



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
SECRETARIA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE REHABILITACIÓN
ESPECIALIDAD EN:
COMUNICACIÓN, AUDIOLOGÍA Y FONIATRÍA**

**“HALLAZGOS AUDIOLÓGICOS Y VESTIBULARES EN
PACIENTES CON SÍNDROME DE VOGT KOYANAGI
HARADA”**

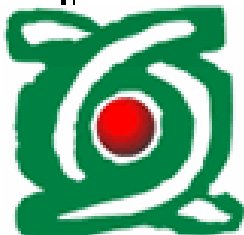
T E S I S

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE MÉDICO ESPECIALISTA
EN:
COMUNICACIÓN, AUDIOLOGÍA Y FONIATRÍA**

**P R E S E N T A :
DRA. LAURA DANIELA RUIZ ALLEC**

**PROFESOR TITULAR:
DRA. XOCHQUETZAL HERNÁNDEZ LÓPEZ**

**ASESORES:
DRA. NIEVES OCAÑA PLANTE
DRA. YOLANDA REBECA PEÑALOZA LÓPEZ**



MÉXICO D.F.

JULIO 2007



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DRA. MATILDE L. ENRIQUEZ SANDOVAL
DIRECTORA DE ENSEÑANZA

DRA. XOCHIQETZAL HERNÁNDEZ LÓPEZ
SUBDIRECTORA DE ENSEÑANZA MÉDICA
Y EDUCACIÓN CONTÍNUA

DR. LUIS GÓMEZ VELÁZQUEZ
JEFE DE LA DIVISIÓN DE ENSEÑANZA MÉDICA

DRA. XOCHIQETZAL HERNÁNDEZ LÓPEZ
PROFESOR TITULAR

DRA. NIEVES OCAÑA PLANTE
ASESORA CLÍNICA

DRA. YOLANDA REBECA PEÑALOZA LÓPEZ
ASESORA METODOLÓGICA

INVESTIGADORES ASOCIADOS:

**Departamento de Enfermedades inflamatorias Oculares
Hospital Fundación Nuestra Señora de la Luz**

DR. FRANCISCO MARTÍNEZ CASTRO
DR. ELLERY LÓPEZ STAR
DRA. MARÍA TERESA VALDEZ GONZÁLEZ

DEDICATORIAS

A Dios;

Por permitirme amanecer cada día de todos los que he vivido, por darme las herramientas necesarias para este logro, que como todos, es obra de Él. Gracias a Ti, porque a pesar de mis debilidades, Tú has estado presente para hacerme fuerte en todos los momentos de mi vida. Gracias, porque eres esa chispa necesaria para cualquier combustión en esta vida.

A mi mami:

Porque nunca terminaré de agradecerte lo que haces todos los días por mi y por mi hermana. Gracias por la libertad que me das y por la confianza que me tienes. Y, siguiendo con la metáfora de las combustiones, gracias por encenderme y no dejar que me apague, pero sobre todo, gracias porque siempre me has dado el oxígeno necesario para dejar que arda.

A Bren:

Porque se que tu amor es más grande de lo que alcanzas a decir con palabras, y porque has sabido entender mi salida de la casa en busca de lo que deseo. Te quiero mucho.

A mi familia:

Tías Cris, Gina y Eli, Tíos Mundo, Ale y Rex, a Maye y Gus, y a Tío Rubén y Fausto, porque no entendería la vida sin ustedes, porque aunque sean tan distintos me han enseñado que están siempre al pie del cañón cuando alguno de nosotros los necesita. Estoy orgullosa de ustedes.

A Ángel:

Por ser de verdad el ángel que está a mi lado para aconsejarme, cuidarme, escucharme, y hasta servirme de saco de box para desahogar mis frustraciones. Gracias porque contigo a mi lado esta etapa de mi vida ha sido mucho más ligera de lo que esperaba. Gracias por tu amor, plenamente por mí correspondido. Que Dios nos permita seguir juntos en nuestro camino.

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Xochi:

Por su apoyo brindado para mi formación académica y personal

A mis queridas asesoras:

Dra. Nieves y Dra. Peñaloza, gracias por el apoyo, confianza, paciencia y cariño depositados en mi persona para la realización de este proyecto

A las autoridades de la Fundación Hospital Nuestra Señora de la Luz;

Por las facilidades otorgadas para la realización de este trabajo. En especial a Ellery, Tere y al Dr. Martínez Castro.

A la Dra. Valdivia y Dr. Edy:

Por sus valiosos consejos y conocimientos, brindados con la mejor disposición del mundo

A los doctores:

Dr. y Dra. Flores, Dra. Kioko, Dr. Echevarri, Dr. Juan Manuel, Dra. Borja, Dra. Elías, Dr. Cervantes, Dr. Alonso, Dra. Tzitzia, Dra. Rodríguez, Dra. García, Dra. Chávez, por su invaluable apoyo en la realización de los estudios de gabinete. Gracias por su disposición, tiempo e interés.

A la Dra. Leyva:

Por ayudarme a sacarle 25 horas al día a estos días tan llenos de trabajo

A mis compañeras R3:

Porque, a pesar de nuestras diferencias, compartimos momentos muy agradables y aprendimos a respetarnos, apoyarnos y tenernos cariño, de manera especial a Lety, Lulú, Yaz y Katy.

A los pacientes y controles:

Por la confianza a mí brindada para realizar este proyecto

ÍNDICE

I.	INTRODUCCIÓN	8
II.	PLANTEAMIENTO DEL	10
	PROBLEMA	11
III.	ANTECEDENTES	28
IV.	OBJETIVOS	29
V.	JUSTIFICACIÓN	31
VI.	MÉTODOS Y TÉCNICAS	37
VII.	RESULTADOS	52
VIII.	DISCUSIÓN	61
IX.	CONCLUSIONES	62
X.	BIBLIOGRAFÍA		

I. INTRODUCCIÓN:

Todos nuestros sentidos son ventanas que nos ponen en relación con el mundo que nos rodea, todos son necesarios e importantes, sin embargo, los dos que nos proporcionan, a las personas sanas, la mayor parte de la información del medio circundante son la visión y la audición. Son problemas de especial importancia aquellos cuadros clínicos que afectan a los dos sentidos mencionados por la consecuente discapacidad audiovisual y el aislamiento del mundo exterior que esto podría llegar a suponer. Existen múltiples ejemplos de cuadros clínicos con manifestaciones auditivas y oftalmológicas, tales como los síndromes de Cogan, de Usher, de Ehlers-Danlos, de Fraser, y enfermedades como el albinismo, por mencionar algunos ejemplos (Gorlin, Harrison). En el presente protocolo se estudiará uno de estos cuadros clínicos que engloban la afección de la visión y la audición: el síndrome de Vogt Koyanagi Harada. Este último engloba afecciones del oído interno, piel y meninges, causando hipoacusia, tinnitus, vitiligo y uveítis entre otras manifestaciones.

Una personalidad con afección de los sentidos arriba comentados fue Francisco Goya, quien en noviembre de 1792, enferma gravemente en Sevilla, víctima de alguna patología hasta entonces desconocida, que afectó su visión, audición y equilibrio. Presentó acúfenos, estado estuporoso, alucinaciones, delirios y depresión. Llegó a desarrollar una hipoacusia bilateral profunda, que, aparentemente tuvo una recuperación parcial, sin embargo, se vio obligado a desarrollar lenguaje signado. Aunque no se reportan alteraciones dérmicas, Goya, efectivamente, pudo haber sufrido VKH. Cuentan sus biógrafos que hubo un cambio en la personalidad del pintor tras la enfermedad (¿Secuela postencefalítica?), y en su forma de pintar (¿Defecto visual y alteración al color?, con los que cursa el VKH). Este diagnóstico es sólo una suposición, ya que no existe la certeza de la evolución de los síntomas del pintor, aparentemente la hipoacusia se desarrolló de una manera súbita y profunda, que no son típicas del VKH. A partir de 1793, la pintura de Goya sufre cambios drásticos y se desarrollan sus más grandes obras, a este periodo se le conoce como el tiempo de las Pinturas Negras ya que emplea de sobremanera matices oscuros (4,12).

Este síndrome comentado, que pudo haber aquejado a Goya, es un síndrome de origen inmunológico sobre el cual hay escrito una extensa literatura, sobre todo enfocada al aspecto oftalmológico, por ser las manifestaciones oftálmicas de las más obvias y preocupantes para el paciente, además de ser estas mismas las que marcan la pauta para la clasificación del estadio del síndrome (3). Sin embargo existen otras manifestaciones como las neurológicas, dermatológicas y audiológicas, incluso puede haber alteraciones endocrinológicas (4), sobre las que existe menos literatura. En el presente protocolo nos centramos en las manifestaciones

audiológicas y vestibular, ya que si bien es cierto que éstas pueden responder de manera adecuada al tratamiento o incluso espontáneamente (2,3), también es cierto que pueden persistir por años (1,4), incluso pueden ser la primera manifestación de la enfermedad, mermando con esto la calidad de vida del paciente.

A lo largo de este trabajo describimos las principales alteraciones otovestibulares que presentaron los pacientes de nuestro estudio.

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El síndrome de Vogt Koyanagi Harada es una enfermedad inflamatoria sistémica que afecta al ojo, al oído interno, piel y meninges (1). Dentro de las manifestaciones auditivas, principal objeto de estudio del presente protocolo, tenemos al acúfeno, hipoacusia y vértigo (1-11). El presente trabajo recabó información sobre las manifestaciones auditivas mencionadas en estos pacientes.

El desarrollo de este protocolo gira alrededor de los siguientes planteamientos: ¿Cuál es la frecuencia de manifestaciones auditivas en estos pacientes?, ¿cuáles son las manifestaciones más comunes?, ¿son de tipo central o periférico?, ¿qué tipo de comportamiento audiométrico presentan?, ¿existen alteraciones en audiometrías de altas frecuencias, emisiones otoacústicas, potenciales provocados auditivos o impedanciometría?, ¿qué pruebas de procesamiento central se encuentran alteradas?, ¿qué diferencias en el rendimiento en pruebas de Procesos Centrales de la Audición existen entre pacientes con y sin VKH pareados por sexo, edad y grado de hipoacusia?, ¿Cuáles son las alteraciones vestibulares?, ¿Cuál es la localización de las alteraciones vestibulares?.

III. ANTECEDENTES:

El síndrome de Vogt Koyanagi Harada es, como ya se comentó antes, una enfermedad inflamatoria sistémica que afecta al ojo, al oído interno, piel y meninges. Las manifestaciones oculares características son panuveítis bilateral severa con iridociclitis, desprendimiento seroso de la retina, edema difuso de la coroides e hiperemia de papila. Las manifestaciones del sistema nervioso central incluyen cefalea, rigidez de nuca y signos neurológicos focales. Las manifestaciones cutáneas son alopecia, hipersensibilidad al tacto en piel y cuero cabelludo, poliosis y vitiligo. Las alteraciones auditivas asociadas a este padecimiento son tinnitus, hipoacusia y vértigo (1).

HISTORIA

La historia de la descripción de este síndrome encuentra sus orígenes entre los años 940 a 1010 AC, cuando un médico persa llamado Ali-ibn-Isa reporta un "emblanquecimiento" de pestañas, cejas y cabello (poliosis) asociado a inflamación de los ojos. En 1873 esta asociación fue reportada nuevamente por Schenkl, seguido por Hutchinson en 1892 y Vogt en 1906. En 1926 Einosuke Harada describió la asociación de un caso de uveítis posterior con desprendimiento seroso de retina y pleocitosis de líquido cefalorraquídeo (3). Koyanagi en 1929 describió con detalle seis casos de pacientes con iridociclitis crónica, bilateral, no traumática asociada con poliosis, vitiligo y disacusia (5). En 1932 Babel, y posteriormente, en 1949, Bruno y McPherson unificaron las descripciones de Vogt, Koyanagi y Harada y sugirieron que estos signos y síntomas eran manifestaciones en un espectro del mismo proceso patológico, y que sólo la intensidad y distribución variaba de un paciente a otro (3). Desde 1951, la literatura médica ha convenido en nombrar a esta enfermedad como Síndrome de Vogt Koyanagi Harada (4), reemplazando al término de síndrome uveo meningo encefalítico (3), aunque en algunas ocasiones siga llamándose así (5).

EPIDEMIOLOGIA

El síndrome de VKH tiene una distribución mundial pero se concentra en ciertos grupos étnicos y raciales. Es común en orientales, hispanos y nativos americanos (1,3,6), sin embargo algunos autores consideran especialmente susceptibles a los negros (4), aunque existen estudios que reportan que este grupo racial no es particularmente vulnerable (6,7). Hay estudios que reportan que cuando blancos o negros están afectados tienen un importante porcentaje de ascendencia indio americana (1,5). En los diferentes estudios la distribución racial puede ser variable, yendo desde la mayor distribución en orientales (41%) y la menor en negros (14%) en un estudio realizado en San Francisco por Ohno y colaboradores, hasta el lado opuesto de la moneda, con la mayor distribución racial en negros (44%) y el menor en orientales (6%) en un estudio

realizado por el National Eye Institute en Estados Unidos de América (1). Estas diferentes distribuciones han llevado a postular otras teorías que justifiquen la preferencia racial más que simplemente la pigmentación de la piel, ya que si bien es cierto que se distribuye sobre todo en grupos raciales pigmentados, también es cierto que si la pigmentación sola fuera el único factor requerido, se esperaría una mayor incidencia de VKH en pacientes negros de África, los cuales en la actualidad son raramente afectados (7).

Aunque la incidencia y prevalencia no son bien conocidas, en Japón se estima que la prevalencia es de 15 por millón de habitantes con una incidencia de 6.5 casos por millón, habiendo más o menos 800 casos por año, correspondiendo al 8% de las uveítis de ese país (4).

En Japón, en la clínica de Uveítis de la Universidad de la ciudad de Yokohama, el VKH constituye el 10% de las referencias, mientras que en México, Arellanes García lo reporta como el 6.4% de los casos de uveítis en un centro de referencia (1).

Las mujeres son comúnmente más afectadas que los hombres hasta en una proporción de 2:1 (2). En la población americana las mujeres predominan entre el 60 y el 77%, en Argentina en el 68% y en México en un 69.5%. Por el contrario, en Japón, Sassamoto reportó que el 62% de los pacientes eran hombres; sin embargo, un estudio más reciente de Murakami y colaboradores reporta un ligero predominio en mujeres.

El síndrome de VKH afecta a individuos entre los 10 y 63 años de edad, sin embargo, la mayor frecuencia se observa entre la 2a. y 4a. década de la vida (1). Es extremadamente raro en la niñez (4), aunque se han descrito casos en un niño de 4 años y 11 niños en edades entre 5 y 11 años (1). El curso del síndrome es mucho más agresivo en caso de presentarse en edades pediátricas, con alto riesgo de pérdida visual según lo descrito por algunos estudios (1,7), otros autores reportan una buena evolución, con agudeza visual final de 20/40 o mejor, por lo que mencionan que el pronóstico en esta subpoblación es muy variable (7).

Por lo tanto se puede concluir que el síndrome de VKH es más frecuente en razas con ancestros mongoloides, en pacientes del sexo femenino entre la 2a. y 5a. década de la vida (1,5).

PATOFISIOLOGIA E INMUNOGENÉTICA (1-7,10,11,17-19):

La etiología del síndrome de VKH sigue siendo un enigma. Por mucho tiempo se ha sospechado un origen viral, sin embargo, numerosas investigaciones han fracasado en el aislamiento de un virus a pesar de la innovación de técnicas para ello. Moorthy y colaboradores sugieren que probablemente el papel de los virus ocasionalmente hallados en pacientes con VKH, como el virus de Epstein-Barr, tengan un papel como facilitadores de una respuesta inmune del huésped contra tejidos específicos propios. Estudios histopatológicos han demostrado la ausencia de melanocitos en el epitelio basal de la piel. En la coroides los melanocitos son escasos. La inflamación y pérdida de melanocitos también han sido descritas en el oído interno y meninges. Maxwell en 1963 sugirió que la pérdida de la audición en este síndrome puede ser consecuencia de la laberintitis serosa secundaria a la destrucción pigmentaria de la cóclea (la estría vascular).

Diversos estudios han señalado el desarrollo de hidropesía endolinfática mediante la inyección de antígenos proteicos dentro del oído interno, lo cual lleva a hipoacusia neurosensorial autoinmune. Harris et al y Mogi et al han demostrado en sus respectivos estudios la capacidad del oído interno para responder ante una carga antigénica. Investigaciones en huesos temporales de pacientes con patologías autoinmunes, como la que nos atañe en este protocolo, han demostrado dos mecanismos de lesión del oído interno: 1) fibrosis y neoosteogénesis dentro de la cóclea en estadios finales de inflamación y 2) Isquemia de arteria laberíntica y atrofia celular en ausencia de inflamación.

Muchos estudios han sugerido que la inflamación en el VKH representa un proceso inmune celular dirigido contra los melanocitos. Otros estudios han demostrado actividad citotóxica significativa en linfocitos de sangre periférica y líquido cefalorraquídeo (LCR) contra la línea celular de melanoma humano que expresa antígenos de reactividad cruzada con melanocitos normales. Estos cambios, junto con la afección de meninges y oídos sugieren una etiología autoinmune, probablemente mediada por células, contra melanocitos con sitios de determinantes antigénicos alterados en su superficie. Los linfocitos de pacientes con VKH se unen a los melanocitos y los atacan. Estos linfocitos también proliferan cuando se exponen a antígenos de melanocitos. Se han observado como antígenos proteínas totales o fracciones solubles o insolubles de las mismas de la familia de las tirosinasas.

La tirosinasa y la Proteína Relacionada con la Tirosinasa (TRP) son proteínas del gen de la tirosinasa, las cuales son enzimas involucradas en la formación de melanina y se expresan específicamente en los melanocitos. Se han realizado estudios en ratas en los cuales, mediante la inoculación de TRP, se han reproducido los cuadros de VKH en estos animales, llegando así a la conclusión que las proteínas de la familia de la tirosinasa pueden inducir una enfermedad autoinmune. Estas proteínas, o fracciones de estas proteínas, son presentadas a las células T con la molécula HLA-DRB1*0405 y HLA-DQB*0401 en la mayoría de las poblaciones asiáticas; frente a estos antígenos las células T proliferan. También se han reportado asociaciones de la población mexicana al antígeno HLA-DR4 y se sugiere que un portador sano de DR4 tiene 7.5 veces más posibilidad de desarrollar la enfermedad que un individuo mestizo-mexicano negativo. Los pacientes que han presentado antígeno molecular DR8 requirieron tratamiento con inmunosupresores en el estudio reportado por Arellanes-García et al, en comparación con el grupo de pacientes con buena respuesta a esteroides. Esta distribución en la tipificación de HLA con predisposición por parte de los subtipos a ciertos grupos étnicos sugiere cierta predisposición genética, además de que se han presentado casos en gemelos univitelinos.

La participación de la inmunidad humoral se ha inferido a partir de la observación de células plasmáticas y células B dentro del ojo, la formación de desprendimiento de retina de tipo seroso y la elevación sérica de IgD, sin embargo, algunos autores consideran que esto constituye un fenómeno secundario más que el evento iniciador. Estudios realizados en enfermedades

autoinmunes del oído interno demuestran la presencia de Ig A y G en las regiones perisaculares y en el epitelio del saco endolinfático.

En muestras sanguíneas de pacientes con VKH se ha observado un incremento significativo de interferón gamma 1 y 2 meses previos a las manifestaciones oculares. Durante la etapa activa de la enfermedad también se han encontrado niveles elevados de interferón gamma en suero y niveles elevados de IL6 en humor acuoso.

Hay autores que concluyen que la evolución hacia la recurrencia en los pacientes con VKH está relacionada a un desequilibrio entre las subpoblaciones de células T. La población linfocitaria de LCR de pacientes con VKH muestra una disminución de células T CD8+, aumento de CD4+ y células totales e incremento de la relación CD4;CD8 en comparación con la población linfocitaria de sangre periférica.

Como vemos, muchos estudios han sugerido que la inflamación en el VKH representa un proceso inmune celular dirigido contra los melanocitos, así que es importante recordar en los siguientes párrafos la fisiología, función y origen de los melanocitos.

GÉNESIS Y LOCALIZACIÓN DE MELANOCITOS:

Los melanocitos son células dendríticas con dos orígenes embrionarios. Los melanocitos se originan en la cresta neural durante el desarrollo embriológico que migran subsecuentemente durante el desarrollo del organismo a las tres principales localizaciones: la piel (en la frontera dérmica- epidérmica), los ojos (coroides, úvea y estroma del iris), y los folículos pilosos. Los melanocitos en el epitelio pigmentado de la retina son derivados del neuroectodermo como células originadas de la capa externa de la vesícula óptica en desarrollo. Los melanocitos desarrollados a partir de la cresta neural migran como melanoblastos a sus localizaciones definitivas. Los melanoblastos de la piel sólo se encuentran en la dermis, donde sufren diferenciación a melanocitos, que comienzan a aparecer en la epidermis en la 11ª. Semana de vida fetal. Luego aumenta rápidamente la cantidad de melanocitos epidérmicos hasta alcanzar un nivel estable, aproximadamente en el 5º mes de vida fetal. Luego del 6º mes sólo se encuentran melanocitos dérmicos en la zona sacra, donde son responsables del color azulado de la piel en la denominada “mancha mongólica”, que se observa en todas las razas, pero de manera más discreta en la caucásica, esta mancha generalmente desaparece luego del 5º año de vida. Luego del nacimiento se considera que los melanocitos no derivan de la dermis, sino de la mitosis de melanocitos totalmente desarrollados. Además disminuye la cantidad de melanocitos epidérmicos en aproximadamente un 10% por década, pero esto sólo parece actuar sobre el grado de pigmentación del pelo. (13,14)

Los melanocitos representan una subpoblación relativamente pequeña de células, son responsables exclusivamente de la melanina que producen todos los pigmentos visibles de la piel, pelo y ojos, aunque aparecen también en otros sitios como ciertas membranas mucosas epiteliales, por ejemplo la cavidad oral y la faringe, en las leptomeninges de la cara ventral del

tronco encefálico, y en el oído interno. Los melanocitos de las distintas localizaciones se consideran en conjunto debido a las similitudes en citología y histoquímica bajo la denominación de Fitzpatrick como Sistema Melanocítico Humano. (13,14)

Desde que los estudios histológicos comenzaron, los investigadores notaron la presencia de pigmento en el laberinto del oído. El primero que reportó su presencia fue Alfonso Corti en 1831. En el oído interno los melanocitos pigmentados son encontrados en la estría vascular la cual provee el flujo corriente para las células pilosas, los receptores sensoriales en el oído interno. Aunque existe variación interespecie, en la mayoría de las especies (incluyendo al humano), los melanocitos se encuentran en íntima relación con los capilares de la estría vascular, y pueden jugar un papel importante en la microcirculación del oído interno (13). Los vasos del ligamento espiral frecuentemente tienen células pigmentarias adheridas a sus paredes. Estas células están irregularmente distribuidas, porque en algunas partes, tres o cuatro de ellas están directamente en contacto con los vasos sanguíneos, y en otras sólo tocan las vesículas con sus prolongaciones. Los pigmentos (melanina) de la estría vascular son más abundantes que en el ligamento espiral. En la estría vascular el pigmento puede encontrarse en forma libre como granulaciones finas o racimos redondos cristalinos de 7 a 10 micras. Células pigmentarias similares a las encontradas en el ligamento espiral pueden ser vistas en la lámina espiral ósea y en el modíolo, en cercana relación con los vasos sanguíneos. En estas últimas estructuras también se puede encontrar pigmento libre pero en menor cantidad que en la estría vascular. (15)

Las células pigmentarias también existen en la membrana de Reissner. Aquí éstas tienen una forma más irregular, algunas veces con tres prolongaciones. Su distribución no es uniforme porque pueden ser encontradas sólo en los dos tercios internos de la membrana, donde no hay vasos sanguíneos. (15)

Como se comentará más adelante en este capítulo, la melanina, desde el punto de vista químico es una sustancia relacionada a la serotonina y al grupo de las catecolaminas, estas sustancias se han relacionado a acciones vasomotoras. La melanina del laberinto puede también tener alguna acción en la actividad de los vasos sanguíneos locales. Este hecho también puede basarse en la relación morfológica observada entre las células pigmentarias y los vasos sanguíneos. La distribución de los pigmentos se ha observado en zonas de tejido conectivo cercano a elementos de muy intensa actividad específica; estría vascular, ligamento espiral, modíolo, membrana de Reissner y el plano semilunar (áreas implicadas en la elaboración de endolinfa en las proximidades de las áreas sensoriales de las crestas y el utrículo) (Savin, Bartual). El restante tejido conectivo tisular de la cóclea, conductos timpánico y vestibular y otras zonas del laberinto posterior no se muestra como una zona de abundantes pigmentos y vasos sanguíneos en hueso temporal de humanos sanos. (15)

En el laberinto posterior los pigmentos pueden ser encontrados a ambos lados de las crestas, no dentro de las células, pero dispersas como granulaciones finas o racimos de aspecto cristalino. Los conductos membranosos tienen pigmento libre y en las terminaciones ampulares algunas células similares a aquellas encontradas en el modiollo pueden ser visualizadas. El epitelio afrentado a la mácula tiene mayoritariamente pigmento libre. (15)

Dentro de la cresta ampollar de los conductos semicirculares se encuentran células oscuras, denominadas así por la mayor densidad de su citoplasma y por los melanocitos subyacentes a ellas en el tejido conjuntivo. Las células oscuras y los melanocitos se encuentran separados por la membrana basal. Estas células oscuras aparecen en la zona de unión de los conductos semicirculares verticales en la cruz común y en el utrículo alrededor de la mácula, mientras que en el sáculo hay células pigmentadas pero no oscuras, éstas últimas con células con múltiples microvellosidades en su superficie apical; su citoplasma supranuclear posee amplias vacuolas autofágicas y mitocondrias; la porción basal de su citoplasma presenta numerosas interdigitaciones con actividad ATPasa positiva, lo que indica la participación activa de transporte de agua y iones (16).

En estudios realizados en animales albinos se ha demostrado la ausencia de pigmento intra y extracelular en el laberinto del oído (15). La ausencia de melanina en el oído interno hace a los animales albinos más susceptibles al daño inducido por ruido y en humanos hace más notorio el efecto del trauma acústico. Los animales albinos con ausencia de melanina en el oído interno son más susceptibles a drogas ototóxicas como la gentamicina que puede ser normalmente detoxificada debido a la habilidad de la melanina para inactivar drogas policatiónicas. Los individuos con albinismo presentan respuestas anormales para Potenciales Auditivos de Tallo Cerebral (PPATC). Los componentes anormales de los PPATC son aquellos asociados con el complejo olivar superior en el tallo cerebral. Estudios neuronales en la oliva superior de animales albinos han demostrado un reducido tamaño celular, de hasta 25 a 45%. La relación con los efectos de las alteraciones de la pigmentación permanecen desconocidas. (13)

En algunos trabajos se ha sugerido que los pigmentos en el laberinto, ojo y sistema nervioso son “remanentes ectodérmicos embrionarios” los cuales, al menos en el oído, pueden no tener alguna finalidad. Los desórdenes sistémicos donde las zonas pigmentadas son afectadas (piel, pelo, ojos) como el Vogt Koyanagi Harada y el síndrome de Wardenburg, también presentan alteraciones en la función auditiva, los cuales nos hacen pensar que los pigmentos del oído interno deben tener alguna importancia (15).

Los melanocitos oculares son distribuidos a la coroides, úvea, iris y retina, los cuales están relativamente latentes en los índices de melanogénesis los cuales son menores después del desarrollo fetal, el pigmento sintetizado no es secretado pero permanece dentro del melanocito, en contraste los melanocitos que permanecen en la piel y los bulbos pilosos son altamente secretorios. Dentro de los bulbos pilosos los melanocitos típicamente transfieren melanosomas

al cabello dándole el color visible. Los melanocitos en la piel residen en la unión de la dermis y la epidermis, los melanosomas secretados son tomados por los queratinocitos vecinos (la célula tipo predominante en la epidermis). Los melanosomas en los queratinocitos son posteriormente procesados, degradados y redistribuidos en piezas más pequeñas y/o en complejos más grandes que eventualmente resultan en el color visible. La asociación del melanocito y sus vecinos queratinocitos ha sido llamado “unidad epidérmica de melanina”, pero esto es hasta cierto grado incorrecto debido a que los melanocitos interactúan con muchos tipos de células en la piel.

El pigmento de melanina en los tejidos cutáneo y ocular representa uno de los más visibles marcadores de las variaciones humanas. (13,14)

FUNCIÓN Y SÍNTESIS DE LA MELANINA:

La melanina es producida por los melanocitos en organelos subcelulares específicos llamados “melanosomas” que pueden ser de muchos tipos, con diferentes colores visibles y presumiblemente diferentes propiedades funcionales. La melanina tiene diferentes funciones:

1. Una barrera contra la radiación ionizante
2. Participación en los procesos de desarrollo
3. Entidad cosmética
4. Potencial “carroñero” de radicales citotóxicos e intermediarios

La pigmentación normal requiere un número de pasos críticos y precisos, incluyendo el desarrollo de melanoblastos en la cresta neural y migración de estas células a diferentes partes del cuerpo, la detención de la migración de melanoblastos en los sitios apropiados, y la supervivencia, proliferación, función y diferenciación de los melanocitos en estos tejidos. La pigmentación de los mamíferos es regulada directa o indirectamente por varios genes e interacciones ambientales.

La melanina es un producto de la polimerización de la tirosina. La tirosinasa es la enzima crítica para la producción de melanina por la virtud de su función catalítica en la función de la hidroxilación de la tirosina a dihidroxifenilalanina (DOPA). El melanocito presenta una organela celular específica, el melanosoma, sede de la formación de la melanina. Los melanosomas aparecen primero cerca de la membrana de Golgi como vesículas tirosinasa positivas redondeadas, sin contenido de melanina, pero DOPA positivas. Estas se desarrollan a organelas elipsoidales limitadas por membrana. Los melanosomas se llenan gradualmente con melanina y proteínas, siendo por último tan densos que no permiten visualizar ninguna estructura interna. Durante la mecanización los melanosomas migran desde el cuerpo celular hacia las dendritas, desde ahí son transportadas hacia las células epiteliales circundantes, mediante un mecanismo no bien conocido, más bien parecido a una “inoculación” que ha sido llamada Secreción Citócrina. Un melanosoma no mecanizado totalmente se denomina Premelanosoma, mientras que Melanosoma se emplea para el estadio final. (13,14)

COMPONENTES ENZIMÁTICOS: La enzima tirosinasa contenedora de cobre es esencial para la formación de melanina debido a su habilidad para catalizar la primera reacción en la secuencia biosintética, la hidroxilación de tirosina a DOPA. Esta es la reacción más crítica, ya que la tasa de hidroxilación espontánea de la tirosina es insignificante ésta representa el paso limitante en la vía de síntesis de la melanina. La DOPA puede ser espontáneamente autooxidada a dopaquinona, aunque lo hace en menor tasa que si lo hiciera en presencia de la tirosinasa, después continuará la vía de síntesis para formar los anillos presentes en la leucoDOPAcromo y en la dopacromo. Sin otra intervención catalítica, la dopacromo se descarboxilará espontáneamente para producir 5,6 dihidroxiindol (DHI), la cual se tornará rápidamente mediante oxidación en indol 5,6 quinona. Estudios recientes sugieren que la melanina consiste en un polímero homogéneo de indol 5,6 quinona, pero estudios aún más recientes sugieren que la melanina en estado natural es mucho más heterogénea y probablemente consiste en muchos otros intermediarios en la ruta sintética.

La familia de los genes de la tirosinasa contiene comúnmente a tres miembros: Tirosinasa (TYR), TRP1/gp75 y TRP2/dopacromo tautomerasa. El locus del gen TYR ha sido mapeado en el cromosoma 11q14-21. El locus para el gen TRP/gp75 ha sido mapeado en el cromosoma 9p23, el rol de este gen no ha sido completamente determinado. El gen TRP2 no ha sido aislado en humanos. (13)

INTERACCIONES AMBIENTALES:

Los factores que regulan la función de los melanocitos incluyen factores ambientales, como luz ultravioleta, hormonas, factores de crecimiento, citocinas y un número de otros moduladores presentes en la piel.

Los melanocitos epidérmicos son células que modulan la proliferación de melanogénesis a partir de variaciones ambientales, por ejemplo, la radiación ultravioleta aumenta la melanogénesis.

Los melanocitos expresan numerosos receptores que permiten la interacción con otras células en su microambiente, incluyendo queratinocitos y el componente inmune de la piel, la célula de Langerhans, Más aún, en varias condiciones patológicas y en otros estados “anormales” la piel puede ser infiltrada por otros tipos celulares, por ejemplo, linfocitos o macrófagos, o por células extrañas que penetran a través de una brecha en la integridad de la piel. Estos tipos de células también pueden secretar factores que se unen a receptores en los melanocitos y por lo tanto pueden inducir a los melanocitos incrementar o decrecer su actividad melanogénica. Los receptores expresados en los melanocitos permiten a estos responder a una amplia variedad de factores de regulación incluyendo factores de crecimiento, hormonas, interleucinas, prostaglandinas, ácido retinóico, y a muchas otras citocinas.

La Hormona Estimulante del Melanocito aumenta generalmente, la pigmentación de la piel aumentando la producción de melanina, la ACTH también la aumenta aunque en grado

moderado. Las hormonas ováricas, en especial el estrógeno, son definitivamente estimulantes de la melanogénesis.

Las diferencias raciales de pigmentación no se deben a las diferencias en el número de melanocitos, puesto que el número y la distribución de éstos es casi igual en todas las razas. Sin embargo, en la raza mongólica y en la raza negra se observa mayor cantidad de los melanosomas totalmente mecanizados en los melanocitos y en las células epiteliales, lo que indica una mayor producción de melanina en las razas más pigmentadas. (13,14)

CLINICA:

En los casos típicos o completos del síndrome de VKH, todas las manifestaciones oculares y extraoculares se encuentran presentes. Mientras los hallazgos oftalmológicos son relativamente constantes, las manifestaciones sistémicas se expresan menos. Su presencia depende de la población estudiada, el estadio de la enfermedad y de la utilización temprana de corticoterapia (1,6).

Se contemplan como criterios diagnósticos de VKH completo los siguientes:

- 1) El paciente no debe tener historia previa de trauma o cirugía ocular
- 2) Ausencia de evidencia clínica o laboratorial sugestivas de otras enfermedades oculares inflamatorias

3) Presencia de al menos uno de los tres siguientes grupos de signos:

a) Iridociclitis crónica bilateral

b) Uveítis posterior que incluye desprendimiento seroso de retina o forma temprana de desprendimiento exudativo de retina (hiperemia o edema de papila, edema macular subretiniano) y cambios pigmentarios del fondo de ojo tipo "sunset glow" ("resplandor del atardecer") que describe el aspecto del fondo de ojo semejante a las diversas tonalidades entre el rojo y el amarillo que se presentan en una puesta de sol.

c) Signos neurológicos/auditivos como hipoacusia, tinnitus, rigidez de nuca, alteraciones de nervios craneales o del sistema nervioso central o pleocitosis del líquido cefalorraquídeo.

d) Hallazgos cutáneos como poliosis, vitiligo o alopecia (1,2,6).

En los casos de VKH incompleto los pacientes son similares a aquellos con VKH completo, pero no presentan simultáneamente manifestaciones neurológicas/auditivas junto con las cutáneas. Para ser diagnosticado como VKH incompleto deben tener ya sea manifestaciones neurológicas/auditivas o cutáneas (2,6).

El curso clínico del síndrome de VKH presenta cuatro etapas (1-5,8,11):

1) Fase prodrómica (meníngea): previo a la aparición de las manifestaciones oculares típicas de la enfermedad, está presente en cuando menos 50% de los pacientes. Puede semejar un cuadro viral. Se caracteriza por presentar fiebre moderada, cefalea, náusea, vértigo, meningismo, dolor orbitario, epífora y fotofobia. Puede aparecer acúfeno y disacusia. En esta etapa existe

pleocitosis del líquido cefalorraquídeo (hasta en 84% de los pacientes) con mayoría de linfocitos y monocitos presentes, pueden manifestarse parálisis de los nervios craneales de manera poco común. Existen casos reportados de disfunción cognitiva cerebral. La mayor parte de estos signos y síntomas neurológicos son poco frecuentes y tienen una buena respuesta a la terapia corticoesteroides sistémica. Puede aparecer vitiligo, hipersensibilidad al tacto en piel y cuero cabelludo. Se han documentado casos de pacientes en estados sicóticos crónicos. Algunos pacientes pueden no cursar con sintomatología aparente en este periodo. La duración de este periodo es variable, pero generalmente es de tres a cinco días.

2) Fase uveítica y neurológica (aguda): Se caracteriza por uveítis bilateral que puede afectar primero un ojo, con aparición súbita de visión borrosa, fotofobia, aumento de la presión intraocular, disacusia y meningismo. La pérdida aguda de la visión en ambos ojos se presenta en pocos días (2 a 3 días) entre el 70 y 91% de los casos. Hay precipitados queráticos corneales, pequeños nódulos en el borde pupilar (nódulos de Koeppe), edema e hiperemia de la papila con desprendimiento no hemorrágico de la retina, manifestaciones todas de una reacción granulomatosa en la úvea ocular. Este periodo puede durar semanas o meses. El compromiso neurológico puede aparecer antes, durante o después del periodo ocular y tener una localización y severidad variables. Se manifiesta como meningoencefalitis con cefalea, signos meníngeos, compromiso cuantitativo y cualitativo de conciencia; afectación de pares craneales, principalmente II y VIII, pudiendo también comprometer el III, IV, V, VI y VII. También puede haber compromiso parenquimatoso como afectación de las vías largas, alteraciones cerebelosas y espinales tales como paraparesia, enuresis, encopresis y vejiga neurogénica entre otras.

Hay además algunos trastornos endocrinológicos dados por inflamación hipotalámica tales como amenorrea, disfunción hipofisaria, diabetes insípida, hiperglicemia, hipocolesterolemia, etc.

A veces es posible confundir la sintomatología con hipertensión intracraneana dado que puede existir cefalea y vómitos. Sin embargo, la presión craneana es generalmente normal y sólo en un pequeño porcentaje se encuentra sutilmente elevada.

Dentro de los hallazgos dermatológicos se destacan: canicie, poliosis, alopecia y vitiligo, todos los cuales pueden aparecer antes, durante o después del compromiso ocular. Las manifestaciones oculares pueden desaparecer y reaparecer después en el mismo lugar o en una nueva localización.

3) Fase de convalecencia (crónica): Este periodo puede durar semanas, meses o continuar crónicamente como uveítis, disacusia a altas frecuencias, poliosis, vitiligo y alopecia. Se caracteriza por la despigmentación de la piel y la coroides. Se presenta entre cuatro y seis semanas después del inicio de la fase uveítica. La imagen característica del "fondo en atardecer" se torna evidente dos a tres meses después como resultado de la despigmentación de la coroides. También se desarrollan nódulos blanco amarillentos múltiples, pequeños, bien circunscritos y

localizados principalmente en la periferia inferior de la retina, conocidos como nódulos de Dalen-Fuchs. Se observa uveítis anterior exacerbada que no responde adecuadamente a la corticoterapia sistémica. También se pueden presentar complicaciones como catarata subcapsular posterior, glaucoma de ángulo abierto o cerrado.

Otros autores reportan una 4a. etapa (2,3):

4) Fase de recurrencia: en esta etapa los pacientes pueden desarrollar panuveítis crónica con uveítis anterior granulomatosa recurrente. Estos episodios de uveítis granulomatosa son generalmente resistentes a la terapia esteroidea. Existen en esta etapa la presencia de complicaciones mencionadas anteriormente como cataratas, glaucoma, neovasacularización coroidal y fibrosis subretinal.

Más del 70% de los casos de VKH probable o incompleto tienen duración de la enfermedad de menos de un año, 2/3 de los casos de VKH completo tienen enfermedad activa por más de un año. No hay relación entre la severidad del compromiso visual y la severidad de la enfermedad general. Los de tipo completo de VKH tienen curiosamente mejor agudeza visual final que aquellos con VKH incompleto o probable (4).

MANIFESTACIONES EXTRAOCULARES:

Manifestaciones neurológicas:

Las manifestaciones extraoculares pueden aparecer en las diferentes etapas de la enfermedad. Los signos neurológicos son frecuentes en etapa prodrómica, caracterizados por dolor orbitario, cefalea, rigidez de nuca y cierta confusión mental. La cefalea es el síntoma más constante (1). También se encuentran presentes en algunos casos otras alteraciones neurológicas como corea, neuropatía de nervios craneales, pérdida del gusto y olfato, neuropatía periférica, neuropatía autonómica, ataxia cerebelar, mielopatía, demencia y desórdenes de la unión neuromuscular (8). Se encuentra también pleocitosis del líquido cefalorraquídeo con predominio de linfocitos y monocitos. Puede haber hemiparesia, afasia, mielitis transversa y ganglionitis ciliar. Lozano-Elizondo reporta una frecuencia de paresia central facial de 63.6% de los pacientes, en tres casos asociada a la paresia del VI par y en dos con nistagmo horizontal. La alteración de los movimientos oculares puede ser debida a la asimetría de la afección vestibular secundaria a la inflamación del laberinto (1).

Manifestaciones auditivas:

Las manifestaciones auditivas generalmente se presentan en forma concurrente con la inflamación ocular, sin embargo, en algunos casos la pérdida de la capacidad auditiva puede ser el síntoma inicial de la enfermedad. La hipoacusia y el vértigo es generalmente de evolución progresiva, no súbita, frecuentemente en crisis sucesivas (12). La pérdida de la audición suele variar desde una leve pérdida fluctuante hasta una sordera completa, puede ser uni o bilateral (10,11). Por lo regular la afección es en las frecuencias altas, aunque en casos severos iniciales se disminuyen todas las frecuencias, la disminución auditiva es de origen central, según lo

reportado por Nussenblatt et al, Rao et al y Minnakawa et al (1,5). Maxwell, en 1963 sugirió que la pérdida auditiva era origen coclear (a nivel periférico) (10). Araneda y Castro reportan que el compromiso del VIII nervio de hipoacusia de tipo neurosensorial, a veces bilateral y que ocasionalmente se acompaña de tinnitus (4,9).

Al referirnos a hipoacusia de origen central (o Desorden del Proceso Auditivo Central) nos referimos a lesión en la vía auditiva a partir de los núcleos cocleares hasta la corteza cerebral junto con sus múltiples influencias e interacciones (23). La ASHA (American Speech-Language Hearing Association) definió al Desorden del Proceso Auditivo Central (CAPD) como un desorden con problemas para el paciente en una o más de las seis áreas abajo mencionadas en presencia de umbrales auditivos dentro de límites normales, aunque una hipoacusia de leve a moderada no descarta patología central (21-24):

1. Localización y lateralización del sonido (ubicar en el espacio el origen del sonido)
2. Discriminación auditiva (habilidad de decir que un sonido es diferente al otro, usualmente se aplica a los fonemas en el habla)
3. Reconocimiento del modelo auditivo (por ejemplo ritmos musicales)
4. Aspectos temporales de la audición (discriminación refinada del cambio en los tiempos de entrada del sonido, especialmente las diferencias del tiempo entre la entrada de un sonido en un oído opuesto al otro)
5. Disminución del rendimiento auditivo con señales acústicas degradadas (al escuchar sonidos amortiguados se pierde información y no se entiende la conversación)
6. Dificultad para comprender el lenguaje oral en un ambiente con ruido de fondo y con reverberación

Manifestaciones vestibulares:

El componente vestibular en el VKH provoca vértigos, nistagmo horizontal, alteración del reflejo oculo vestibular, ausencia de respuesta en pruebas calóricas, y alteración en los movimientos oculares del seguimiento lento (4,10) pero son poco comunes (3). Los desórdenes auditivos ocurren hasta en 75%, frecuentemente concomitantes con la enfermedad ocular activa (2,3). Las manifestaciones auditivas típicamente responden a la terapia con corticoesteroides en semanas a meses (2) pero pueden persistir por años (5).

Alteraciones dermatológicas:

Las alteraciones de la piel constituyen una manifestación importante de la enfermedad. En la fase prodrómica 27 a 72% de los pacientes refieren hipersensibilidad al tacto de la piel y cuero cabelludo. La poliosis de pestañas, cejas y cabello es característica de la fase de convalecencia del síndrome de VKH y corresponde con la despigmentación del fondo ocular. El vitiligo afecta principalmente a las zonas cutáneas de cara, cuello, párpados, cabeza, región sacra y tronco, sin embargo, en algunas ocasiones se puede presentar siguiendo una distribución neural y a veces en esas zonas presentar disestesias y parestesias. Cuando se presenta en párpados puede haber

despigmentación del iris ipsilateral (1,2,4). La poliosis y el vitiligo se reportan hasta 63% y 90% respectivamente durante la fase de convalecencia (5). La alopecia se ha reportado entre el 35.5% y el 73% de los pacientes (1). Todos los signos cutáneos pueden aparecer antes, durante o después del compromiso ocular (4).

Los síntomas y signos sistémicos varían de acuerdo al grupo étnico estudiado. Las manifestaciones dermatológicas son mucho menos frecuentes en mestizo mexicanos en comparación con los japoneses. Los síntomas más frecuentemente reportados en mexicanos son meningismo (77%), tinnitus (42%) y alopecia (35%) (1).

DIAGNÓSTICO:

El diagnóstico de VKH es generalmente hecho con base en la evaluación clínica. Existen diferentes pruebas de apoyo para sustentar el diagnóstico tanto en casos típicos como aquellos incompletos o probables. Sin embargo no hay exámenes específicos para confirmar el diagnóstico (1,4).

EXAMENES DE LABORATORIO Y GABINETE (1-4, 20):

No existen exámenes serológicos que sean útiles en el diagnóstico de VKH.

1. LCR: Proteinorraquia e inmunoelectroforesis de proteínas, pleocitosis, estimación cuantitativa de inmunoglobulinas. En la mayor parte de los pacientes con VKH no es necesario una punción lumbar como prueba diagnóstica, ya que otras pruebas no invasivas como la angiografía de la retina y el ultrasonido son suficientes para sustentar el diagnóstico. En la fase aguda se encuentra en un 85% de los casos pleocitosis entre 4 y 700 cel/ml, de predominio linfocitario (CD3+ y CD4+), posiblemente secundarios a la reacción inmune contra los melanocitos de las meninges. La pleocitosis del LCR es transitoria (se resuelve en 8 semanas) y se presenta en el 89% de los pacientes en la primera semana posterior al inicio de los síntomas y hasta en el 97% en la tercera semana. El resto del análisis citoquímico es normal y sus cultivos negativos. Ocasionalmente hay un aumento sutil de las proteínas de hasta 70 mg/dl y no mayor de 200 mg/dl. Experimentalmente se han identificado macrófagos anti melanina en el LCR de pacientes de VKH, lo cual se relaciona con su posible patogenia. Las meningitis asépticas relacionadas con este cuadro pueden ser recurrentes.

2. Pruebas electrofisiológicas: No son pruebas diagnósticas. El electroencefalograma, electrooculograma y electroretinograma presentan distintos grados de anormalidad dependiendo del estadio de la enfermedad. Las anormalidades que se presentan varían ampliamente, incluso empeoran en las recurrencias de la enfermedad.

3. Examen oftalmológico: Las pruebas de visión al color revelan severas discromatopsias. La sensibilidad al contraste se encuentra alterada en el 93% de los casos y los campos visuales presentan una pérdida periférica de la sensibilidad retiniana de moderada a severa en el 84% de los pacientes. La agudeza visual puede presentar diversos grados de deterioro dependiendo de la etapa de la enfermedad, y, aunque la agudeza visual final del paciente con VKH es satisfactoria,

la función visual de la retina se encuentra comprometida. Las cuatro imágenes ecográficas sugestivas de VKH son a) engrosamiento difuso de la coroides posterior, b) desprendimiento seroso de la retina, c) opacidades vítreas leves sin desprendimiento del vítreo, d) engrosamiento posterior de esclera o epiesclera.

4. Resonancia magnética y tomografía computada: Se visualiza mediante la RM el engrosamiento coroideo difuso y ayuda a detectar enfermedad subclínica ocular y del sistema nervioso; Ibañez y colaboradores han reportado la presencia de áreas puntiformes hiperintensas en la sustancia blanca periventricular.

5. Examen audiovestibular (9-11,21-27): Para diagnosticar trastornos en la función auditiva debemos hablar de los dos componentes del mismo: auditivo y vestibular.

Función auditiva:

Si bien, la evaluación de la función auditiva no es una condición *sine qua non* para el diagnóstico de VKH, si es importante realizarla para integrar un cuadro de CKH completo o incompleto. No es motivo de este capítulo citar todas las pruebas con las que en la actualidad se cuenta para el diagnóstico audiológico, más bien, haremos mención de las pruebas que en la literatura se han reportado alteradas en el VKH.

- Potenciales Provocados Auditivos de Tallo Cerebral (PPATC): Se ha mencionado que existen alteraciones en sujetos albinos (13), como ya se ha comentado anteriormente.
- Audiometría por vía aérea y ósea: En VKH se han reportado hipoacusias variables, desde superficiales a profundas, que generalmente afectan frecuencias altas, sin embargo también se han reportado casos con afección en todas las frecuencias. Mejía-Perdigón y Tobar-Bonilla publicaron un caso con hipoacusia asimétrica, con caída selectiva a 8 KHz a 40 dB en oído izquierdo y con curva de perfil ascendente, de hipoacusia media en oído derecho, de tipo neurosensorial.
- Logoaudiometría: En el caso reportado por Mejía-Perdigón y Tobar-Bonilla se alcanzó máxima discriminación fonémica del 100% en ambos oídos, en oído derecho en 75 dB y en oído izquierdo en 30 dB.
- Los Desórdenes del Proceso Auditivo Central (CAPD) comentados en párrafos anteriores se evalúan mediante pruebas especiales como integración binaural (ejemplo, al escuchar dígitos, palabras u oraciones dicóticas) y reconocimiento del discurso monoaural de baja redundancia (ejemplo, discurso filtrado o comprimido, discurso en competición).

Función vestibular:

La función vestibular se evalúa mediante electronistagmografía o videonistagmografía con pruebas calóricas, y en caso de ser posible posturografía. Todo lo anterior nos apoya en el diagnóstico de alguna alteración vestibular que condicione vértigo (16). Los únicos datos que la literatura menciona sobre la valoración objetiva de la sintomatología del paciente con VKH son

presencia de nistagmo horizontal, reflejo vestíbulo ocular alterado, paresia canalicular (3)

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL (4):

Es muy amplio:

1. Con síndromes con aumento de la presión intracraneana como: tumor cerebral y pseudotumor cerebral.
2. Con otras enfermedades con afectación ocular y signos neurológicos/auditivos fluctuantes como: esclerosis múltiple, sarcoidosis, enfermedad de Behcet, síndrome de Cogan y meningitis.
3. Con otras enfermedades con uveítis granulomatosa bilateral, cambios en la piel y pelo, hipoacusia y compromiso neurológico concomitantes como la oftalmítis simpática.

Con otros cuadros que cursen con desprendimiento exudativo de la retina como: corioretinitis, cisticercosis, nocardiosis, oftalmítis por herpes zoster y toxoplasmosis.

TRATAMIENTO (1-5,31):

1) Corticoesteroides: La administración temprana de corticoides (prednisona generalmente) puede prevenir la progresión de la enfermedad, acortar su duración y disminuir otros compromisos sistémicos. Los corticoides se administran tanto sistémicos como perioculares (inyectados). Los sistémicos ayudan al mejoramiento de los síntomas neurológicos/auditivos y los perioculares refuerzan a los sistémicos en el mejoramiento de los síntomas oftalmológicos. Generalmente los sistémicos se administran en dosis descendentes durante 3 a 6 meses en promedio, aunque puede ser por más tiempo, incluso por 1 año. La dosis de esteroides puede ser tan alta como 2 mg/kg/día. En casos de difícil control, o con contraindicaciones para el uso de corticoesteroides deben considerarse otras alternativas terapéuticas como son los inmunodepresores.

2) Inmunosupresores:

A. Agentes citotóxicos: Ciclofosfamida, clorambucil y azatioprina son los más utilizados. La ciclofosfamida es el derivado de la mostaza nitrogenada más ampliamente utilizado con efectos inhibitorios en el sistema inmune humoral y celular. Su dosis recomendada es de 1 a 2 mg/kg/d. El clorambucil comparte muchas características con la ciclofosfamida y es el derivado de la mostaza nitrogenada con menor actividad. Su dosis es de 0.1 a 0.2 mg/kg/d, con un máximo de 18 mg/d.

La azatioprina es uno de los primeros inmunosupresores utilizados para tratamientos de padecimientos oculares inmunes, ya que tiene una citotoxicidad selectiva sobre las células T inductoras/ayudadoras. Su dosis es de 1 a 2.5 mg/kg/día.

El tracolimus (FK506) ha sido usado en un pequeño número de pacientes con VKH con una respuesta terapéutica favorable, pero con inducción de una variedad de efectos adversos secundarios. Su dosis es de 0.1 a 0.15 mg/kg/día.

Se puede usar también ciclosporina a dosis de 5 mg/día.

B. Agentes citostáticos: La ciclosporina es una alternativa en pacientes con VKH y resistencia al

tratamiento esteroideo. La ciclosporina inhibe la respuesta de los linfocitos T. Especialmente los T ayudadores ante la presentación antigénica y la interleucina 1.

3) Inmunoglobulinas en casos seleccionados

4) Terapia láser para las lesiones de neovascularización coroidea

Dentro de esta terapéutica, los derivados de la mostaza nitrogenada son los únicos que pueden considerarse ototóxicos

PRONÓSTICO:

El 48 al 90% de los pacientes terminan con una agudeza visual de 20/40 o mejor si se sometieron a tratamiento con corticoesteroides o inmunosupresores (1,3,4). El 7% de los ojos monitoreados reportados por Tesabivul tuvo una agudeza visual final de 20/400 o peor (3).

Nishioka y colaboradores estudiaron los factores de riesgo de recurrencia de la enfermedad en pacientes con VKH. Encontraron como factores de riesgo negativos a los síntomas prodrómicos y al desprendimiento de retina en etapas tempranas. Por el contrario, la disacusia, las manifestaciones cutáneas y el retardo en el inicio del tratamiento esteroideo sistémico constituyeron factores de riesgo positivos para recurrencia de enfermedad.

COMPLICACIONES (1,4):

El VKH puede dejar complicaciones oftálmicas hasta en el 35% de los pacientes no tratados, tales como: atrofia coroidea, glaucoma, cataratas, atrofia óptica, opacidad corneal y escleritis.

Dentro de las secuelas neurológicas puede existir paresia de los músculos extraoculares, defectos de vías largas, cambios persistentes en la personalidad, psicosis, deterioro y afasia.

Puede permanecer también como secuela el deterioro audiológico y el acúfeno (1,4).

IV. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL:

Identificar y describir alteraciones audiológicas y vestibulares en pacientes con síndrome de Vogt Koyanagi Harada

OBJETIVOS ESPECIFICOS:

- Identificar y describir la sintomatología auditiva del grupo de estudio
- Determinar la presencia de audición normal o anormal mediante estudios audiométricos
- Determinar la probable localización, central vs periférica, de la pérdida auditiva de acuerdo a los resultados de los estudios practicados.
- Identificar y describir los síntomas vestibulares manifestados por los pacientes
- Identificar y describir el tipo de alteración vestibular detectada por exploración física y pruebas de gabinete
- Identificar la posible localización central vs periférica de las alteraciones vestibulares

V. JUSTIFICACIÓN:

Debido a que el VKH es un síndrome con manifestaciones multisistémicas se debe tratar de ofrecer un asesoramiento médico que cubra todos los sistemas afectados, este trabajo estudia los aspectos otovestibulares.

El síndrome de Vogt Koyanagi Harada representa el 6.4% de los casos de uveítis reportados en un centro de referencia oftalmológica en nuestro país según lo documentado por Arellanes García y colaboradores (1). De estos pacientes, ¿cuántos tendrán secuelas otovestibulares. Nunca podremos contestarnos esta pregunta si no empezamos a pensar desde ya este diagnóstico como una de las posibles causas de hipoacusia bilateral. Es cierto que el médico oftalmólogo es el que primero sospecha esta patología por el cuadro clínico tan llamativo para su especialidad, sin embargo, también es cierto que la hipoacusia puede ser el síntoma inicial de la enfermedad (1) y que debemos estar preparados para empezar a sospecharla, no tomando al paciente sólo como el sistema auditivo que nos compete, sino como un todo que nos revela distintas manifestaciones de una alteración que lo abarca por completo.

Nuestra especialidad se ha quedado al margen en el estudio y publicación de casos en comparación con otras especialidades a las que atañe este problema. Diversas dudas surgieron a lo largo de este trabajo; ¿este síndrome en realidad tiene afección central como lo publican Nusenblat, Rao y Minnakawa y sus respectivos colaboradores?, o bien, dadas las alteraciones patológicas descritas en párrafos anteriores, ¿es una alteración periférica. No encontramos literatura con bases firmes para establecer estas afirmaciones.

Es necesario asesorar al paciente con este síndrome sobre las implicaciones que en su salud puedan representar, sobre todo desde el punto de vista de comunicación humana, en nuestro caso, ya que sabemos que la hipoacusia puede llegar a representar una discapacidad importante para nuestro paciente, que traería repercusiones no sólo médicas, sino también sociales, laborales y económicas, que podrían repercutir también sobre su familia. Debemos estar preparados para ayudar al paciente a resolver sus dudas con respecto a la función auditiva y ofrecerle un adecuado manejo a su problemática.

El estudio fue factible para su realización, ya que se contó con el apoyo del Departamento de Enfermedades Inflammatorias Oculares del Hospital Fundación "Nuestra Señora de la Luz", quienes refirieron a nuestro centro laboral, Instituto Nacional de Rehabilitación (INR), a los pacientes captados con síndrome de VKH para su estudio audiológico, con el fin de complementar el manejo médico que ellos ofrecen con el manejo que en este Instituto se podría ofrecer, para beneficio final del propio paciente. Lo anterior se puede traducir en beneficios a corto, mediano y largo plazo. A corto plazo representaría para el paciente una alternativa a beneficio de su salud; a mediano plazo ampliaría la información que sobre la patología auditiva

en este síndrome se tiene; a largo plazo podría establecer una línea de investigación oftalmológica-otovestibular sobre las manifestaciones comentadas a lo largo del presente estudio.

Nuestro Instituto, en el área de Comunicación Humana, cuenta con el soporte tecnológico y con personal profesional de excelencia necesarios para llevar a cabo con éxito el diagnóstico y manejo de la patología otovestibular.

VI. MÉTODOS Y TÉCNICAS:

El presente trabajo es un estudio prolectivo, descriptivo, transversal y observacional. Se realizó de enero del 2006 a julio del 2007 en el Instituto Nacional de Rehabilitación, Área de Comunicación Humana

MÉTODOS, TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS:

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- 1) Pacientes con diagnóstico de VKH establecido en el HFNSL y referidos durante el tiempo señalado
- 2) Con la mayoría de edad cumplida
- 3) De cualquier sexo

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- 1) Identificación de alteraciones auditivas o vestibulares relacionadas a etiología específica diferentes al síndrome de VKH
- 2) Pacientes que no utilicen el español como primera lengua
- 3) Pacientes con alteraciones de habla o de lenguaje

CRITERIOS DE ELIMINACION

- 1) Cambio en el diagnóstico oftalmológico
- 2) Negativa o falta de cooperación del paciente para la realización de estudios
- 3) Documentación incompleta o inexacta del caso

A los pacientes seleccionados se les enteró de su participación en el estudio mediante el consentimiento informado, y, en caso de obtener una respuesta favorable, registraron sus firmas en el mismo. Se le explicó a cada paciente el objetivo general del estudio y se les indicó que, los estudios a realizar no eran invasivos ni representaban un riesgo para su salud. Los investigadores a cargo nos comprometimos a mantener la confidencialidad de los pacientes y, a que la información obtenida se utilizara únicamente para fines de la presente investigación.

Se realizó a todos los pacientes Historia Clínica con enfoque audiológico, en el que se describe concienzudamente el padecimiento otovestibular actual, además de consignar la ficha de identificación del paciente, antecedentes heredofamiliares de importancia para el padecimiento actual, antecedentes personales patológicos y no patológicos de igual importancia para el padecimiento actual. Se documentó además la exploración física con enfoque otovestibular.

Los estudios de gabinete se dividieron en los siguientes tópicos:

A) Estudios audiológicos:

Previa exploración física, en la cual se corrobora mediante otoscopía la permeabilidad de los conductos auditivos externos y las condiciones necesarias de las membranas timpánicas de cada paciente, se procede a realizar la serie de estudios de gabinete para valoración de la función auditiva.

Material:

- Cámara sonoamortiguada con ruido ambiental máximo de 30 dB
- Audífonos TDH 39 y Audiocups HDA 200, para audiometría convencional y de altas frecuencias respectivamente
- Audiómetro Orbiter 922, versión 2, marca Madsen Electronics, bajo regulación ANSI S-3.6
- Timpanómetro modelo Zodiac 901, marca Madsen Electronics, bajo regulación ANSI S-3.39
- Software para EOAs ILO 96 Analyzer de Otodynamics Límite compatible con PC
- CD de logaudiometría de monosílabos sin sentido, editado por “Electromédica y Acústica”
- Reproductor de CD Sony
- Equipo PPATC Nihon K

Procedimiento

Se proporcionaron a los pacientes las instrucciones necesarias para ser evaluado audiométricamente. Se obtienen de acuerdo a las técnicas habituales los umbrales auditivos mediante audiometría tonal, y, en caso necesario se les realiza la exploración de la vía ósea, también bajo técnicas convencionales. Posteriormente se realizaron logaudiometría, audiometría de altas frecuencias, timpanometría y emisiones otoacústicas. Los umbrales auditivos fueron registrados en dB HL, tanto en la audiometría convencional como en la de altas frecuencias.

Se clasificó el promedio obtenido en las siete frecuencias de la audiometría convencional de la siguiente manera (40): 0-20 dB Audición normal, 21-40 dB Hipoacusia Superficial, 41-60 dB Hipoacusia Media, 61-80 dB Hipoacusia Severa, Más de 80 dB Hipoacusia Profunda.

En la vía ósea se consideró conductividad con un gap aéreo óseo igual o mayor a 10 dB, y sensorialidad con un gap menor al indicado (27). La logaudiometría fue considerada de patrón sensorial si no alcanzaba una discriminación fonémica de 100% con estímulos verbales a la intensidad promedio en las frecuencias del habla determinadas por la audiometría tonal, se consideraba patrón conductivo si se alcanzaba el 100% de discriminación pero desplazado a mayores decibeles que en el patrón normal, en donde a 40 dB se debe alcanzar el 100% de discriminación fonémica (27).

La audiometría de altas frecuencias fue considerada en menores de 50 años como normal si registraban 25 dB o menos en frecuencias de 8 a 16 KHz, y hasta 30 dB en 17 y 18 KHz (42). Para mayores de 50 años los valores fueron de 8 a 11 KHz hasta 30 dB, a 12 KHz 35 dB, 14 KHz 50 dB, y más de 16 KHz hasta 65 dB (43).

Las curvas timpanometría se clasificaron bajo los criterios propuestos por Jerger (27).

Bajo técnicas convencionales se realizaron los estudios de PPATC, en los que se determinaron los umbrales auditivos de cada paciente y las latencias absolutas e interonda de acuerdo a los valores comentados a continuación (41):

Sujetos Normales (\pm 0.4 ms)	Onda I	Onda III	Onda V	Intervalo I-III	Intervalo III- V	Intervalo I-V
Hombres adultos	1.65	3.79	5.82	2.14	2.02	4.16
Mujeres adultas	1.62	3.74	55.58	2.12	1.86	3.97

B) Estudios de Procesos Centrales de la Audición:

Material:

- Cámara sonoamortiguada con ruido ambiental máximo de 30 dB
- CD con pistas para la evaluación de pruebas para Procesos Centrales de la Audición diseñado por la UNAM y el INCH
- Audiómetro con MLD Ampliad 460

Métodos:

Debido a que no existe una estandarización mundialmente aceptada para estas pruebas, se tomaron, para comparar los resultados de las mismas en pacientes con VKH, controles metodológicos pareados por edad (\pm 5 años), sexo y curva audiométrica (umbral auditivo promedio de 7 frecuencias obtenido por audiometría convencional \pm 10 dB, y, en caso de caídas selectivas, que tuviera en las mismas frecuencias alteradas un umbral de \pm 15 dB). Era necesario para los controles no tener ningún tipo de alteración neurológica central o enfermedad psiquiátrica. Se interrogaron antecedentes de alcoholismo y uso de drogas.

Se adiestró al paciente para la realización de las pruebas, éstas se realizan de manera semejante a la logaudiometría, pero se aplican con un CD especialmente diseñados para este propósito (UNAM-INCH). Se le indica al paciente que repita las palabras que vaya escuchando a través de los audífonos en la prueba de Bisilábicos Comprimidos y Fusión Binaural. Se anotarán el número de palabras repetidas de manera correcta y las incorrectas, posteriormente se determinará el porcentaje de respuestas correctas en cada prueba.

PRUEBA DE BISILÁBICOS COMPRIMIDOS:

Es una prueba monoaural, que nos ayuda a evaluar la temporalidad auditiva, y consiste en acelerar el lenguaje, o, lo que es lo mismo, comprimir las palabras, en este caso, al 50%. Se aplicó la prueba monoauralmente, a 50 dB HL respecto al umbral binaural promedio de 1KHz, en la cámara sonoamortiguada, enmascarándose el oído contralateral con ruido blanco a 20dB menos con respecto al estímulo empleado en el oído estudiado testado. Se exploró en primer lugar al oído derecho y posteriormente al izquierdo. Se registraron las respuestas de la manera ya comentada (26).

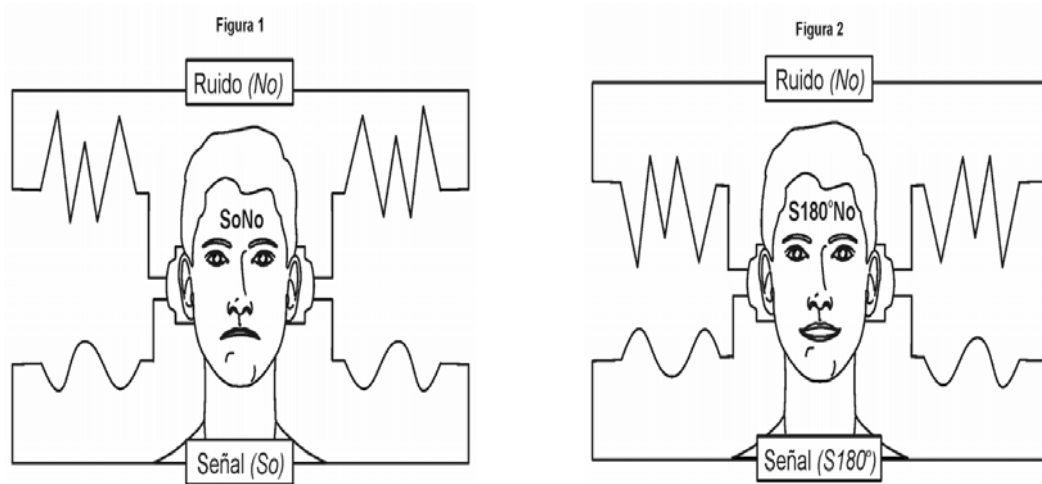
PRUEBA DE FUSIÓN BINAURAL:

Esta prueba evalúa la capacidad del Sistema Nervioso Auditivo Central para fusionar información procedente de una modalidad dicótica, complementaria entre ambos oídos, proceso que exige la participación de las diferentes estructuras desde la parte inferior del tallo cerebral hasta concretarse en la corteza, y que es replicada verbalmente por el sujeto en estudio. Consiste en dividir las palabras utilizadas como estímulo auditivo en dos canales, uno para cada oído de manera simultánea. En un canal el paciente escucha las frecuencias agudas (pasa agudos) de la palabra, y en otro oído las frecuencias graves (pasa graves) de la palabra, tomando como punto de corte 1200 Hz, el paciente integra y repite las palabras usadas como estímulo y se registran sus respuestas de manera ya indicada. Se toman las respuestas dadas en referencia al oído que contenga los pasa graves, posteriormente se invierten los audífonos y, el oído primeramente evaluado con pasa graves se evalúa con pasa agudos, y el evaluado con pasa agudos ahora se evalúa con pasa graves. Se aplicó la prueba binauralmente, a 50 dB HL respecto al umbral binaural promedio de 1KHz, en la cámara sonoamortiguada (44).

MASKING LEVEL DIFFERENCE (MLD):

En español significa Diferencia de Umbrales Enmascarados, se basa en los cambios de sensibilidad auditiva cuando se realiza una oposición de fase en uno de dos estímulos. El procedimiento es el siguiente: se indica al paciente mantener presionado el señalador durante todo el tiempo que escuche un “silbato” a pesar del ruido blanco de fondo, de manera similar a la prueba de Békesy. Este “silbato” es la señal auditiva que cambia de fase durante el estudio. Tanto la señal auditiva como el ruido de fondo se presentan a 50 dBHL sobre el umbral promedio binaural del paciente en la frecuencia de 1 KH. La señal auditiva se efectúa a 500 Hz. La prueba consta de dos condiciones; la primera SoNo (S: Señal, N: Ruido) es homofásica, tanto el estímulo como el ruido se presentan a los dos oídos en fase. En la condición fuera de fase S180No, la señal es presentada con un desfase de 180° entre ambos oídos mientras que el ruido es presentado en la misma fase (Figuras 1 y 2). El resultado se establece a partir de la diferencia de la detección del umbral entre ambas condiciones. Este tipo de prueba requiere una audición simétrica y bilateral normal para una aplicación óptima y una interpretación adecuada.

La diferencia entre las dos fases debe de ser de 7 a 12 para considerarse normal. Los resultados anormales se han asociado a lesiones inferiores del tronco cerebral, lesiones corticales y lesiones rostrales (45).



C) Pruebas de gabinete vestibulares:

Se realizaron estudios de gabinete para el estudio de la sintomatología vestibular a todos los pacientes con VKH que nos refirieran sensación de mareo y/o vértigo y/o inestabilidad a la marcha, y/o que a la exploración física presentaran datos sugerentes de alteración vestibular (alteraciones en metría, diadococinesias, Romberg, marcha de Babinsky-Weill o en tándem).

Material:

- Equipo de Videonistagmografía ICS
- Equipo para posturografía Equi Test Neurocom

Métodos:

Se aplicaron, previa explicación y consentimiento del paciente, y bajo técnicas convencionales, las pruebas que integran el estudio de la videonistagmografía (Sacadas oculares, gaze, rastreo pendular, optoquinético, Dix Hallpike, pruebas calóricas a 30 y 44°C). Se realizó la búsqueda de alteraciones en estas pruebas, tales como disimetrías oculares, nistagmos espontáneos, movimientos sacádicos o glisádicos oculares, perversión o inversión de los nistagmos calórico y optoquinético, presencia de nistagmo con las maniobras de Dix Hallpike y paresia canalicular (diferencia de respuesta entre ambos oídos con las dos estimulaciones calóricas, fría y caliente, mayor de 22% (38))

Posteriormente se realiza la posturografía mediante técnicas convencionales. De esta manera se obtienen una serie de parámetros referenciados a una población normal, pudiéndose así extrapolarse para tres patrones básicos (que pueden combinarse) que nos indican la aferencia

con déficit en el correcto mantenimiento del equilibrio. Estas aferencias son: Visual, Vestibular y Somatosensorial (38).

VIII.7) ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS DATOS:

Se realizó el análisis de los datos obtenidos en el estudio en el programa Microsoft Office Excel 2003 y SPSS versión 12.0. Se realizaron medidas de estadística descriptiva, de tendencia central, de dispersión y epidemiológicas, además de medidas de análisis y asociación, las cuales son comentadas a lo largo de este trabajo de investigación.

VII. RESULTADOS

Se incluyeron 21 pacientes, 3 hombres (14%) y 18 mujeres (86%). La edad promedio de los pacientes fue de 40.7 años (± 11.82 años), con una máxima de 66 y una mínima de 20 años.

Ninguno de los pacientes tuvo antecedentes heredofamiliares de importancia para el padecimiento otovestibular ni de importancia para enfermedad autoinmune. Ninguno presentó malformación auditiva evidente ni datos clínicos de enfermedad auditiva actual claramente diferenciable del padecimiento a evaluar en este trabajo.

Dentro de los antecedentes personales de importancia se encuentran: abuso de alcohol en cuatro pacientes, uso de drogas en tres, un paciente con diabetes mellitus y dos con hipertensión arterial, todos con adecuado control médico, cuatro pacientes tuvieron exposición a ruido, siete pacientes han usado ototóxicos en alguna ocasión, uno presentó hipotiroidismo en control médico, tres presentaron infección de vías aéreas de repetición y en tres más han existido otorreas. Estos datos se retomaran en un par de ocasiones más a lo largo de este capítulo (tablas 1 y 2).

Las etapas referidas por el diagnóstico oftalmológico fueron: uveítica aguda 2 pacientes (10%), convalescente 14 pacientes (66%) y en reactivación 5 pacientes (24%).

El tiempo que tenían los pacientes con el diagnóstico de VKH establecido por médico oftalmólogo fue de 2 años 10 meses en promedio, con un mínimo de 2 meses y un máximo de 15 años.

A la exploración física todos los pacientes se encontraron con conducta auditiva de normooyente, en la otoscopia no se encontró ningún dato de relevancia en 18 pacientes (85.7%), en 2 (9.5%) se encontraron zonas de miringoesclerosis en un oído y en uno (4.7%) las zonas de miringoesclerosis se localizaron en ambos oídos. Sólo dos pacientes presentaron manchas hipocrómicas en piel.

Para fines de estudio, organización de los resultados, éstos son presentados en cuatro grandes rubros: a) Hallazgos auditivos, b) Hallazgos de Procesos Centrales de la Audición, c) Hallazgos vestibulares, d) Hallazgos integrados. Cada uno de los rubros son descritos a continuación:

HALLAZGOS AUDITIVOS:

A) Interrogatorio y exploración física:

Los síntomas auditivos referidos por los pacientes fueron los siguientes: Hipoacusia en 9 pacientes (42.85%), Acúfeno en 9 (42.85%), Plenitud ótica en 7 (33.33%), Otagia en 3 (14.28%), Algiacusia en 1 (4.76%). Cabe mencionar que un los pacientes pudieron manifestar ningún síntoma, uno o más de uno de los ya referidos.

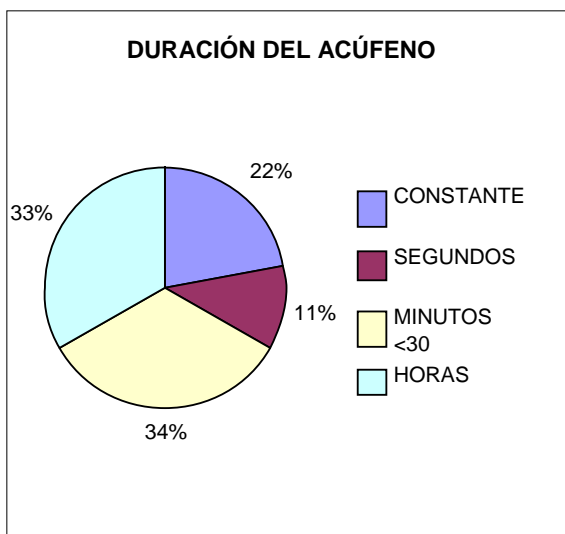
La plenitud ótica, la otagia y la algiacusia son referidos en este apartado como hallazgos durante el interrogatorio, sin embargo, dado que no son síntomas auditivos típicos referidos en la literatura con respecto al VKH, no serán descritos con más detalle en este estudio y nos enfocaremos más

profundamente en la hipoacusia y el acúfeno, considerados parte de los síntomas extraoculares del síndrome.

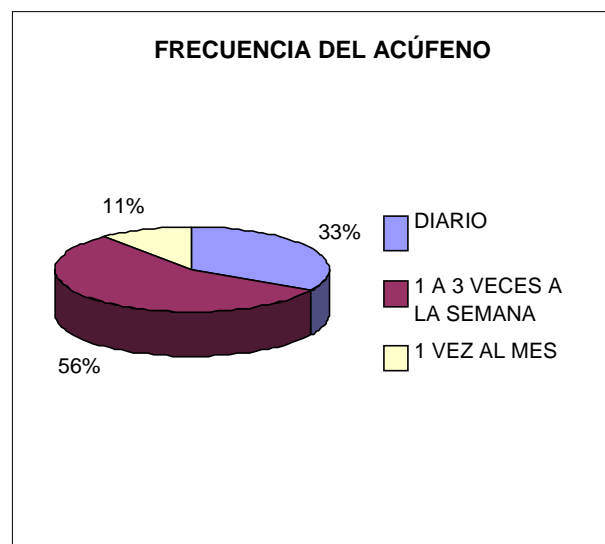
La hipoacusia se refirió con un promedio de tiempo de evolución de 14.22 meses (\pm 9.1 mes), con un máximo de 24 meses de evolución y un mínimo de 2 meses. Fue referida como bilateral en 8 pacientes y como unilateral en uno. El inicio fue súbito a decir de 2 pacientes y fue de inicio insidioso en los 7 restantes. La evolución de la hipoacusia fue mencionada como estable por 4 pacientes, fluctuante por 3, lentamente progresivo por 1 y con tendencia a la mejoría también fue mencionado por un solo paciente. El inicio de la hipoacusia no fue relacionado a ningún evento en específico en 6 pacientes, sólo 3 lo refirieron en relación al inicio de la sintomatología ocular característica de VKH. En 3 pacientes, la sintomatología auditiva inició en promedio 11.5 meses (\pm 8) antes de que se estableciera el diagnóstico definitivo de VKH, en un paciente el diagnóstico de VKH y el inicio de la hipoacusia coincidieron en tiempo, y en 5 casos la hipoacusia comenzó en promedio 4 años 6 meses posterior al diagnóstico de VKH. Hacemos énfasis que el promedio de los pacientes con hipoacusia la refirieron como: a) bilateral, b) de inicio insidioso, c) de evolución estable, d) sin relación a eventos desencadenantes o relacionados a sintomatología ocular característica de VKH, e) generalmente su inicio fue posterior al diagnóstico de VKH.

El acúfeno se refirió bilateral en 8 pacientes y unilateral en uno, con un promedio de tiempo de evolución de 9 meses y medio (\pm 8). Se presentó con un promedio de 9 meses (\pm 6.5) previo al diagnóstico definitivo de VKH en 3 pacientes, en un dos pacientes coincidió el inicio del acúfeno y el diagnóstico del síndrome, y en otros 4 pacientes el inicio fue en promedio 2 años 1 mes posterior al mismo. Las características del acúfeno se describen en las gráficas 1, 2 y 3.

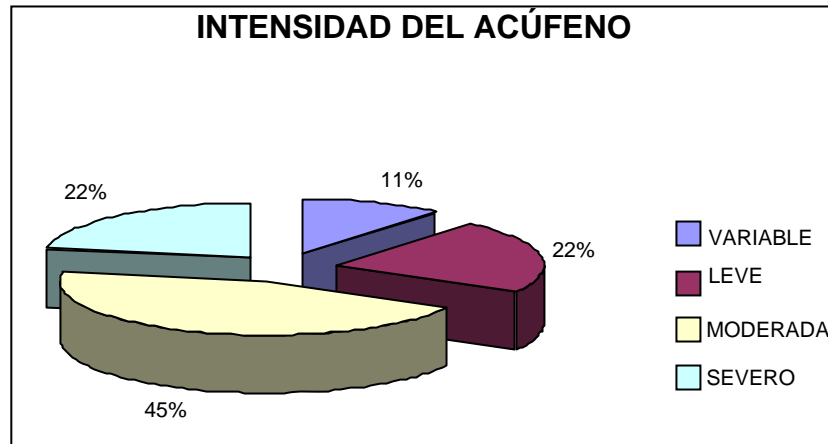
GRÁFICA 1



GRÁFICA 2



GRÁFICA 3



El 11.11% (n=1) de los pacientes se quejó de que el acúfeno interfería con el sueño, el 22.22% (n=2) que interfería con la audición, otro 11.11% tanto con audición como con sueño, y el resto de la población de estudio (55.56%, n=5) refirió que el acúfeno no interfería con ninguno de los eventos ya mencionados. Para puntualizar sobre el acúfeno: no se observó característicamente como síntoma temprano en relación al diagnóstico de VKH, fue mayoritariamente bilateral, la duración, intensidad y frecuencia no tuvieron un patrón característico, y generalmente no interfirió con audición o sueño.

En la tabla 1 se relaciona la presencia de acúfeno con datos de relevancia en la historia clínica de los pacientes con VKH mencionados en puntos anteriores. En esta tabla se demuestra claramente que no existió, de manera general, un factor de riesgo de peso para la presentación del acúfeno.

TABLA 1

Probables factores de riesgo en el desarrollo del acúfeno

FACTOR	CON ACÚFENO		SIN ACÚFENO		TOTAL
	POSITIVO	NEGATIVO	POSITIVO	NEGATIVO	
Diabetes Mellitus *	0	9	1	11	21
Hipertensión arterial *	1	8	1	11	21
Ruido	2	7	2	10	21
Ototóxicos **	5	4	4	8	21
Disfunción de Articulación Temporo-mandibular	6	3	5	7	21

* Con adecuado control médico

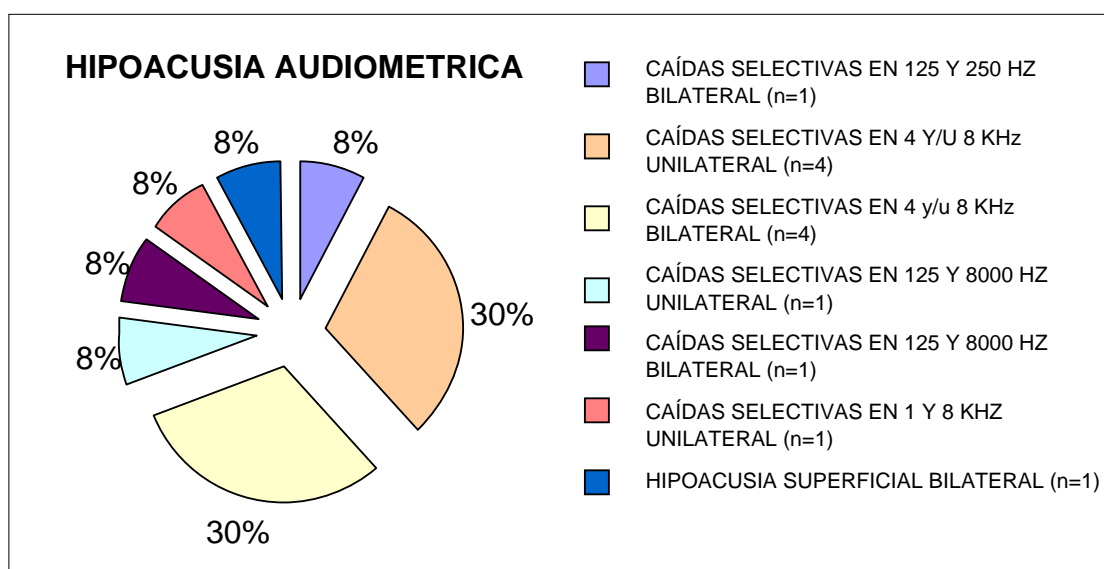
** En un paciente se refiere uso gamicina ocasional previo a inicio de VKH, los otros 8 pacientes han utilizado metrotexate, gamicina o ciclofosfamida en periodos mínimos de tres meses como parte del tratamiento de VKH

B) Estudios audiológicos de gabinete:

En los 21 pacientes con VKH se confirmó un adecuado estado del oído medio mediante timpanometría.

De los 9 pacientes que refirieron hipoacusia sólo 4 presentaron al momento de la realización de la audiometría alguna alteración que pudiera ser documentada por ese estudio. 9 pacientes más tuvieron alteraciones audiométricas aunque referían audición normal. En resumen, se documentó un total de 13 pacientes (61.9%) con alteraciones auditivas al realizar el estudio mencionado. Las alteraciones se resumen en la gráfica 4.

GRÁFICA 4



El promedio del umbral auditivo por frecuencias, por cada oído, en los 21 pacientes se ilustra en la gráfica 5.

La vía ósea reveló sensorialidad en 92% (n=12) de los casos, y un tipo de pérdida mixta en 8% (n=1).

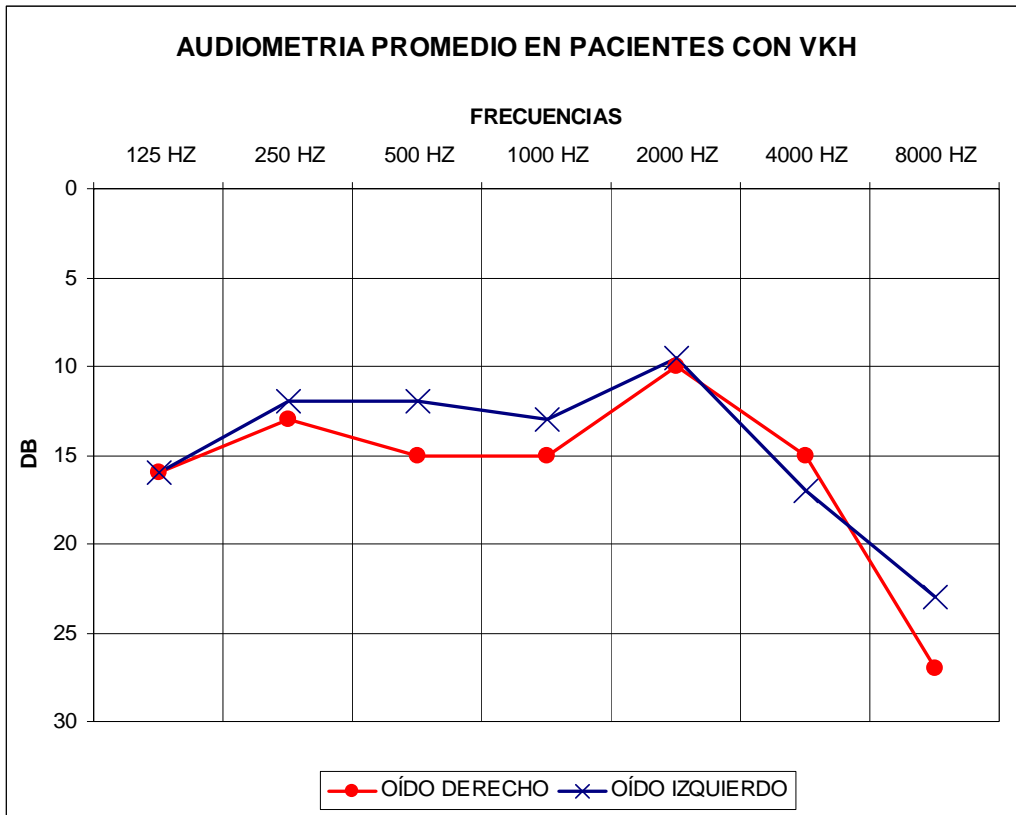
La logaudiometría fue de características normales en 16 pacientes, 5 presentaron una curva de características sensoriales, cabe mencionar que estos 5 pacientes tenían algún tipo de pérdida auditiva.

Los reflejos estapediales corroboraron los umbrales auditivos de la audiometría tonal en los 21 pacientes.

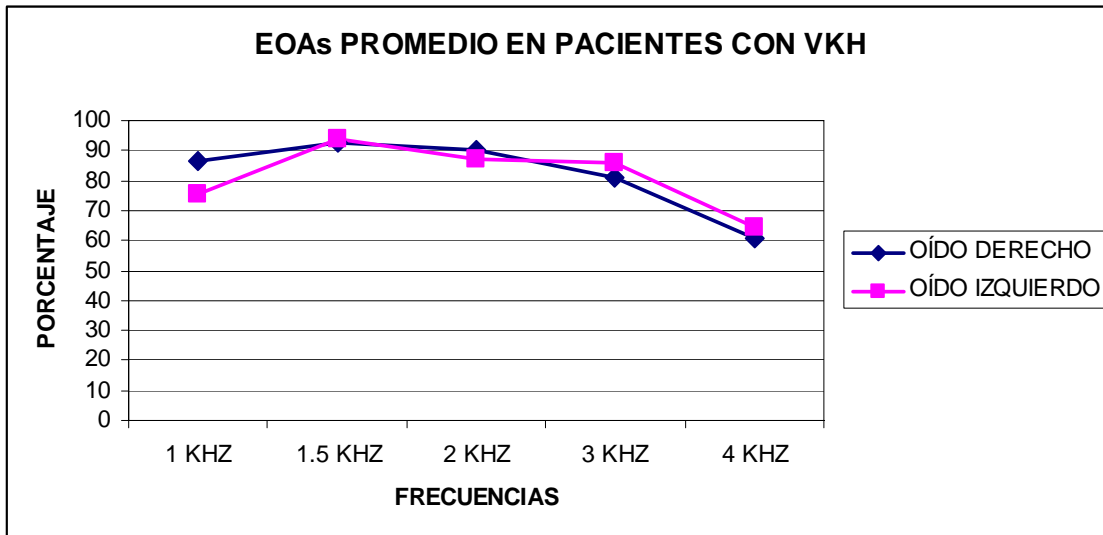
La audiometría de altas frecuencias fue normal en 1 sólo paciente (4.7%), anormal bilateral en 16 (76.19%), y anormal unilateral en 4 casos (19.11%).

Las emisiones otoacústicas transientes por frecuencias promedio de los 21 pacientes se ilustran en la gráfica 6.

GRÁFICA 5



GRÁFICA 6



La reproductibilidad global de los 21 pacientes en el oído derecho es de 88.4% y en el izquierdo de 84.3%. Cabe mencionar que la estabilidad en todos los estudios fue mayor de 90%, mínimo requerido para considerar el estudio confiable.

Los potenciales evocados auditivos de tallo cerebral se utilizaron principalmente para valorar probables alargamientos de intervalos interonda o prolongaciones en las latencias absolutas, en estas medidas no se encontraron alteraciones en ninguno de los 21 pacientes. Reportamos de manera adicional (gráfica 7) los umbrales auditivos para tonos altos, que fueron coincidentes con los umbrales obtenidos por la audiometría tonal.

En la tabla 2 se presentan datos personales de importancia que tuvieron los pacientes a los cuales se les detectó por medio de la audiometría algún tipo de pérdida auditiva.

En esta tabla, como en el caso de la tabla 1 (Probables factores de riesgo en el desarrollo del acúfeno), no se observan, de manera grupal, factores de riesgo de peso para desarrollar hipoacusia.

La edad promedio de los pacientes con VKH que presentaron hipoacusia fue de 43.15 años, y la edad promedio de los pacientes con VKH que no presentaron hipoacusia fue de 35.3 años, sin embargo, la diferencia de edades no fue estadísticamente significativa para el desarrollo de la hipoacusia (T de Student con 19 grados de libertad= 1.6, $p > 0.05$).

GRÁFICA 7

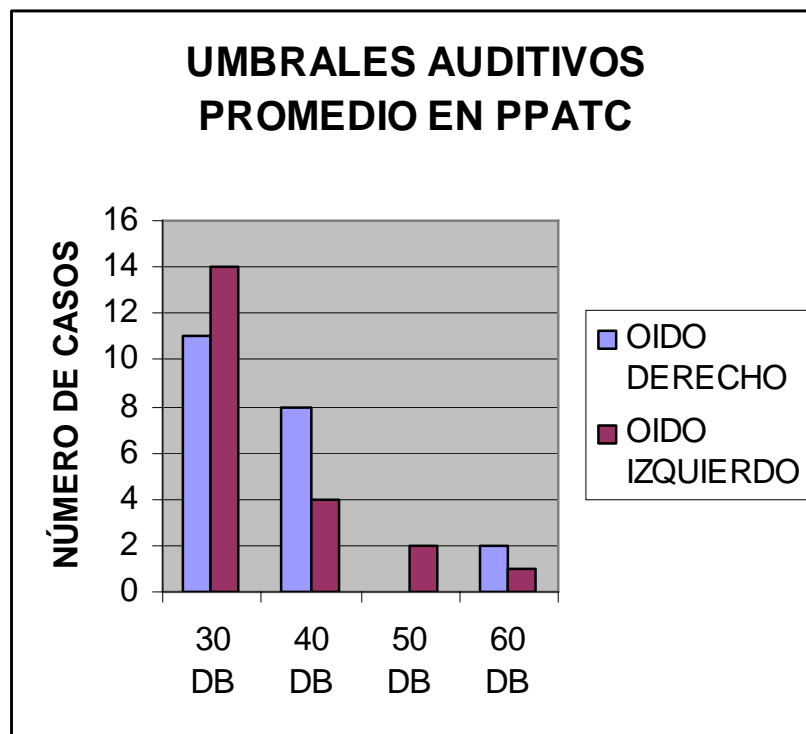


TABLA 2**Probables factores de riesgo en el desarrollo de la hipoacusia**

FACTOR	CON HIPOACUSIA		SIN HIPOACUSIA		TOTAL
	POSITIVO	NEGATIVO	POSITIVO	NEGATIVO	
Diabetes Mellitus *	1	12	0	8	21
Hipertensión arterial *	2	11	0	8	21
Ruido	3	10	1	7	21
Ototóxicos **	5	8	4	4	21
Otras alteraciones médicas ***	3	10	3	5	21

* Con adecuado control médico

** En un paciente se refiere uso gamicina ocasional previo a inicio de VKH, los otros 8 pacientes han utilizado metotexate, gamicina o ciclofosfamida en periodos mínimos de tres meses como parte del tratamiento de VKH

*** 1 paciente con hipotiroidismo en control médico, 3 con historial de infección de vías aéreas de repetición, 2 con antecedentes de otorreas

HALLAZGOS DE PROCESOS CENTRALES DE LA AUDICIÓN:

Aunque es muy difícil dividir de una manera clara dónde termina la audición periférica y dónde comienzan los procesos centrales de la audición, dividiremos los resultados de este estudio, en esos incisos comentados, para fines didácticos.

A) Interrogatorio:

Tres de los 21 pacientes con VKH refirieron algún dato que pudiera orientarnos a Desórdenes del Procesamiento Auditivo Central; uno refirió “escuchar como cassette atorado” (alteraciones en los aspectos temporales de la audición), uno empeora al escuchar en ambiente ruidoso (dificultad para comprender el mensaje oral en ambiente ruidoso), y uno más no localizaba fuente de sonido (No ubica en el espacio el origen del sonido).

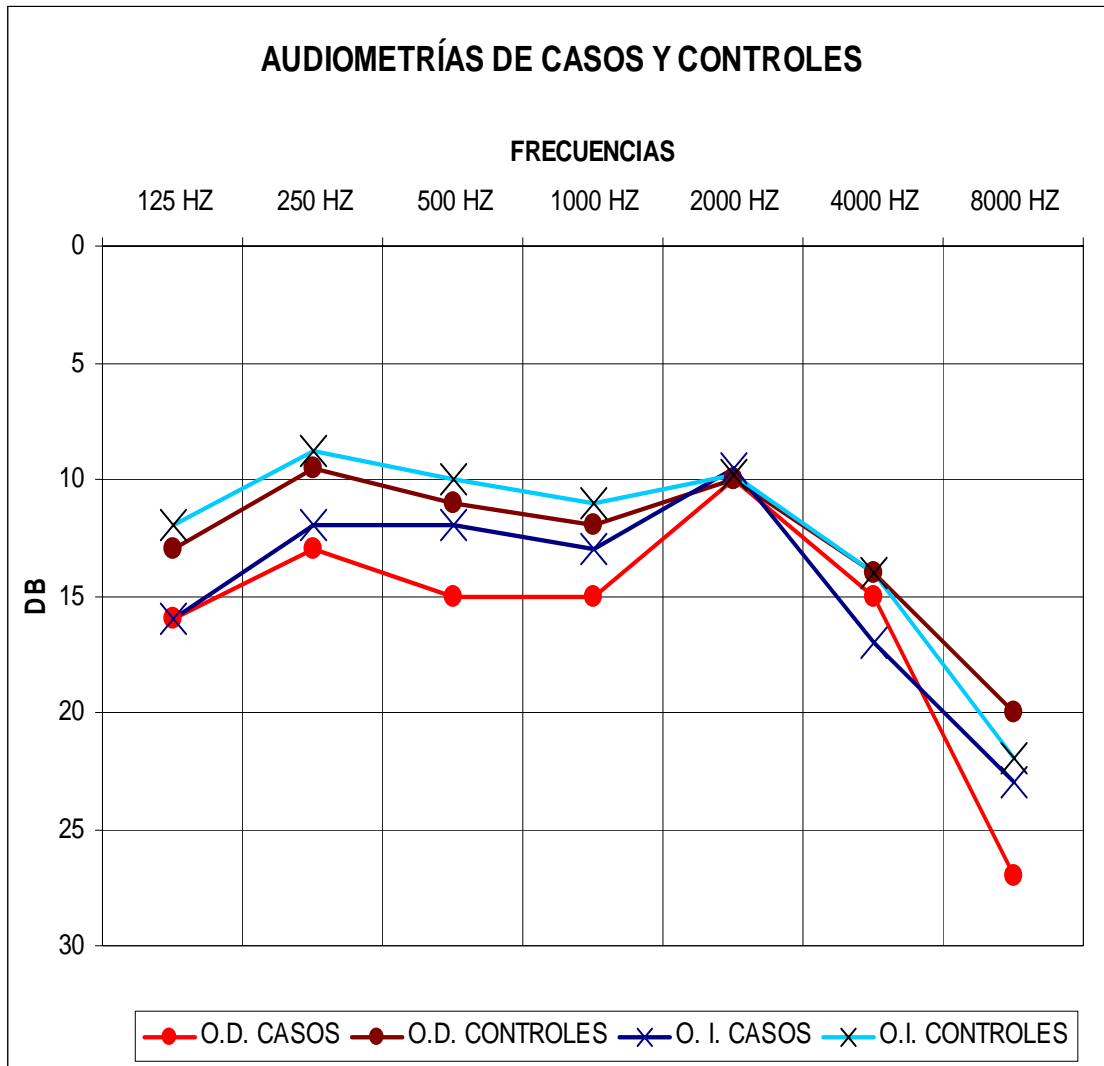
B) Estudios de Gabinete de Procesos Centrales de la Audición:

Como se refirió en el apartado de Material y Métodos, se utilizaron para estas pruebas controles metodológicos pareados por edad, sexo y curva audiométrica y se reportan enseguida los resultados obtenidos.

Edad promedio de los casos: 40 años (± 11.8), edad promedio de los controles: 38.4 años (± 11.7).

Se presenta a continuación la curva audiométrica promedio de casos y controles:

GRÁFICA 8



Se realizaron las siguientes pruebas de Procesos Centrales de la Audición: Fusión Binaural, Bisilábicos Comprimidos y Masking Level Difference (MLD). No se demostraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de pacientes y el de controles metodológicos. Los valores obtenidos al aplicar la prueba T de Student con 40 grados de libertad y dos colas. En la tabla 3 se hace una compilación de los datos más importantes para cada oído y prueba por casos y controles.

Con base a los valores promedio (y sus desviaciones estándar) presentados en la tabla 3, se obtuvo un valor mínimo binaural para las pruebas de Bisilábicos Comprimidos y Fusión Binaural de los sujetos control. Estos valores nos sirvieron como punto de corte para establecer el comportamiento fuera de la normalidad de los sujetos con VKH. Los valores mínimos obtenidos fueron: prueba de

Bisilábicos Comprimidos 83%, y prueba de Fusión Binaural (85%). Los sujetos con VKH que tuvieron un puntaje menor a los mencionados se clasificaron como anormales.

TABLA 3
PRUEBAS DE PROCESOS CENTRALES DE LA AUDICIÓN

PRUEBA	VALOR PROMEDIO CASOS		VALOR PROMEDIO CONTROLES		VALOR DE T DE STUDENT	
	OD*	OI**	OD	OI	OD	OI
BISILÁBICOS COMPRIMIDOS	88% (± 7)	90.28% (± 6)	88.3% (± 5)	90.85% (± 8)	0.84 (p > 0.05)	0.79 (p > 0.05)
FUSIÓN BINAURAL	88.6% (± 12)	87.2% (± 8)	93.3% (± 5)	91.6% (± 9)	0.11 (p > 0.05)	0.12 (p > 0.05)
MLD***	8.1 (± 4)		9.9 (± 3)		0.15	

* OD: oído derecho

** OI: Oído Izquierdo

*** La prueba de Masking Level Difference (MLD) es binaural, por lo tanto sólo se representa un valor

Trece de los pacientes con VKH y ocho de los controles tuvieron una o más de las Pruebas de Procesos Centrales alteradas, sin embargo, siete de los trece sujetos con VKH tuvieron otros factores que intervienen en la Audición Central, factores como promedio de audiometría tonal mayor a 20 dB, ya sea mono o binaural, edad (más de 60 años), alcoholismo y/o uso de drogas. De los ocho controles con alteración en los Procesos Centrales de la Audición, dos tuvieron como factor de riesgo edad de más de 60 años, el resto no tuvieron ningún otro factor de riesgo. Para considerar una probable alteración en los Procesos Centrales de la Audición, se debió presentar por lo menos una de las pruebas mencionadas alterada, sin embargo, al existir un factor de riesgo de los ya comentados, no se puede integrar ese probable diagnóstico.

A continuación (tabla 5), se integran por pacientes y casos, el promedio de audiometría tonal (7 frecuencias), factores de riesgo para alteración de Procesos Centrales de la Audición y valores obtenidos en cada prueba de Procesamiento Central Auditivo.

TABLA 4

VALORES DE IMPORTANCIA EN LOS PROCESOS DE AUDICIÓN CENTRAL

Núm	Edad en años		Promedio tonal *				B.C. **				FB **				MLD ***		Factor de riesgo	
			OD		OI		OD		OI		OD		OI					
	Ca	Co	Ca	Co	Ca	Co	Ca	Co	Ca	Co	Ca	Co	Ca	Co	Ca	Co	Ca	Co
1	43	44	17	11	21	14	92	84	88	96	66	92	88	88	11.7	11	H	NO
2	37	32	19	21	11	15	80	92	84	96	84	92	76	92	1.25	13.9	NO	H
3	26	26	8	4	5	5	96	88	96	84	84	92	96	88	1.6	9.4	NO	NO
4	31	30	16	8	13	7	96	88	96	96	92	96	88	100	10	7	NO	NO
5	20	20	14	9	9	6	80	88	96	96	96	100	88	96	7.5	7	NO	NO
6	33	32	14	5	8	1	88	92	96	92	100	92	100	96	7	7	NO	NO
7	35	35	27	26	26	26	92	88	92	88	96	92	80	88	10	10.8	H A D	H
8	35	35	11	4	8	2	84	88	88	96	96	96	96	96	3.6	12.5	NO	NO
9	42	41	15	8	11	9	92	88	88	100	88	88	88	92	11.5	12	NO	NO
10	66	68	20	23	22	24	76	92	80	76	48	92	68	72	2	9.4	H A E	H E
11	41	36	11	6	11	9	96	88	92	96	100	100	96	84	7.1	12.5	NO	NO
12	41	36	30	36	28	29	76	76	84	72	84	84	80	60	1.4	2.5	H	H
13	39	35	11	9	13	6	100	92	92	100	96	96	92	100	8	17.8	NO	NO
14	47	45	14	6	16	11	80	80	80	80	84	92	80	92	21	7.8	NO	NO
15	36	31	14	11	15	13	84	92	80	88	88	100	80	100	8.8	7	H A	NO
16	36	31	19	14	13	14	84	100	88	92	96	96	100	96	7.7	13	NO	NO
17	66	62	19	19	23	24	92	92	88	88	84	96	84	100	10	9.25	E	NO
18	35	35	6	9	6	11	88	84	100	96	92	100	84	100	10.7	12.7	H D	NO
19	49	50	16	14	20	16	96	92	100	96	96	80	92	96	14	12	NO	NO
20	56	55	20	13	19	14	84	88	88	92	96	88	92	96	8	8	NO	NO
21	26	26	9	10	4	9	92	84	100	88	96	96	84	92	8.5	7	A D	NO

Ca: Caso, Co: control

*Promedio del umbral auditivo de 7 frecuencias obtenido mediante audiometría convencional

** BC: Bisilábicos Comprimidos, FB: Fusión binaural; se registra el porcentaje de respuestas correctas

***MLD: Masking Level Difference, prueba binaural, se registra únicamente un valor

H: Hipoacusia (más de 20 dB de promedio del umbral auditivo de 7 frecuencias obtenidos por audiometría tonal convencional).

E: Edad (60 años o más), A: Alcoholismo, D: Uso de Drogas

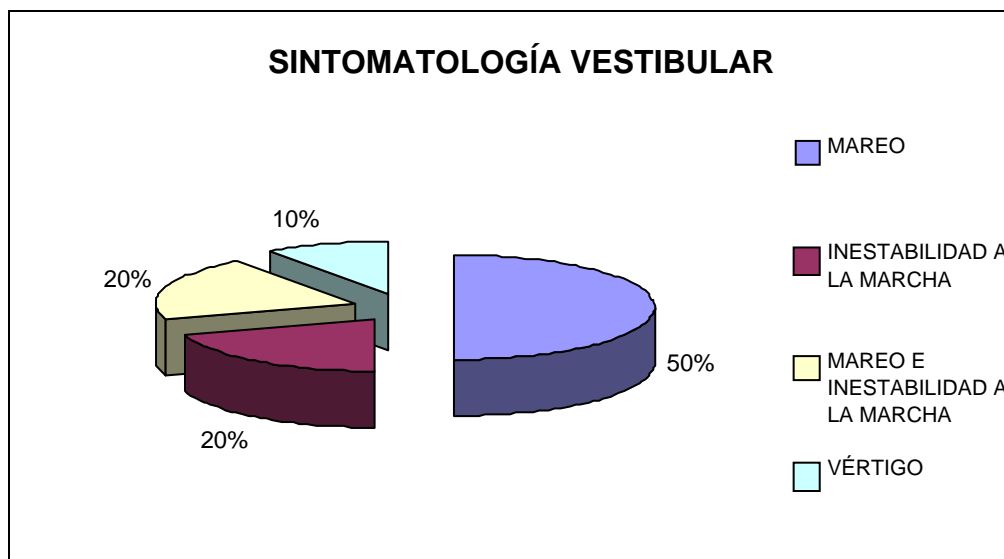
HALLAZGOS VESTIBULARES:

A) Interrogatorio y Exploración Física:

Cinco pacientes refirieron sensación de mareo, 2 inestabilidad a la marcha, 2 mareo e inestabilidad y 1 sensación de vértigo (Gráfica 9). El tiempo de evolución con la sintomatología vestibular fue de

7.2 meses (\pm 6.3). En 7 pacientes la duración fue de segundos, en 2 de 1 a 30 minutos, y sólo uno refirió duración de horas. La frecuencia se refirió en 4 pacientes de 1 a 3 veces a la semana, 2 la refirieron de 4 a 6 veces a la semana, 2 una vez al mes, y 1 paciente de presentación diaria mientras otro paciente de presentación quincenal. Sólo cuatro pacientes, de los diez con sintomatología vestibular, referían cortejo vago. Cuatro pacientes refirieron la sintomatología vestibular en relación con movimientos posturocefálicos bruscos, otros cuatro lo relacionaron al inicio de la marcha y otros dos mencionaron se desencadenaba durante la marcha. En dos casos se mencionó que la sintomatología empeoraba en situaciones de obscuridad.

GRÁFICA 9



Ocho pacientes presentaron durante la exploración física Romberg (+), siete presentaron lateralización durante la marcha de Babinsky Weill, dos registraron marcha en tándem inestable. Las metrías y diadocoscinecias fueron normales en todos los pacientes.

B) Estudios de gabinete vestibulares:

Se realizaron estudios de gabinete a los pacientes que tuvieron sintomatología (sensación de mareo y/o vértigo y/o inestabilidad a la marcha) y/o datos a la exploración físicas sugerentes de alteración vestibular (pruebas de Romberg, Babinsky-Weill, o marcha en tándem alteradas, o datos de dismetrías o disdiadocoscinecias).

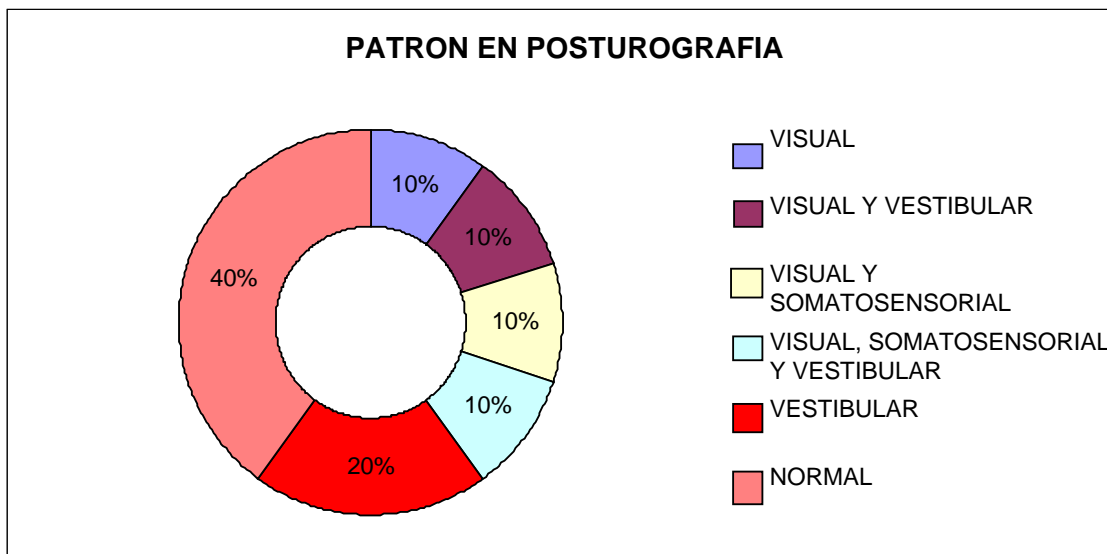
VIDEONISTAGMOGRAFÍA:

En la prueba de sacadas oculares; ocho pacientes presentaron hipometrías bidireccionales, uno tuvo hipermetrías bidireccionales, y uno más tanto hipo como hipermetrías bidireccionales; ninguno presentó nistagmo espontáneo; en el rastreo pendular cinco pacientes tuvieron múltiples movimientos oculares agregados, sólo uno presentó movimientos sacádicos a la derecha, los otros cuatro pacientes no tuvieron ninguna alteración. En el optoquinético a 20 y 40 grados a la derecha e izquierda no se registraron alteraciones. En la búsqueda de nistagmo con la realización de la maniobra de Dix Hallpike, cuatro pacientes presentaron evidencia de nistagmo con tracción cervical a ambos lados, uno con tracción cervical a la derecha y otro con tracción cervical a la izquierda. Dos pacientes presentaron disminución de la respuesta en pruebas calóricas a 30° Centígrados en oído derecho, uno presentó disminución de la respuesta a 44° C bilateral y otro más de manera unilateral izquierda. Dos pacientes presentaron paresia derecha y uno izquierda. Hubo preponderancia derecha en dos casos.

POSTUROGRAFÍA:

La posturografía fue normal en 4 casos, solamente en dos casos hubo un patrón vestibular exclusivo, en los otros cuatro casos existió un patrón visual único o combinado con otro tipo de patrones posturográficos (Gráfico 10).

GRÁFICA 10



En la tabla 5 se resume, paciente por paciente los principales puntos en semiología, exploración física y resultados de gabinete de los pacientes que refieren sintomatología vestibular.

En base a los datos descritos en la tabla 5, se integraron los siguientes diagnósticos: Vértigo Postural Paroxístico Benigno en 3 pacientes (14.28%), Vértigo Postural Paroxístico Benigno asociado a Disfunción Vestibular en otros tres casos (14.28%), y en 15 pacientes (71.42%) se clasificaron Sin Evidencia de Disfunción Vestibular.

TABLA 5
HALLAZGOS VESTIBULARES EN PACIENTES CON VKH

INTERROGATORIO		EXPLORACIÓN FÍSICA			ESTUDIOS DE GABINETE		
PACIENTE	SÍNTOMAS	ROMBERG	MARCHA DE BABINSKY	MARCHA EN TÁNDEM	VIDEONISTAGMOGRAFÍA		POSTUROGRAFÍA*
					DIX HALLPIKE	PAREZIA	
1	Mareo e Inestabilidad a la marcha	+	Lateraliza	Estable	-	-	N
3	Mareo	+	Lateraliza	Estable	+	-	N
4	Mareo	+	No lateraliza	Estable	+	-	Vest
5	Vértigo	+	Lateraliza	Estable	+	+	Vis
6	Mareo	+	Lateraliza	Estable	+	+	N
14	Mareo	+	Lateraliza	Inestable	+	+	Vis, Vest S
15	Mareo	-	No lateraliza	Estable	-	-	Vis, S
19	Mareo	+	Lateraliza	Estable	-	-	N
20	Inestabilidad a la marcha	-	Lateraliza	Estable	+	-	Vis, Vest
21	Inestabilidad a la marcha	+	No lateraliza	Inestable	-	-	Vest

*Se especifican patrones posturográficos como N: normal, Vest: Vestibular, Vis: Visual, S: Somatosensorial

HALLAZGOS INTEGRADOS:

Se integran en la tabla 6 una serie de datos que nos permite visualizar de una manera más completa, y paciente por paciente, los hallazgos auditivos, de procesos centrales de la audición y vestibulares en relación con etapa del VKH y tiempo de diagnóstico del mismo. En la tabla 7 se observan los datos de relevancia por total de pacientes en cada fase de la enfermedad.

TABLA 6
DATOS DE RELEVANCIA EN CADA PACIENTE CON VKH

INTERROGATORIO						ESTUDIOS DE GABINETE						
ETAPA UVEÍTICA	PACIENTE NÚM.	EDAD	MESES DE DIAGNÓSTICO VKH	SINTOMAS AUDITIVOS *	SINTOMAS VESTIBULARES **	ESTUDIOS AUDITIVOS ANORMALES		ESTUDIOS PCA ANORMALES***			DIAGNÓSTICO VESTIBULAR	PATRÓN POSTUROGRÁFICO
						AUDIO-	AAF	BC	FB	MLD		
AGUDA	3	26	6	+	+	-	-	-	+	+	VPPB	Normal
	15	36	2	+	+	-	+	-	-	-	Normal	Vis, S
CONVALESCENTE	2	37	96	-	-	+	+	+	+	+	Normal	Normal
	4	31	36	-	+	-	+	-	-	-	VPPB	Vest
	5	20	72	-	+	+	+	+	-	-	VPPB y DV	Vis
	6	33	60	+	+	-	+	-	-	-	VPPB y DV	Normal
	7	35	18	-	-	+	+	-	-	-	Normal	Normal
	8	35	180	+	-	-	+	-	-	+	Normal	Normal
	9	42	6	-	-	-	+	-	-	-	Normal	Normal
	10	66	4	-	-	+	+	-	-	-	Normal	Normal
	12	41	11	-	-	+	+	-	-	-	Normal	Normal
	13	39	9	+	-	+	+	-	-	-	Normal	Normal
	16	36	3	-	-	+	+	-	-	-	Normal	Normal
	17	66	48	-	-	+	+	-	-	-	Normal	Normal
	19	49	6	+	+	+	+	-	-	+	Normal	Normal
21	26	8	-	+	+	+	-	-	-	Normal	Vest	
REACTIVACIÓN	1	43	18	+	+	+	+	-	-	-	Normal	Normal
	11	41	9	-	-	-	+	-	-	-	Normal	Normal
	14	47	36	+	+	+	+	+	+	+	VPPB y DV	Vis, Vest, S
	18	35	62	-	-	-	+	-	-	-	Normal	Normal
	20	56	16	+	+	+	+	-	-	-	VPPB	Vis, Vest

* Se consideran en síntomas auditivos sólo a la Hipoacusia y/o Acúfeno

** Se consideran en síntomas vestibulares al mareo, vértigo y/o inestabilidad a la marcha

*** Se considerará en este apartado sólo a los pacientes con VKH que no tuvieran factores de riesgo asociados a alteraciones del Procesamiento Central de la Audición (más de 60 años, hipoacusia por promedio de 7 frecuencias, alcoholismo o drogas)

+ Dentro de los estudios audiológicos sólo consideraremos a la audiometría tonal y a la audiometría de altas frecuencias (AAF) y consideraremos cualquier alteración dentro de estos estudios como positivos

++ Dentro de los estudios de Procesos Centrales de la Audición (PCA) consideramos a los Bisilábicos Comprimidos (BC), Fusión Binaural (FB) y Masking Level Difference (MLD)

VPPB: Vértigo Postural Paroxístico Benigno, DV: Disfunción Vestibular, Vest: Vestibular, Vis: Visual, S: Somatosensorial

TABLA 7

DATOS DE RELEVANCIA EN CADA FASE DEL SÍNDROME DE VKH

ETAPA	NÚM. DE PACIENTES	SINTOMA-TOLOGÍA AUDITIVA POSITIVA	SINTOMA-TOLOGÍA VESTIBULAR POSITIVA	AUDIOMETRÍA ANORMAL	AAF * ANORMAL	PCA ** ANORMAL	ALTERACIONES VESTIBULARES ***	POSTUROGRAFÍA ANORMAL
UVEÍTICA AGUDA	2	n=2 (100%)	n=2 (100%)	n=0 (0%)	n=1 (50%)	n=1 (50%)	n= 1 (50%)	n=1 (50%)
CONVALESCENTE	14	n=4 (28%)	n=5 (35.7%)	n=10 (71%)	n=14 (100%)	n=4 (28.7%)	n= 3 (21.4%)	n=3 (21.4%)
REACTIVACIÓN	5	n=3 (60%)	n=3 (60%)	n=3 (60%)	n=5 (100%)	n=1 (20%)	n= 2 (40%)	n=2 (14.28%)

* AAF: Audiometría de Altas Frecuencias

** PCA: Procesos Centrales de la Audición, sólo se consideran a los pacientes que no tengan otro factor de riesgo asociados a alteraciones en los PCA, tales como hipoacusia por promedio de 7 frecuencias, edad mayor a 60 años, alcoholismo o uso de drogas

*** Diagnóstico de alguna alteración vestibular

VIII. DISCUSIÓN

El síndrome de Vogt Koyanagi Harada es una veta de interrogantes para varias áreas de la medicina, sobre todo para nuestra área, la Comunicación Humana, integrando dentro de ésta a la correcta recepción y percepción auditiva y la funcionalidad vestibular del oído. Este trabajo ha pretendido esclarecer, tanto como sea posible, estas incógnitas.

En coincidencia con trabajos publicados a nivel internacional como nacional (1), las mujeres representaron el grueso de nuestra población de estudio, sin embargo, a diferencia de lo reportado por Walton (2), la proporción no fue de 2:1 a favor de las mujeres, sino de 6:1, representando esto un porcentaje mayor a lo mencionado en los trabajos de la Dra. Arellanes en México, al estudiar este síndrome desde el punto de vista oftalmológico (1). Las mujeres en nuestro estudio representaron en 86% de la población, en comparación del 69% reportado por la Dra. Arellanes (1). La edad también coincidió con las estadísticas nacionales e internacionales (1,4), siendo el promedio de edad de nuestra población los 40.7 años.

Como se mencionó en el capítulo de resultados, no se encontró en ningún paciente, elementos suficientes en relación a criterios de exclusión.

Por el mecanismo seguido para captar pacientes, éstos nos llegaron ya con el diagnóstico establecido por un médico oftalmólogo, por lo cual no tuvimos ningún paciente en etapa prodrómica (meníngea). Nuestro mayor porcentaje de pacientes se localizó en etapa convalescente (66%), seguida de de reactivación (24%) y uveítica aguda (10%).

Siguiendo con la dinámica de presentación del presente trabajo dividiremos a este capítulo en 4 grandes rubros. 1) Hallazgos Auditivos, 2) Hallazgos de Procesamiento Central de la Audición, 3) Hallazgos Vestibulares y, 4) Hallazgos integrados.

HALLAZGOS AUDITIVOS:

A) Interrogatorio y Exploración Física:

Los síntomas auditivos característicos del VKH, acúfeno e hipoacusia, se manifestaron en 42.85% de los pacientes respectivamente, lo cual indica el alto grado de presentación de síntomas de nuestro interés para la atención de personas con este padecimiento. Es importante recalcar esta cifra debido a que la literatura revisada no reporta un porcentaje de presentación de los mismos en personas con VKH. Algunos autores (1-5, 8, 11) reportan la presencia de acúfeno y/o disacusia, hasta en un 50% de los pacientes en etapa prodrómica, porcentaje que disminuye en las siguientes etapas del síndrome, no obstante, no se maneja un porcentaje aproximado de alteraciones auditivas en las etapas uveítica aguda, convalescente y de reactivación. Todos nuestros pacientes fueron clasificados

en estas últimas tres fases del síndrome, por lo que es de gran relevancia hacer notar que el porcentaje de sintomatología auditiva continúa siendo alto en comparación a lo referido para la etapa uveítica. Ni el acúfeno, ni la sospecha de hipoacusia se manifestaron como síntomas tempranos de manera evidente en comparación con lo mencionado por Nussenblat (5).

El acúfeno no presentó un patrón característico, generalmente fue bilateral, con duración, frecuencia e intensidad muy variables, y sin interferencia con el sueño o la audición.

La hipoacusia en general se refirió de inicio insidioso como lo reporta Vallés-Varela (12), sin embargo, este autor menciona como característica de la hipoacusia del VKH una evolución progresiva o en crisis sucesivas, lo cual no coincidió completamente con lo declarado por nuestros pacientes, los cuales reportaron su hipoacusia como estable mayoritariamente, en segundo lugar fluctuante, y por último con tendencia a la mejoría.

Es cierto que algunos de nuestros pacientes presentaron factores predisponentes para el desarrollo del acúfeno, tales como Diabetes Mellitus, Hipertensión arterial, Ruido, Ototóxicos y Disfunción de la Articulación Temporomandibular, pero, estos no tuvieron una trascendencia clara en el desarrollo del acúfeno (ver capítulo de Resultados, tabla 1). La Diabetes Mellitus y la Hipertensión Arterial se encontraban en correcto control médico y, la exposición a ruido y a ototóxicos, como sabemos, no es condición imperante para la presentación del acúfeno. La Disfunción de la Articulación Temporomandibular tampoco fue un factor de importancia en este rubro.

Es importante mencionar, sin embargo, que existen estudios en animales albinos, donde la ausencia de melanina determina una mayor predisposición a daño auditivo inducido por ruido y ototóxicos (15), pero en nuestro trabajo, estos no fueron determinantes para la presentación de acúfeno.

B) Estudios audiológicos de gabinete:

No a todos los pacientes que se quejaban de hipoacusia se les confirmó ésta mediante estudios audiométricos, y no a todos los pacientes que referían audición normal les fue corroborada esta condición, lo cual indica la necesidad de la valoración por el médico audiólogo para la atención integral del paciente con VKH.

En la bibliografía consultada no se hace mención del porcentaje de alteraciones audiométricas documentadas por estudios de gabinete para este tipo de pacientes. En nuestro estudio el 61.9% de los pacientes presentaron algún tipo de alteración en la audiometría convencional, porcentaje que aumentó dramáticamente a 95.3% al realizar audiometría de altas frecuencias, otro punto más a nuestro favor de la necesidad de evaluación audiológica en pacientes con VKH, ya que ésta podría ser oportuna para redirigir el tratamiento hacia medicamentos no ototóxicos, y conveniente para mejorar los hábitos de higiene auditiva, tales como evitar exposición a ruido.

Aunque no se comente de manera específica en la literatura estudios en audiometría de altas frecuencias, coincide, junto con la audiometría convencional, con pérdida en frecuencias agudas de una manera preponderante sobre otras frecuencias, tal como lo refieren Nussenblat, Rao y Minnakawa. Sin embargo, también se presentaron casos de hipoacusia superficial en promedio para las 7 frecuencias evaluadas en la audiometría convencional, y casos con pérdidas auditivas en frecuencias graves e incluso medias, coincidiendo con Paparella y Schucknecht (10,11).

La hipoacusia fue predominantemente bilateral pero también hubo casos unilaterales, como lo reportan también Paparella y Schucknecht (10,11).

Las frecuencias más alteradas en nuestro estudio fueron, concordante con la literatura sobre VKH (1-4) y con la literatura sobre Enfermedad Autoinmune del Oído Interno (47). Aunque, como ya se mencionó, es mayor la frecuencia de pérdida auditiva en frecuencias agudas, la fisiopatología de la Enfermedad Autoinmune del Oído Interno podría explicar la pérdida en cualquier frecuencia, ya que se menciona se puede presentar una reacción autoinmune contra Células Ciliadas tanto Internas como Externas, e incluso alteraciones en la Estría Vascolar.

Característicamente, las alteraciones en la estría vascular causan pérdidas planas (11), pero, existen estudios (48) que demuestran que pueden existir pérdidas en frecuencias agudas de manera inicial. Tal vez, una combinación de afección a Células Ciliadas y a la estría vascular sea la explicación para las pérdidas auditivas de nuestros pacientes.

La hidropesía endolinfática, propuesta por Maxwell, puede explicar de manera más característica la pérdida en frecuencias graves que tuvieron nuestros pacientes, y que representaron las frecuencias más afectadas después de las agudas. La hidropesía endolinfática puede causar lesión a nivel de la espira basal que nos determine este tipo de pérdida auditiva, sensorial, tal como ocurre en la Enfermedad de Ménière.

El 92% de los casos que tuvieron hipoacusia audiométrica fueron de tipo sensorial, tal como esperaríamos en el caso de estar pensando en una alteración vascular o hidropesía endolinfática, que dañe al oído interno. Sin embargo, un paciente presentó un tipo de curva audiométrica mixta, de predominio sensorial Este caso en particular puede equipararse a la teoría manejada por Harris y Mogi, en la que en casos de hipoacusia autoinmune pueden existir dos mecanismos de lesión del oído interno: 1) fibrosis y neosteogénesis en las espiras basal y apical y 2) isquemia de arteria laberíntica y atrofia celular, lo que nos puede dar tanto componentes conductivos como sensoriales en la hipoacusia (1-4, 16). Rodríguez y Rodríguez (30) reportan que en la hidropesía laberíntica (hidrops laberíntico) puede presentarse, inicialmente, una hipoacusia de conducción con predominio de los tonos graves, a lo que se denomina *sordera de conducción del oído interno*; esta aseveración

puede corresponder con el caso comentado, ya que presentó conducción precisamente en estas frecuencias. Sin embargo, las posturas comentadas, requieren sustentarse de manera más precisa.

Sólo en un caso se documentó pérdida auditiva en las siete frecuencias de la audiometría tonal, promediando una hipoacusia superficial bilateral, el resto de los pacientes con alteraciones audiométricas fueron casos con caídas selectivas en algunas frecuencias. Con esto daremos paso a comentar los resultados de la logaudiometría, en la cual se evidenció que en la mayoría de los pacientes no se estaba interfiriendo con la inteligibilidad para escuchar, sólo una pequeña parte mostró un tipo de curva logaudiométrica de tipo sensorial, corroborando las características ya comentadas de la audiometría tonal.

El resto de estudios audiométricos (emisiones otoacústicas, reflejos estapediales, Potenciales Provocados Auditivos de Tallo Cerebral) no hicieron más que corroborar las alteraciones ya mencionadas, encontrándose pérdida en frecuencias agudas en primer lugar, seguidas posteriormente por pérdida en frecuencias graves, la mayoría de tipo sensorial. Es importante recalcar que en ningún paciente se documentó clínicamente, o con ayuda de la impedanciometría, patología del oído medio.

Los Potenciales Provocados Auditivos de Tallo Cerebral sólo corroboraron las pérdidas en frecuencias agudas comentadas, no se registraron latencias absolutas o intervalos interonda alargados. Scriber, Beaudet, Sly y Valle (13) comentan respuestas anormales para PEATC en individuos albinos, tal vez, porque nuestros pacientes no presentaron un cuadro de VKH completo (es decir, con todas las manifestaciones oculares y extraoculares, entre ellos la hipopigmentación dérmica), no registramos alteraciones en los PEATC. Sólo tuvimos a dos pacientes con manchas hipocrómicas, y ninguno con alopecia o poilliosis.

Como en el caso del acúfeno, existieron en varios pacientes factores de riesgo para el desarrollo de la hipoacusia, sin embargo, tampoco fueron determinantes para el desarrollo de la misma. Existió un número similar de pacientes con exposición a ruido, uso de ototóxicos y otras alteraciones médicas (diabetes mellitus, HTA; infección de vías aéreas de repetición) en el grupo de pacientes con VKH que presentaron hipoacusia como en el grupo que no presentó hipoacusia, por lo tanto, no se consideraron factores determinantes para el desarrollo de la misma. Tampoco la edad influyó en la presencia de hipoacusia de manera grupal. El promedio de umbrales auditivos y el tipo de pérdida audiométrica fue similar en la mayoría de los pacientes con pérdida auditiva y VKH. En un caso se presentó hipotiroidismo en control médico, como sabemos, éste puede ser un determinante para el desarrollo de hipoacusia (34), sin embargo, esta paciente no tuvo alteraciones audiométricas en la audiometría tonal convencional, pero sí en altas frecuencias, su comportamiento no fue diferente del de otros pacientes con VKH y pérdida auditiva en altas frecuencias.

HALLAZGOS EN PROCESOS CENTRALES DE LA AUDICIÓN

Como ya se comentó antes es muy difícil saber exactamente en dónde comienza la audición central y dónde termina la audición periférica, ya que su interrelación es muy profunda.

A) Interrogatorio:

Sólo tres de nuestros pacientes manifestaron algún tipo de dato que nos hiciera suponer alteración central.

B) Estudios de Gabinete:

Debido a que las pruebas de Procesos Centrales de la Audición no se encuentran debidamente estandarizadas por la gran cantidad de eventos que pueden influir en la Audición Central, pareamos, como ya se comentó en el apartado de material y métodos, a nuestros pacientes con VKH con un control del mismo género, edad y audiometría. Las especificaciones técnicas se encuentran en el capítulo de Material y Métodos y en el de Resultados.

Nuestro interés era conocer si había elementos suficientes para decir que existe un tipo de pérdida auditiva de origen central, ya que Nussenblatt, Rao y Minnakawa (1,5) consideran el origen de la disminución auditiva de tipo central. Sin embargo, si consideramos que la Audición es un proceso muy complejo, donde interviene tanto la parte periférica como la central, debemos ser muy cautelosos para atribuir al VKH la alteración central de la audición. Nuestro estudio nos reveló que no existía una diferencia estadísticamente significativa entre el grupo de pacientes con VKH y el grupo control, tanto en pacientes con hipoacusia como en los pacientes que no la tenían. Sin embargo, tuvimos 6 pacientes con VKH, sin ningún otro factor de riesgo para alteración de PCA que tuvieron alguna prueba de Procesamiento Central alterado, pero, esto pierde importancia cuando mencionamos que 4 pacientes control, sin otro factor de riesgo asociado, también presentaron alteraciones en los PCA. Consideramos como factor de riesgo para alteración en los procesos centrales de la audición a pacientes con historia de consumo de drogas y abuso de alcohol actual o ya suspendido y edad de más de 60 años, ya que estos antecedentes van de la mano de la degeneración neuronal (35, 36). En particular, la edad (más de 60 años), es un factor importante para el deterioro en los PCA, Chermak refiere un 70% de alteraciones en el Procesamiento Central de la Audición en personas mayores de 60 años (39). También consideramos como factor de riesgo a la hipoacusia, ya que, si bien es cierto, que, una hipoacusia leve a moderada no descarta patología central (21-24), tampoco podemos aseverar que el inadecuado procesamiento central no es consecuencia directa de la hipoacusia periférica.

Todos los pacientes con VKH con algún factor de riesgo y la mayoría de los controles también con algún factor de riesgo para alterar los procesos centrales de la audición presentaron efectivamente alguna de las pruebas alteradas para evaluar la audición central.

De todo lo mencionado anteriormente podemos concluir que no encontramos elementos suficientes para manifestar que existe una alteración a nivel central para la audición exclusivamente atribuible al VKH.

HALLAZGOS VESTIBULARES

A) Interrogatorio y exploración física:

Casi el 50% de los casos de pacientes con VKH presentaron sintomatología vestibular. El mareo fue la sintomatología más mencionada, seguida de la inestabilidad a la marcha y por último se refirió sensación de vértigo, lo cual no coincide con lo reportado en la literatura, en la cual se menciona característicamente al vértigo como síntoma vestibular (1-5,8,10,11). Generalmente, la duración del mareo fue de segundos, de 1 a 3 veces a la semana, sin sintomatología vagal acompañante y relacionado a movimientos posturocefálicos bruscos. Dos pacientes comentaron que la sintomatología vestibular empeoraba en situaciones de oscuridad, lo que habla que para estos dos casos, la aferencia visual seguía siendo compensatoria, y, por lo tanto, al verse privados de ella los síntomas empeoraban (37). Tampoco la sintomatología vestibular se refirió como síntoma temprano del VKH. Ningún paciente presentó a la exploración física datos relacionados a alteración vestibular central.

B) Estudios de gabinete:

La literatura reporta alteración del reflejo oculovestibular y de los movimientos oculares del seguimiento lento (rastreo pendular) (4,10), esto tal vez sea debido a la alteración en la aferencia visual que presentan estos pacientes, que a su vez ocasiona inadecuada fijación visual. En nuestro estudio el 100% de los pacientes presentó disimetrías en la prueba de sacadas oculares, el 50% presentaron movimientos agregados (parpadeos constantes) durante el rastreo pendular, y otro paciente más, en esta misma prueba presentó sacadas oculares.

Las disimetrías y las sacadas oculares, registradas en las pruebas de sacadas oculares y rastreo pendular respectivamente, pueden ser datos de alteración vestibular a nivel central, sin embargo, fueron datos aislados que no coincidieron con el resto de las pruebas vestibulares ni con la misma clínica. Se podría pensar, más bien, que al ser pruebas para evaluar el reflejo vestibuloocular sea lógico que se muestren alteradas debido al déficit visual ya comentado.

En el 60% de los pacientes que se quejaban de sintomatología vestibular se les documentó de manera clara algún tipo de alteración vestibular periférica, alteraciones como nistagmo con la maniobra de Dix Hallpike y paresia canalicular de características periféricas (38).

En 6 casos, de los 10 pacientes con sintomatología vestibular, se registró alguna alteración posturográfica, en cuatro de estos casos existió un componente visual, lo que nos habla del déficit que la aferencia visual está representando para la correcta integración del equilibrio. En cuatro casos también se documentó un patrón vestibular que refuerza la idea del compromiso del laberinto posterior en este padecimiento.

En 6 casos (casi la 3ª parte de la población de estudio), se diagnosticó VPPB, en 3 de estos 6 casos se encontró también Disfunción Vestibular.

Recordemos que una de las causas del VPPB puede ser la hidropesía endolinfática, que es una de las alteraciones del VKH propuestas por Maxwell (1-7). Según Goycoolea (46), la hidropesía endolinfática puede ocasionar VPPB de acuerdo a tres teorías: 1) Teoría electrolítica, según la cual el aumento de la presión en el laberinto puede ocasionar una ruptura de la membrana de Reissner, lo que causaría contaminación de endolinfa con perilinfa y causaría los ataques de vértigo por estimulación brusca del epitelio sensorial del vestíbulo; 2) teoría mecánica, el aumento de la presión en el laberinto membranoso tiene un efecto mecánico sobre las células sensoriales causando vértigo; 3) Teoría osmótica, la cual menciona que la hidropesía endolinfática ocasiona un evento físico químico con cambios osmolares, suficientes para causar sintomatología vertiginosa. Se pueden causar a lo largo del tiempo alteraciones de la mácula utricular, que ocasionen a su vez vértigo. Lo anteriormente descrito, puede ocasionar, como ya se comentó, sintomatología semejante a VPPB, pero también podría proporcionarnos un cuadro similar a la Enfermedad de Ménière. Aunque, nuestros pacientes presentaron, en algunos casos, curvas audiométricas compatibles con Enfermedad de Ménière, no cumplían con las demás características clínicas para integrar esta patología.

Aunque también debemos de considerar que este VPPB puede coincidir también con las teorías de cupulolitiasis y de canalitiasis, donde se hallan restos otolíticos adheridos a la cúpula o libres en los conductos respectivamente. Estos restos otolíticos tienen origen en la mácula otolítica (16). La mácula otolítica, la cruz común y el utrículo tienen células oscuras (15), en cuya base se localizan los melanocitos. El ataque autoinmune contra los melanocitos de estas áreas puede dar lugar a una degeneración de las mismas, y, en el caso de la degeneración macular, comportarse como un VPPB. El pigmento libre ha sido localizado en los conductos membranosos, circundante a las crestas y en las terminaciones ampulares, la alteración de este pigmento también podría tener consecuencias vestibulares.

No debemos olvidar tampoco que a la melanina se le ha atribuido una probable función en la microcirculación del oído interno y en la elaboración de la endolinfa, y, por lo tanto, si estas cambian sus características, se puede alterar también la función vestibular del oído interno (15).

La disfunción vestibular diagnosticada mediante el cuadro clínico y las pruebas vestibulares, puede ser consecuencia directa de las alteraciones a nivel de la circulación del oído interno, de manera semejante a la disfunción vestibular secundaria a alteraciones vasculares de otra etiología, por ejemplo, metabólica. El atrapamiento de inmunocomplejos circulantes en la estría vascular, vasos mediomodiolares y perilinfa, procedentes del LCR o del torrente circulatorio, ha sido descrito en la vestibulopatía autoinmune, al igual que la afectación bioquímica y circulatoria por vasculitis. Estos fenómenos autoinmunes pueden causar disfunción vestibular (16).

En la vestibulopatía autoinmune se describe, de manera característica inestabilidad, más que un vértigo franco (16), lo que coincide ampliamente con nuestros resultados.

HALLAZGOS INTEGRADOS:

Las tres etapas del VKH diagnosticadas en los pacientes de nuestro estudio presentaron alteraciones.

El 100% de nuestros pacientes en etapa aguda se quejaron de sintomatología vestibular y auditiva, en segundo lugar se encuentran los pacientes con ese tipo de quejas en la etapa de reactivación (60%), y por último (35%) los pacientes en etapa convalescente o inactiva. Sin embargo, la comprobación mediante estudios de daño coclear, tanto en la función auditiva como vestibular fue muy diferente. Proporcionalmente al número de pacientes en cada etapa, la etapa convalescente fue la que demostró un mayor número de alteraciones en la audiometría convencional y en la de altas frecuencias, seguida de la etapa de reactivación, pero entre estas dos etapas, el promedio del umbral tonal fue muy semejante. En cambio, la etapa uveítica aguda no tuvo a ningún paciente con alteraciones en la audiometría convencional, pero sí el 50% con alteraciones en la audiometría de altas frecuencias. Las pruebas de PCA estuvieron más alteradas en la etapa uveítica aguda que en las otras dos etapas. La documentación mediante estudios vestibulares de alteración en el oído interno fue, fue proporcionalmente al número de pacientes por etapa, mayor en la etapa uveítica aguda, seguida de la etapa de reactivación y convalescente. El patrón posturográfico se encontró alterado con mayor frecuencia en la etapa uveítica aguda, en segundo lugar en la etapa convalescente y por último, en la etapa de reactivación.

De lo anterior podemos deducir varias cosas:

- 1) Tal vez los pacientes en etapa aguda le prestan mayor atención a sus síntomas que aquellos pacientes en etapas posteriores, lo que puede significar que se hayan acostumbrado a los mismos.
- 2) La evaluación auditiva de las altas frecuencias es indispensable en la etapa aguda, en la que tal vez aún no se establezca de manera clara, una alteración en la audiometría convencional.
- 3) En las etapas convalescente y de reactivación, se ha establecido ya un daño auditivo que puede ser determinado en la audiometría convencional
- 4) Probablemente, las alteraciones neurológicas de la etapa uveítica aguda (1-6,8,11) (tales como meningismo, alteraciones del SNC, pleocitosis del LCR, compromiso parenquimatoso, etc), puedan dar lugar a alteraciones en el PCA, aunque , como mencionamos ya en ocasiones anteriores, no obtuvimos datos claros sobre un origen central de la hipoacusia.
- 5) Las lesiones vestibulares fueron más evidentes en etapas tempranas, tal vez se deba a un mecanismo compensatorio que las haga menos evidentes en etapas posteriores.
- 6) El tiempo de evolución de la enfermedad no contribuyó para empeorar la sintomatología otovestibular, lo que puede significar que la evolución será estable, aunque en ocasiones sea fluctuante.

IX. CONCLUSIONES

- La mayoría de los pacientes con VKH presentaron sintomatología auditiva y/o vestibular, pero no fueron síntomas tempranos de la enfermedad
- A la mayoría de los pacientes se les documentó pérdida auditiva bilateral para frecuencias agudas, de tipo sensorial, sin repercusión objetiva para la inteligibilidad en la recepción del lenguaje
- La audiometría de altas frecuencias detectó un mayor número de lesiones en la cóclea basal que la audiometría convencional
- La pérdida auditiva fue de localización periférica
- La alteración del laberinto anterior fue más común que la alteración del laberinto posterior
- A casi la tercera parte de los pacientes con VKH se les corroboró objetivamente una alteración vestibular, en todos los casos, de origen periférico
- Las alteraciones en las aferencias visual y vestibular, contribuyeron de manera importante para la presentación del desequilibrio e inestabilidad manifestados por los pacientes
- Las alteraciones otovestibulares pueden ser halladas en cualquiera de las etapas de la enfermedad analizadas en este estudio
- El tiempo de evolución con la enfermedad, no fue relacionado a empeoramiento de la funcionalidad otovestibular de manera importante
- Es necesario continuar con estudios de este tipo en población con VKH para generalizar de manera más confiable los resultados de esta investigación, además de tratar de obtener información para utilizar los hallazgos otovestibulares como un factor pronóstico para la evolución de esta enfermedad.

X. BIBLIOGRAFÍA:

1. Arellanes-García L, Recillas-Gispert C. Síndrome de Vogt Koyanagi Harada. *Rev Mex Oftalmol*; marzo-abril 1998; 72(2): 59-74
2. Walton C. Vogt-Koyanagi-Harada Disease. www.emedicine.com; junio 2005
3. Tesavibul N. Vogt-Koyanagi-Harada Syndrome in: Foster S, Vitale A, *Diagnosis and Treatment of uveitis*, Ed. WB Saunders Company, Philadelphia 2002
4. Araneda L, Castro A. Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada. *Cuadernos de Neurología*; Vol XII, 1997
5. Nussenblatt R, Vogt-Koyanagi-Harada Syndrome in: Nussenblatt R, Whitcup S, Palestine A, eds; *Uveitis: Fundamental and clinical practice*. 2nd ed. St.Louis, Mosby, 1996, pp: 748-745
6. Read R, Holland G, Rao N, et al. Revised Diagnostic Criteria for Vogt-Koyanagi-Harada Disease; Report of an International Committee on Nomenclature. *Am J Ophtalmol* 2001; 131:647-652.
7. Read R, Rao N, Cunningham E. Vogt-Koyanagi-Harada Disease. *Current Opinion in Ophthalmology*. 2000,11:437-442
8. Brazis P, Stewart M, Lee A. The Uveo-Meningeal Syndromes. *The Neurologist*; julio 2004; 10(4): 171-183
9. Mejía-Perdigón L, Tobar-Bonilla L. Síndrome de Vogt Koyanagi Harada. Reporte de un caso. *Acta de Otorrinolaringología & Cirugía de Cabeza y Cuello*: Diciembre 2002; 30(4).
10. Paparella. *ORL*. Editorial Panamericana, Argentina 1994. Vol. 1, 3a. Ed.
11. Schuknecht H. *Pathology of the ear*. Ed. Lea and Febiger. USA 1993.
12. Vallés-Varela H. Goya, su sordera y su tiempo. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2005; 56: 122-131
13. Scriver Ch, Beaudet A, Sly W, Valle D, *The metabolic and molecular bases of inherited disease*, Vol. III: International ed, 17th edición, USA, 1995.
14. Geneser F, *Histología*. Ed. Panamericana, 2^a. Edición, México 1996.
15. Savin C, The Blood Vessels and pigmentary cells of the inner ear. *Annals of otology, rhinology and laryngology*, september 1961.
16. Bartual P., *El sistema vestibular y sus alteraciones*. Masson. España 1999.
17. Ruckenstein M. Autoimmune inner ear disease. *Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery* 2004.12:426-430
18. Gocho K, Kondo I, Yamaki K. Identification of Autorreactive T Cells in Vogt-Koyanagi-Harada Disease. *Invest Ophtalmol Vis Sci*: 2001;42:2004-2009.
19. Yamaki K, Gocho K, Sakuragi S. Pathogenesis of Vogt-Koyanagi-Harada Disease. *International*

Ophthalmol Clinics. Invierno 2002; 42(1): 13-23

20. Lozano-Elizondo D, Gutiérrez-Alvarado R. Resonancia Magnética en el síndrome de Vogt Koyanagi Harada (uveo-meningoencefalitis). Rev Mex Oftalmol; septiembre-Octubre 1999; 73(5): 220-226

21. Peñaloza-López Y, Arias Velázquez M, Altamirano-González A, García-Pedroza F. Neuropatía Auditiva. Rev Mex Neuroci 2005; 6(1)

22. Auditory processing disorder in children. www.niclod.nih.gov/health/voice/auditory.asp

23. Oramas-Leuro C. Esbozo preliminar de una guía y manejo de la neuropatía auditiva. www.encolombia.com/medicina/otorrino/otorrino30202supl-esbozo.htm

24. Schow R, Chermak G. Implications from factor analysis for Central Auditory Processing Disorders. American Journal of Audiology. Vol 8.

25. Durkel J, Moss K. Desorden del proceso auditivo central y neuropatía auditiva. ...

26. Katz J. Handbook of clinical audiology. Ed Williams & Wilkins. USA 1994. 4a. edición

27. Salesa E, Perelló E, Bonavida A. Tratado de audiología. Ed. Masson, Barcelona 2005.

28. Stach B. Comprehensive Dictionary of Audiology. Ed. Thomson. Canada 2003.

29. Sebastian G. Audiología práctica. Ed. Panamericana. Barcelona 1992.

30. Rodríguez C, Rodríguez R, Neurootofisiología y Audiología clínica. Ed. Mc Graw Hill, México 2002.

31. Helveston W, Gilmore R. Treatment of Vogt-Koyanagi-Harada syndrome with intravenous immunoglobulin. Neurology; Febrero 1996; 46 (2):584-585

32. Herrera Colmenares Efraín. Protocolo de la Investigación Científica. Ed. Carteles Editores. México 1997. 2a.Edición.

33. Goodhill V. El Oído, Enfermedades, Sordera y Vértigo. Salvat Editores. Barcelona 1990.

34. Publicaciones en ORL y conexas. Afecciones metabólicas con repercusión en oído interno. www.sinfomed.org.ar

35. Fauci A, Braunwald E, Isselbacher K, et al. Harrison, Principios de Medicina Ineterna. Mc Graw Hill, México 1998.

36. Escobar A. Envejecimiento cerebral normal. Rev Mex Neuroci 2001;2(4):197-202

37. Derebery M, Diagnóstico y tratamiento del vértigo. Rev Cubana Med 2000;39(4):238-53

38. Rama J, Pérez N. Pruebas vestibulares y posturografía. Rev Med Univ Navarra/Vol 47, No.4, 2003;21-28

39. Chermak G, Musiek F. Central Auditory Processing Disorders New Perspectives. USA: SINGULAR. pp374. 1997

40. INEGI. Las personas con discapacidad en México: una visión censal. www.inegi.gob.mx

41. Poblano A. Temas básicos de Audiología, Aspectos Médicos, INCH. Trillas. México 2003. 1ª. Edición.
42. Gutiérrez I, Solís A, Osorio E. Estandarización de la audiometría de altas frecuencias. Rev SMORL, número 3, vol 46. www.smorlccc.org.mx
43. Debas J, Debas M, Domínguez S, et al. Patrones de normalidad para la audiometría tonal de altas frecuencias. Asociación Argentina de Logopedia, Foniatría y Audiología. <http://www.asalfa.org.ar/htm/articulos/areas/area3.html>
44. Vazquez S, Peñaloza Y, García F. Prueba de Fusión Binaural en español, aplicada a sujetos normales y a casos con lesiones del lóbulo temporal o con esclerosis múltiple. Rev Mex Neuroci 2003;4(1); 234-241.
45. Zenker F, Barajas J. Las Funciones Auditivas Centrales. Auditio: Revista Electrónica de Audiología, Vol. 2, <http://www.auditio.com>
46. Suárez H, Velluti R. La cóclea. Ed. Trilce. Uruguay 2001.
47. Solares C. Autoimmune sensorial Hearing Loss; an immunologic perspective. Journal of Neuroimmunology. 138 (1-2), mayo 2003, pp 131-135.
48. Duck S, Prazma J, Bennet P, et al. Interaction between hypertension and diabetes mellitus in the pathogenesis of sensorineural hearing loss.