

Uveítis bilateral en paciente con cáncer de colon en manejo con inhibidores de puntos de control inmunitario.

Presentación de caso clínico y revisión bibliográfica.

Autores:

Tatiana Pérez Bello Anyoli, Brian Graizman Kohan, María Alejandra Caycedo López, Fernando Aurelio Francisco, Federico Bordón, Javier Maldacena, Carlos Miguel Ortega

Centro de Ojos Lomas

Contacto: atatianapb@gmail.com

Recibido: 19/11/2025

Aceptado: 25/2/2026

Disponibile en www.sao.org.ar

Arch. Argent. Oftalmol. 2026; 32: 29-35



Resumen

Los anticuerpos monoclonales son proteínas inmunológicas que reconocen y se unen de forma específica a un solo antígeno o epítipo. Los inhibidores de puntos de control inmunitario (IPCI), son anticuerpos monoclonales que se han venido utilizando para el manejo de diferentes tipos de cáncer, con resultados positivos para la sobrevida del

paciente. Sin embargo, muchos de estos pueden generar efectos adversos en diferentes sistemas del organismo, de los cuales el ojo es uno de los principales órganos afectados. La uveítis es uno de los cuadros que en mayor medida pueden presentarse y es indispensable realizar un diagnóstico y manejo adecuado según la severidad del caso para lograr una respuesta favorable a nivel ocular sin que se vea comprometida la sobrevida del paciente. Se presenta un caso clínico de una paciente

con cáncer de colon quien presentó uveítis como efecto secundario al uso de IPCI, y su respuesta al manejo tópico con difluprednato.

Palabras clave: anticuerpo monoclonal, inhibidores de puntos de control inmunitario, cáncer de colon, efectos adversos, uveítis, difluprednato.

Abstract

Monoclonal antibodies are immune proteins that recognize and bind specifically to a single antigen or epitope. Immune checkpoint inhibitors (ICIs) are monoclonal antibodies that have been used in the management of different types of cancer, with positive results in patient survival. However, many of these agents can generate adverse effects in various body systems, with the eye being one of the main organs affected. Uveitis is one of the most frequently occurring conditions, and it is essential to perform appropriate diagnosis and management according to the severity of the case in order to achieve a favorable ocular response without compromising patient survival. We present the clinical case of a patient with colon cancer who developed uveitis as a secondary effect of ICI use, and her response to topical treatment with difluprednate.

Keywords: monoclonal antibody, immune checkpoint inhibitors, colon cancer, adverse effects, uveitis, difluprednate.

Introducción

Los IPCI son anticuerpos monoclonales que forman parte de las terapias inmunooncológicas y han mejorado significativamente el pronóstico de diversos tipos de cáncer, especialmente en estadios metastásicos. Su principal característica es generar efectos antitumorales al potenciar el sistema inmunitario del huésped [1].

Han demostrado eficacia en el tratamiento de diferentes tipos de cáncer, contribuyendo a mejorar la calidad de vida de los pacientes y a aumentar su supervivencia. Sin embargo, su uso se ha relacionado con efectos adversos, que pueden surgir durante el tratamiento o presentarse de forma tardía.

Estos efectos están relacionados con la activación excesiva del sistema inmunitario [1].

Los efectos adversos se presentan en mayor o menor frecuencia, siendo leves, moderados o severos; dependiendo del IPCI utilizado y en algunos casos según estudios en asociación al tipo de cáncer que presente el paciente. Pueden presentarse efectos adversos en diferentes órganos, y dentro de estos, uno de los más frecuentes es el ojo. La presentación clínica oftalmológica más común es la uveítis, sin embargo, también se presentan otros cuadros oculares relacionados.

La uveítis en su presentación varía en cuanto a su localización, sea anterior, intermedia, posterior o como una panuveítis, o incluso dentro del contexto de enfermedades como la enfermedad de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH). Su severidad en la presentación define el tratamiento, que incluye uso de corticoides tópicos o sistémicos; junto a la suspensión del medicamento antitumoral temporal o definitivamente. Lo cual puede afectar directamente la sobrevida del paciente.

Caso clínico

Se presenta el caso de una paciente de 63 años con antecedente de cáncer de colon, en tratamiento con pembrolizumab desde hace 6 meses, quien consulta al servicio de urgencias oftalmológicas por disminución de la agudeza visual de ambos ojos. Al ingreso se documenta agudeza visual cuenta dedos a un metro en ambos ojos. Presión intraocular ambos ojos 12 mm Hg. A la biomicros-

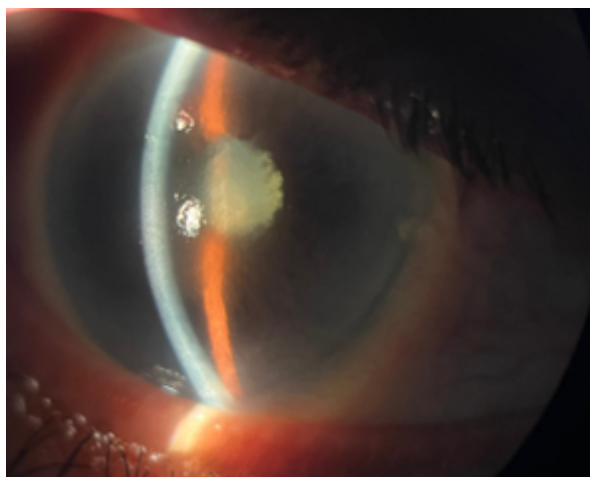


Figura 1

copía, ambos ojos, pupilas discóricas reactivas, edema corneal 2+, precipitados queráticos y pigmento en endotelio corneal, sinequias posteriores y células inflamatorias en cámara anterior (figura 1). En la ecografía ocular se evidencia desprendimiento de retina seroso en ambos ojos (figura 2).

Se confirmó diagnóstico de uveítis y se indicó tratamiento con difluprednato tópico al 0,05% cada hora, atropina cada 8 horas. Se continúa seguimiento oftalmológico y oncológico sin suspender la terapia con pembrolizumab. A los dos meses de tratamiento se observó una evolución parcial. Agudeza visual OD: cuenta dedos a 1 metro, OI:

20/200. Biomicroscopía: OD cornea con edema 1+, pigmento en el endotelio corneal, sin células inflamatorias en cámara anterior ni en endotelio corneal, sinequias posteriores en 360°. OI: cornea clara sin edema, pigmento en endotelio corneal, sin reacción en cámara anterior, pupila reactiva (figura 3). Presión intraocular OD: 45 mm Hg, OI: 12 mm Hg. Se inicio tratamiento con hipotensores oculares: dorzolamida/timolol/brimonidina cada 12 horas. Se realizó una reducción gradual y controlada del difluprednato. Posteriormente la paciente evolucionó con agudeza visual OD: 20/60, OI 20/200. Presión intraocular OD: 16 mm Hg, OI: 8 mm Hg.

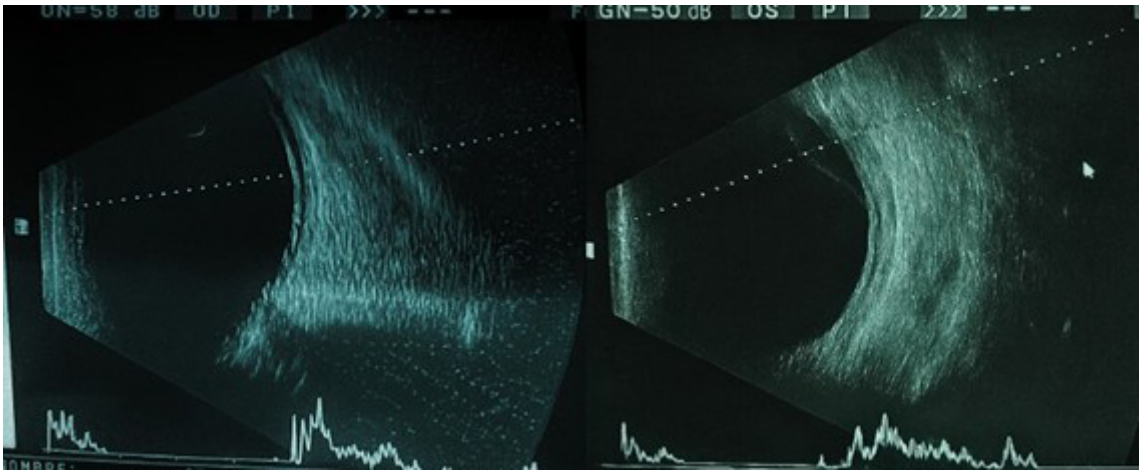


Figura 2

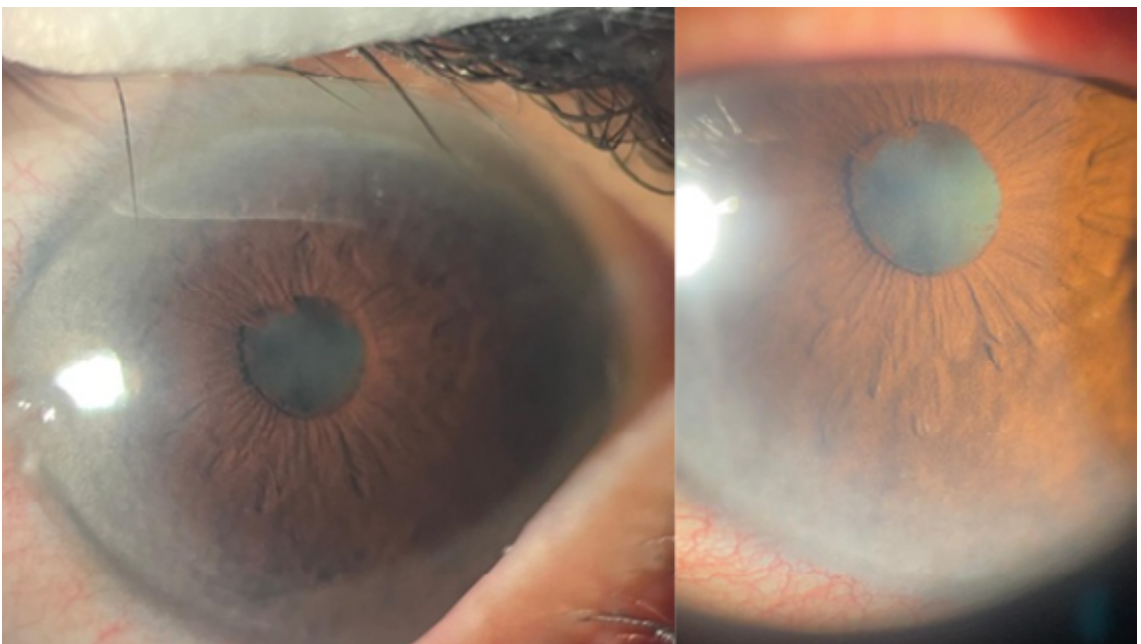


Figura 3

Actualmente paciente se encuentra en manejo hipotensor, evitando el uso de prostaglandinas, en controles periódicos oftalmológicos y oncológicos, continuando terapia inmuno-oncológica.

Discusión

Los IPCI son medicamentos que basan su funcionamiento en la hipótesis de la inmunovigilancia del cáncer, la cual plantea que el sistema inmunitario es capaz de detectar y eliminar células cancerosas aprovechando la propia inmunidad del paciente. Logran la activación inmunitaria mediante la inhibición de ciertos mecanismos reguladores conocidos como puntos de control inmunitario, diseñados fisiológicamente para limitar las respuestas inmunitarias del organismo. Al bloquear estos mecanismos se restaura la función de las células T del huésped, permitiendo que reconozcan y ataquen a las células cancerosas que previamente evadían la respuesta inmune (1).

Es importante tener en cuenta que el éxito de las inmunoterapias depende de la inmunogenicidad tumoral, es decir, de la capacidad del tumor para inducir una respuesta inmune del huésped. Los tumores con baja inmunogenicidad, como el cáncer primario de cerebro, el cáncer de páncreas y el cáncer colorrectal, suelen presentar bajas tasas de respuesta a la inmunoterapia. Al contrario, los tumores con alta inmunogenicidad, como el melanoma y los carcinomas de células escamosas muestran altas tasas de respuesta. La inmunogenicidad tumoral está influida por factores intrínsecos como la expresión de antígenos tumorales y la presencia de linfocitos CD8 citotóxicos infiltrantes. Así mismo el microambiente tumoral y el microbioma intestinal del huésped determinan el éxito en la terapia (1).

Existen tres clases de IPCI aprobadas por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE.UU. (FDA), los inhibidores dirigidos al antígeno 4 asociado a linfocitos T citotóxicos (CTLA-4), al gen de muerte programada 1/ligando (PD-L1) y al gen 3 de activación linfocitaria. Existen otras terapias similares, pero aún se encuentran en fase de investigación [1].

El CTLA-4 es un receptor inhibidor presente en las células T, cuya función es regular negativamente su actividad y prevenir una activación inmunitaria innecesaria. Dentro de los fármacos dirigidos contra este receptor, se encuentran ipilimumab, que

bloquea el CTLA-4, interrumpiendo las señales inhibitorias y favoreciendo la activación de las células T y su respuesta frente a las células cancerosas.

El PD-L1 es una proteína presente en las células diana que se une a los receptores PD-1 en las células T CD8 citotóxicas, inhibiendo su activación y protegiendo los tejidos sanos. Sin embargo, muchas células tumorales tienen la capacidad de expresar PD-L1 como mecanismo de evasión inmunitaria. Entre los inhibidores de esta vía, se encuentran el pembrolizumab, medicamento que impide esta interacción, restaurando así la actividad de las células T CD8 citotóxicas y facilitando la destrucción de las células tumorales (1). Se utiliza en el tratamiento de melanomas metastásicos irreseccables (8). Ha demostrado eficacia en el melanoma avanzado con tasas de supervivencia del 55% y tasas de control de la enfermedad del 52% a los 24 meses en el entorno de primera línea [14].

El uso del IPCI ha traído consigo efectos adversos, cardiológicos, dermatológicos, endocrinológicos, gastrointestinales, hematológicos, musculo-esqueléticos, pulmonares, renales, neurológicos, y oculares [2]. Las manifestaciones oftálmicas notificadas con mayor frecuencia son la uveítis y el ojo seco, y otras incluyen orbitopatía inflamatoria, queratitis, neuropatía óptica, desprendimiento de retina seroso, miopatía de los músculos extraoculares, lesiones coriorretinianas atípicas, retinopatía inmunitaria y neurorretinitis [13]. Y dentro de las presentaciones clínicas menos comunes se encuentra la hipotonía bilateral [14]. El pembrolizumab ha reportado casos en su mayoría de uveítis, neuritis óptica y papilitis [9].

En un ensayo realizado en 2017, Abdel-Rahman *et al.* [4] determinaron que la incidencia de uveítis como efecto adverso fue de un 0,3 a un 6%, siendo precedida por el ojo seco, con una incidencia reportada de 1,2 al 24,2%. Además, se observó que la uveítis se presentó con mayor frecuencia en pacientes con melanoma (60% de los casos), seguido del cáncer de pulmón (20%) y el cáncer renal.

La uveítis es un efecto adverso con una amplia variedad de presentaciones clínicas. Puede manifestarse como uveítis anterior, intermedia, posterior o panuveítis. Su incidencia es significativamente mayor en quienes reciben terapia combinada con inhibidores de PD-L1 y CTLA-4, en comparación con aquellos que reciben monoterapia con IPCI [1]. Diversos estudios han demostrado que la terapia anti-CTLA-4 presenta una mayor toxicidad en

comparación con el tratamiento anti-PD-L1, y que la toxicidad sistémica más severa ocurre con su combinación [5].

La uveítis y los trastornos retinianos inducidos por IPCI se asociaron más estrechamente con el melanoma que con el cáncer de pulmón. Esta asociación podría explicarse por el intercambio antigénico entre los melanocitos uveales y las células del melanoma, que comparten antígenos como la gp100 y la tirosinasa [5]. Por otro lado, las células uveales expresan de manera constitutiva el ligando del receptor PD-1 (PD-L1), lo que contribuye a mantener un entorno inmunológicamente privilegiado en el ojo. Sin embargo, el bloqueo de esta vía por los IPCI puede desencadenar una respuesta inmunitaria a nivel uveal, lo que puede dar lugar al desarrollo de uveítis (anexo 1).

Los melanocitos, la melanina y el pigmento en los tejidos de la úvea humana y la retina comparten muchas proteínas de superficie con los melanocitos de la piel, los IPCI pueden desencadenar autoanticuerpos contra los melanocitos normales en el tejido de la úvea, generando uveítis [11].

Por otro lado, la enfermedad de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) es un síndrome multisistémico caracterizado por uveítis granulomatosa bilateral y desprendimiento de retina exudativo en ausencia de trauma ocular o cirugía. Representa una reacción autoinmune a los melanocitos. Existen informes de casos que asocian al VKH como efecto adverso de la inmunoterapia para el tratamiento del cáncer, particularmente en el melanoma. Denu *et al.* [10], reportan un caso de una paciente que presenta VKH, en manejo por un adenocarcinoma metastásico de la unión gastroesofágica con pembrolizumab, que respondió positivamente al manejo con prednisona vía oral.

Es de considerar que incluso meses después de suspender los IPCI pueden presentar efectos adversos. Men *et al.* [12], reportan el caso de una paciente que presenta uveítis anterior y edema macular cinco meses después de suspender el tratamiento con pembrolizumab tras 20 meses de tratamiento.

La uveítis asociada a efectos adversos por los IPCI se ha clasificado según su presentación clínica con base en los signos y síntomas y grado de severidad. Esta clasificación contempla 4 grados. El grado 1 se presenta como uveítis anterior, con células traza. El grado 2 como uveítis anterior con 1 + o 2 + de células. El grado 3 como uveítis anterior con

3 + o más células, uveítis posterior, intermedia o panuveítis. Y el grado 4 con agudeza visual mejor corregida de 20/200 o menor en el ojo afectado [3].

A su vez, esta clasificación de la uveítis define su estrategia terapéutica. Los criterios estandarizados por la Sociedad Estadounidense de Oncología Clínica, la Sociedad para la Inmunoterapia del Cáncer y la Red Nacional Integral del Cáncer. El manejo recomendado es el siguiente, la uveítis grado 1 debe tratarse con corticosteroides locales. La uveítis grado 2 con corticoesteroides locales o sistémicos, con la recomendación de suspender temporalmente la inmunoterapia. Las uveítis grado 3 y 4 se tratan con corticosteroides sistémicos en dosis altas junto a la recomendación de suspender permanente la inmunoterapia. Y si la uveítis se hace refractaria están indicados los medicamentos inmunosupresores biológicos [3].

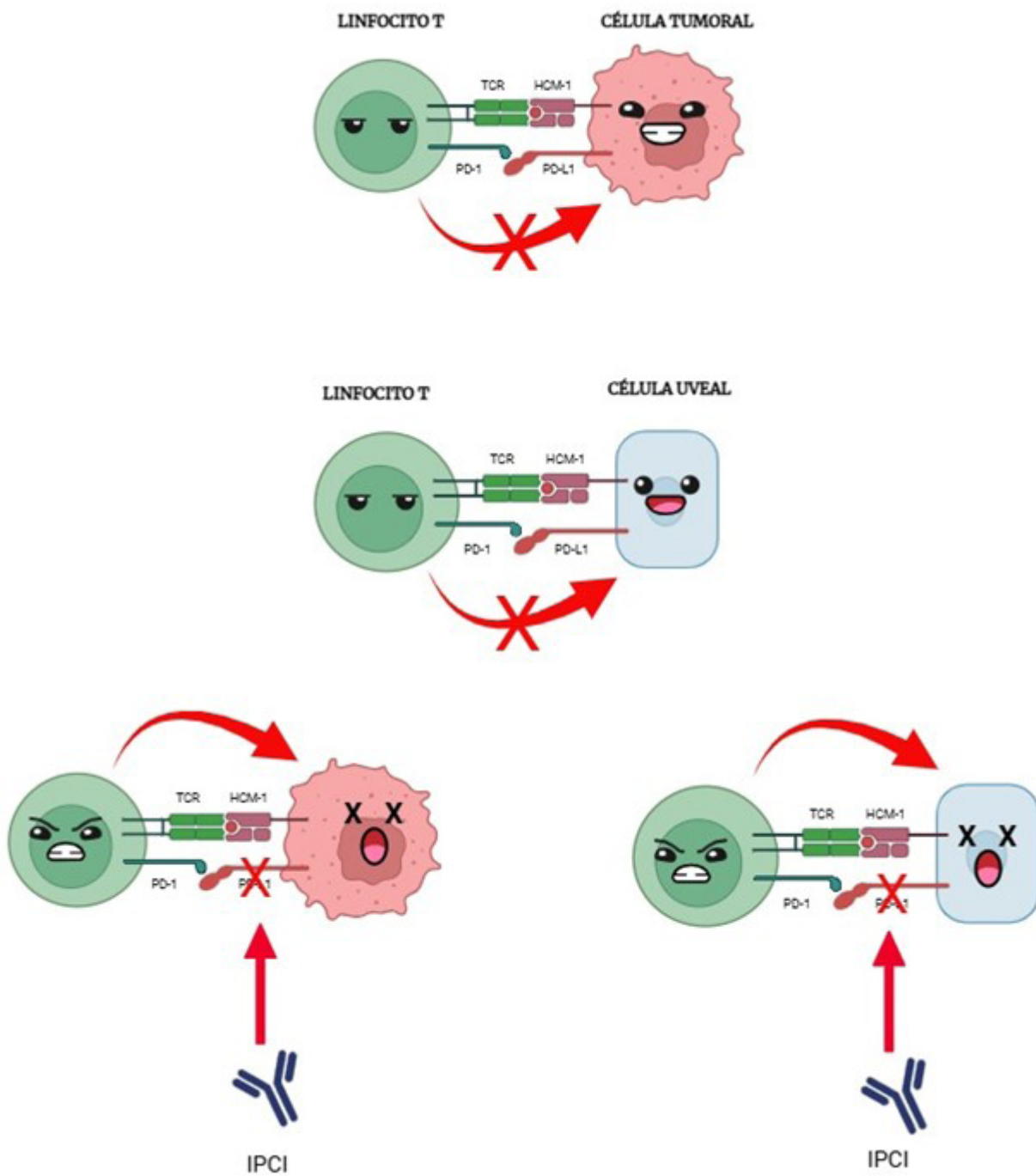
Aunque existe la guía de tratamiento, se debe considerar que cada caso debe individualizarse y la decisión terapéutica debe tomarse de forma conjunta entre los servicios de oncología y oftalmología. Esto se debe a que los corticosteroides sistémicos en dosis altas como en dosis bajas crónicas están relativamente contraindicados durante la terapia con IPCI, especialmente al inicio del tratamiento, debido al riesgo potencial de anular la eficacia antitumoral. No obstante, aún falta evidencia concluyente [1]. Un estudio retrospectivo de pacientes que recibieron corticosteroides sistémicos durante el tratamiento con IPCI para diferentes cánceres metastásicos encontró que aquellos que iniciaron la corticoterapia más de 2 meses después de comenzar la terapia, presentaron una mejor supervivencia en comparación con aquellos que la iniciaron antes de ese periodo [6].

Por esta razón, siempre que sea posible, se intenta manejar la uveítis sin interrumpir el tratamiento con IPCI y limitando el uso de los corticoides sistémicos con el objetivo de no comprometer la supervivencia del paciente. En este contexto se ha propuesto que el uso de medicamento tópico como monoterapia podría representar una opción terapéutica válida, con resultados positivos. En un estudio publicado por Ortega *et al.* [7], se reportó un caso de uveítis grado 3 tratada exitosamente con difluprednato tópico, sin necesidad de recurrir a corticoesteroides sistémicos ni de suspender la terapia con IPCI. El abordaje permitió controlar la inflamación ocular y al mismo tiempo preservar el manejo inmunoterapéutico, lo que contribuyó a

una mejor sobrevida de la paciente. Caso similar se presenta con nuestra paciente, en quien el cuadro de uveítis remitió solamente con corticoterapia tópica, sin suspender la terapia inmono-oncológica y sin necesidad de uso de corticoide sistémico.

Los autores no tienen intereses comerciales en ningún material de los presentados en este artículo.

Anexo 1



BIBLIOGRAFÍA

1. Tan, S., Day, D., Nicholls, S. J., & Segelov, E. (2022). Immune checkpoint inhibitor therapy in oncology: current uses and future directions: JACC: CardioOncology state-of-the-art review. *Cardio Oncology*, 4(5), 579-597.
2. Ramos-Casals, M., Brahmer, J. R., Callahan, M. K., Flores-Chávez, A., Keegan, N., Khamashta, M. A., ... & Suárez-Almazor, M. E. (2020). Immune-related adverse events of checkpoint inhibitors. *Nature reviews Disease primers*, 6(1), 38.
3. Zhang, H., Houadj, L., Wu, K. Y., & Tran, S. D. (2024). Diagnosing and managing uveitis associated with immune checkpoint inhibitors: a review. *Diagnostics*, 14(3), 336.
4. Abdel-Rahman, O., Oweira, H., Petrusch, U., Helbling, D., Schmidt, J., Mannhart, M., ... & Giryas, A. (2017). Immune-related ocular toxicities in solid tumor patients treated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review. *Expert review of anticancer therapy*, 17(4), 387-394.
5. Masalkhi, M., Wahoud, N., Moran, B. et al. Impact of immune checkpoint inhibitors on vision and eye health. *Eye* 38, 2854-2856 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41433-024-03212-z>.
6. Maslov, D. V., Tawagi, K., Simenson, V., Yuan, H., Parent, C., Bamnolker, A., ... & Johnson, D. H. (2021). Timing of steroid initiation and response rates to immune checkpoint inhibitors in metastatic cancer. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, 9(7), e002261.
7. Ortega, C. M., Bello, A. P., Kohan, B. G., Quintero, M. E., Pennington, J. S., & Preto, F. M. (2025). Uveítis asociada a inmunoterapia y su respuesta a monoterapia con difluprednato, a propósito de un caso. *Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología*.
8. Navarro-Perea, C., Garcia-Gonzalez, J., & Perez-Blazquez, E. (2019). Case report: bilateral uveitis and papillitis secondary to treatment with pembrolizumab. *Indian Journal of Ophthalmology*, 67(12), 2075-2077.
9. Taylor, S. C., Hrisomalos, F., Linette, G. P., & Rao, P. K. (2016). A case of recurrent bilateral uveitis independently associated with dabrafenib and pembrolizumab therapy. *American Journal of Ophthalmology Case Reports*, 2, 23-25.
10. Denu, R. A., McDermott, J. J., Patel, S. C., Patel, T., & Dahr, S. S. (2024). Vogt-Koyanagi-Harada-Like Uveitis Secondary to Pembrolizumab in Metastatic Gastric Cancer: A Case Report and Review of the Literature. *Case Reports in Oncology*, 17(1), 1071-1086.
11. Chang, C. J., Chen, S. J., Hwang, D. K., & Liu, C. L. Bilateral anterior uveitis after immunotherapy for malignant melanoma. *Taiwan J Ophthalmol*. 2018; 8 (3): 173-5.
12. Men, M., & Tsui, E. (2022). Delayed onset anterior uveitis and macular edema after cessation of pembrolizumab. *American Journal of Ophthalmology Case Reports*, 27, 101631.
13. Cho, W. H., & Chiang, W. Y. (2023). Case Report: Serial changes of ocular complications related to immune checkpoint inhibitors pembrolizumab and nivolumab. *Frontiers in Ophthalmology*, 2, 1021574.
14. Nguyen, M., Islam, M. R., Lim, S. W., Sahu, A., & Tamjid, B. (2019). Pembrolizumab induced ocular hypotony with near complete vision loss, interstitial pulmonary fibrosis and arthritis. *Frontiers in Oncology*, 9, 944.