51. Kristinsson JK, Hannesson OB, Sveinsson O, Thorleifsson H. Bilateral anterior uveitis and retinal haemorrhages after administration of trimethoprim. *Acta Ophthalmol Scand.* junio de 1997;75(3):314-5.
52. Gendelman O, Tripto - Shkolnik L, Vered I, Lidar M. Bisphosphonates Related Ocular Side Effects: A Case Series and Review of Literature. *Ocul Immunol Inflamm.* 17 de noviembre de 2022;30(7-8):1995-9.
53. Kuniyoshi K, Hatsukawa Y, Kimura S, Fujino T, Ohguro H, Nakai R, et al. Acute Bilateral Photoreceptor Degeneration in an Infant After Vaccination Against Measles and Rubella. *JAMA Ophthalmol.* 1 de mayo de 2017;135(5):478-82.
54. Benage M, Fraunfelder FW. Vaccine-Associated Uveitis. *Mo Med.* 2016;113(1):48-52.
55. Escott S, Tarabishy AB, Davidorf FH. Multifocal choroiditis following simultaneous hepatitis A, typhoid, and yellow fever vaccination. *Clin Ophthalmol Auckl NZ.* 2013;7:363-5.
56. Biancardi AL, Moraes HV de. Anterior and Intermediate Uveitis Following Yellow Fever Vaccination with Fractional Dose: Case Reports. *Ocul Immunol Inflamm.* 2019;27(4):521-3.
57. Khalifa YM, Monahan PM, Acharya NR. Ampiginous choroiditis following quadrivalent human papilloma virus vaccine. *Br J Ophthalmol.* enero de 2010;94(1):137-9.
58. Sawai T, Shimizu M, Sakai T, Yachie A. Tubulointerstitial Nephritis and Uveitis Syndrome Associated With Human Papillomavirus Vaccine. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 1 de mayo de 2016;53(3):190-1.
59. Garip A, Diedrichs-Möhrling M, Thureau SR, Deeg CA, Wildner G. Uveitis in a patient treated with Bacille-Calmette-Guérin: possible antigenic mimicry of mycobacterial and retinal antigens. *Ophthalmology.* diciembre de 2009;116(12):2457-2462.e1-2.
60. Wong M, Campos-Baniak MG, Colleaux K. Acute idiopathic blind spot enlargement syndrome following measles, mumps and rubella vaccination. *Can J Ophthalmol J Can Ophthalmol.* agosto de 2019;54(4):e199-203.

