



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO DE OFTALMOLOGÍA  
FUNDACIÓN CONDE DE VALENCIANA**

**Enfermedad de Vogt- Koyanagi- Harada: Análisis Descriptivo de Casos en  
un Centro Oftalmológico de Referencia de la Ciudad de México.**

**TESIS DE POSGRADO  
Para obtener el diplomado de especialidad en**

**OFTALMOLOGÍA**

**Presenta**

**Dra. Verónica Leyva Gonzalez**

**DIRECTOR DE TESIS  
Dr. Miguel Pedroza Seres**

México, DF. 2009



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).

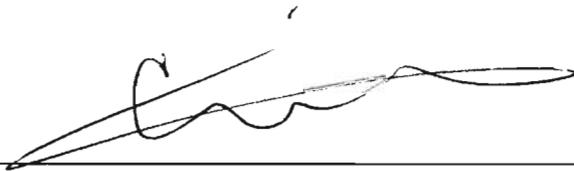
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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



---

Dr. Enrique Graue Wiechers  
Profesor Titular del Curso

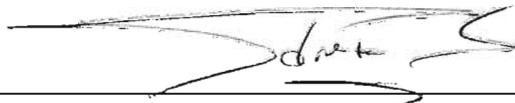
Universidad Nacional Autónoma de México



---

Dra. Claudia Elena Murillo Correa  
Jefe del Departamento de Enseñanza

Instituto de Oftalmología Fundación "Conde de Valenciana"



---

Dr. Miguel Pedroza Seres

Director de Tesis

Jefe del Departamento de Uveítis e Inmunología Ocular

Instituto de Oftalmología Fundación "Conde de Valenciana"

## **AGRADECIMIENTOS**

Este trabajo se lo dedico a mis padres porque gracias a su incansable apoyo he logrado alcanzar lo que en inicio fue un sueño y hoy se materializa.

Cucha, gracias por levantarte tan temprano para despedirte de nosotros con un desayuno y un abreve pero agradable plática. Gracias por haberlo hecho día con día desde que éramos niños. Eres un persona admirable y la mejor de las mamás.

Papi a ti por haberte compartido mis tareas cuando era niña. Por los días que compartes feliz y que los dedicas a nosotros.

A mi abuela Cande por la gran señora que es, pilar de una familia. Es un gran ejemplo de fortaleza, bondad y amor. Gracias por existir en mi vida.

A mi hermano Manuel porque me gustó crecer contigo. Por ser el testigo de mis noches de desvelo.

A Fernando por ser mi emocionante futuro y uno de los pilares importantes de una nueva vida.

A mis maestros de toda la vida y mi tutor porque con su apoyo he logrado lo que ahora soy.

## ÍNDICE

Portada.....	1
Índice.....	2
Resumen.....	3
Introducción.....	5
Planteamiento del problema.....	6
Marco teórico.....	7
Justificación.....	14
Objetivos.....	14
Material y métodos.....	15
Resultados.....	17
Discusión.....	29
Conclusiones.....	32
Referencias bibliográficas.....	33

## RESUMEN

### **Enfermedad de Vogt- Koyanagi- Harada: Análisis Descriptivo de Casos en un Centro Oftalmológico de Referencia de la Ciudad de México.**

#### **Propósito:**

Analizar de forma descriptiva las características epidemiológicas de la enfermedad y su comportamiento clínico.

#### **Metodología:**

Se realizó una búsqueda de todos los expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico definitivo de Vogt-Koyanagi-Harada de la base de datos del Instituto Oftalmológico Conde de Valenciana. Analizamos su carácter epidemiológico, características clínicas, complicaciones, su tratamiento dentro de la institución y las implicaciones del tratamiento en la agudeza visual final.

#### **Resultados:**

Encontramos un universo de 42 pacientes. El 60.9% fueron varones y 39% fueron mujeres. La edad promedio de los pacientes fue de 38 años. Tuvieron un seguimiento en el Departamento de Uveítis por un promedio de 3.2 años (rango: 0.4 a 7 años). La agudeza visual promedio en el ojo con peor visión antes del tratamiento fue de 0.7 con  $DE \pm 0.33$  LogMar y posterior al tratamiento fue de 0.69 LogMar. Sólo 20 pacientes mejoraron su agudeza visual, 9 se mantuvieron y 13 empeoraron a pesar del tratamiento. El promedio de la presión intraocular fue de 16mmHg ( $DE \pm 8.5$ ) y posterior a tratamiento fue de 15.6mmHg ( $DE \pm 9.0$ ). Los síntomas neurológicos fueron los más comunes en las primeras 2 semanas (51%) así como reacción de cámara anterior 82%, depósitos retroqueráticos (78%), la opacidad vítrea (70%) y el edema de nervio óptico (51%). Después de 2 meses los signos más comunes fueron depósitos

retroqueráticos (68%), sinéquias (63%) y catarata (58%). Con respecto a los signos en polo posterior fueron opacidad vítrea (63%) y nódulos de Dalen Fuchs (60%). La enfermedad tuvo una presentación bilateral después de 4 semanas en el 100% de los pacientes. El glaucoma y la catarata se presentaron en 42% y 57% respectivamente. El tratamiento de los pacientes consistió principalmente en esteroides orales en 64% de los pacientes, esteroides tópicos en 83% de los pacientes y esteroides paraoculares en 78% de los pacientes. Se empleó el uso de inmunosupresores en 25 pacientes (59.5%).

**Conclusiones:**

El síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada se manifestó desde sus inicios con signos oculares en segmento anterior así como signos en segmento posterior como coroiditis, desprendimiento de retina y celularidad vítrea. La presencia de complicaciones está relacionada con el tiempo de evolución. La enfermedad a pesar del tratamiento tiene un pronóstico malo para la agudeza visual y de evolución tórpida.

**Palabras claves:**

Vogt-Koyanagi-Harada, uveítis, reacción de cámara anterior, depósitos retroqueráticos, sinéquias catarata, glaucoma, opacidad vítrea, nódulos de Dalen Fuchs, edema de nervio óptico, coroiditis, desprendimiento de retina, esteroides, inmunosupresores.

## INTRODUCCIÓN

El síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada es una panuveitis granulomatosa bilateral, severa que se relaciona a manifestaciones sistémicas como irritación meníngea con o sin alteraciones auditivas, alteraciones en piel y anexos así como desprendimiento de retina seroso entre otras. De las alteraciones oculares que se relacionan son iridociclítis, engrosamiento coroideo difuso, hiperemia del nervio óptico. Las complicaciones frecuentes relacionadas son catarata, glaucoma y membrana neovascular. Por las características clínicas de la enfermedad se relaciona con la presencia de factores autoinmunes relacionadas con células T así como diversos antígenos relacionados contra los melanocitos.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

El síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada es una enfermedad de baja frecuencia entre todas las uveítis, que tiene implicaciones clínicas tanto sistémicas como oculares importantes en grupos étnicos específicos y es potencialmente deletérea sobre la visión si no se diagnostica y trata de manera adecuada.

## MARCO TEÓRICO

### ANTECEDENTES

La enfermedad se reconoció a principio del siglo 10a.c. con Ali-ibn-Isa por la asociación de poliosis con un cuadro inflamatorio oftalmológico. Actualmente se describe bajo el epónimo de Enfermedad de Vogt- Koyanagi- Harada <sup>(2-6)</sup>. El nombre de Vogt y Koyanagi surge a partir de la descripción de la fase crónica (iridociclitis crónica, alopecia, poliosis y vitiligo) de la enfermedad en el año de 1906 y 1929 respectivamente. Einosuke Harada (cirujano japonés) en 1926 describió la fase aguda de la enfermedad. Caracterizada por una uveítis posterior con desprendimiento de retina seroso asociado a pleocitosis del líquido cerebro-espinal. Babel en 1932 y por su parte Mc Pherson en 1949 se dieron cuenta que las descripciones anteriores se trataban de diferentes observaciones en un espectro de un única enfermedad por lo que todas estas características pertenecen a una sola entidad. Aun en la actualidad se denomina a la Enfermedad de Harada como la fase aguda de la enfermedad, sin embargo hay que considerar que se ha establecido una nueva nomenclatura<sup>(1)</sup>.

### EPIDEMIOLOGÍA

El grupo étnico más afectado en esta enfermedad se encuentra en su mayoría en los asiáticos y en razas relacionadas por ancestros en común: hispanos, indios americanos, indios asiáticos y de forma poco común con raza caucásica <sup>(7,10)</sup>. La incidencia más alta se describe en Japón con un 6.8 -9.2% de todas

las uveitis<sup>(8,9)</sup>. Mientras que en Estados Unidos reportan una incidencia de 1-4% de sus consultas por uveitis<sup>(11,12)</sup>. Considerando la diversidad de razas en Estados Unidos, Ohno y colaboradores en 1977 reporto que en la región del norte de California los asiáticos representaban el 41% de los pacientes diagnosticados con Vogt-Koyanagi-Harada, mientras que en la región sur del estado los hispanos representaron el 75%<sup>(11)</sup>. Diferentes series han reportado una relación entre géneros mujer: hombre de 2:1<sup>(2,13-14)</sup>. EL promedio de la edad de presentación es entre la 3ra y 5ta década de vida, sin embargo se han reportado casos en edades de 4 años. El pronóstico en este subgrupo de pacientes lo registró Tabbara y colaboradores. Observaron que el 61% de los niños con este padecimiento tenían una agudeza visual de 20/200 o peor a pesar de un adecuado manejo médico o quirúrgico<sup>(15)</sup>.

## **ETIOLOGÍA Y PATOGENIA**

La causa de la enfermedad es aún desconocida. Se han realizado diferentes estudios histopatológicos que muestran la presencia de una panuveitis granulomatosa con pérdida de melanocitos en el tracto uveal y en la piel. Por otro lado se ha investigado la presencia de linfocitos T e su mayoría CD4 y CD8 en la coroides, además de células epitelioides y células gigantes multinucleadas que contienen melanina. Además se han observado en los melanocitos en la coroides la expresión de antígenos de histocompatibilidad clase II en su superficie que se requieren como presentadores para CD4. En el líquido cefalorraquídeo hay un aumento de linfocitos CD4 activados y de macrófagos con presencia de melanina<sup>(16-18)</sup>. Se han relacionado ciertos

subtipos de HLA en diferentes grupos étnicos. La asociación más común se encontró en el alelo HLA DR4, HLA-DRB1 \* 0405 o HLA-DRB1 \* 0410. El análisis de la secuencia de aminoácidos de HLA-DRB1 \* 0405 indicó que la serina en la posición 57 o de glutamina en la posición 70 puede determinar la susceptibilidad a la enfermedad, ya que está relacionado justo en el sitio de anclaje de la molécula <sup>(19,20)</sup>. Además se ha relacionado la presencia de HLA-DRB1 \* 0405 en linfocitos de pacientes con enfermedad de Vogt-Koyanagi-Harada que reconoce péptidos relacionados con melanocitos, dentro de éstos péptidos se encuentran las derivadas de la tirosinasa. Por otro lado se ha detectado la presencia de células T clonadas de tipo Th1 que son estimuladas por familias de péptidos de tirosinasa y tienen un efecto pro inflamatorio <sup>(21)</sup>. Múltiples teorías relacionan al virus Epstein Barr como un posible gatillo. Se considera que es más fácil que este DNA virus active linfocitos B de pacientes susceptibles a la enfermedad. Por ultimo la lesión en piel también favorecer a la enfermedad por una reacción autoinmune contra antígenos cutáneos de melanocitos liberados en el sitio de la lesión. <sup>(22,23)</sup>.

## **CUADRO CLÍNICO**

La enfermedad de Vogt-Koyanagi-Harada se ha clasificado por las características clínicas en cuatro fases según su aparición cronológica.

### ***Fase prodrómica:***

Esta fase se denomina también uveomeningitis. Aparentemente los primeros melanocitos que son dañados por auto inmunidad son los que se localizan en

las meninges, así como el oído interno. Los pacientes refieren síntomas como cefalea, rigidez de nuca, fiebre, náusea y síntomas auditivos ( tinnitus y disacusia), como síntomas iniciales. De forma ocasional puede presentar manifestaciones cutáneas como eritema o disestesias del cuero cabelludo, probablemente por infiltración inflamatoria de la piel. El tiempo de duración de esta fase puede variar de días a semanas. En este periodo se puede encontrar pleocitosis en líquido cefalorraquídeo, probablemente por macrófagos cargados de melanina. La pleocitosis se resuelve de forma espontánea en etapas tempranas de la enfermedad, por lo que si se requiriera de punción esta deberá realizarse de forma temprana. En el caso de que los síntomas neurológicos estén asociados a las manifestaciones oftalmológicas, no será necesaria la punción lumbar según VKH Workshop Revised Criteria <sup>(1)</sup> .

La pérdida de audición se relaciona primero con frecuencias altas y puede persistir por años. Se han demostrado anomalías auditivas del oído medio y alteraciones en las respuestas de potenciales auditivos <sup>(24)</sup> .

### ***Fase Uveítica Aguda:***

La principal manifestación ocular en la fase aguda es la presencia de un infiltrado inflamatorio en la coroides. Produce un engrosamiento coroideo que se puede detectar por ultrasonido. Esto se acompaña de hiperemia del nervio óptico. Este proceso produce filtración de fluido de la coroides al espacio subretiniano produciendo áreas focales de acumulo de líquido subretiniano que posteriormente desarrolla desprendimiento de retina seroso. Se pueden encontrar células en vítreo o humor acuoso. Los pacientes con VKH pueden

presentar cámara anterior estrecha por el desprendimiento cilioretiniano o por edema de cuerpo ciliar, produciendo una rotación del diafragma irido-cristaliniano. Por este motivo es frecuente encontrar tensiones intraoculares elevadas que mejoran con el uso de esteroides.

### ***Fase Crónica:***

En este periodo se encuentran diferentes estructuras despigmentadas. El signo de Sugiura es una despigmentación del limbo que se hace más aparente en personas con más pigmento cutáneo. Dentro del ojo la afección de la coroides le da un aspecto al fono de ojo denominado (fondo en atardecer) y se observa más en razas asiáticas e hispanas. Existe una migración de células epiteliales que producen cúmulos pigmentados de predominio inferior llamadas nódulos de Dallen Fuchs <sup>(2)</sup>, sin embargo reportes recientes mencionan que estas áreas pueden estar relacionadas a pérdida de epitelio pigmentado de la retina y no ser muestra evidente de nódulos de Dallen Fuchs <sup>(25)</sup>.

### ***Fase Crónica-Recurrente:***

Esta fase no afecta a todos los pacientes. Es frecuente que las recurrencias se manifiesten como uveítis anteriores contrario a la fase aguda. En el caso que exista una recurrencia a nivel del polo posterior esta se relaciona a una disminución rápida del tratamiento farmacológico y normalmente ocurre a los 6 meses de la fase aguda <sup>(26)</sup>. Es durante esta fase que ocurren las complicaciones que pueden producir baja visual dentro de lo que puede incluirse la presencia de catarata, glaucoma, neovascularización coroidea y fibrosis subretiniana. Read et al reportaron la complicaciones más frecuentes

en pacientes con VKH y menciona a la catarata como la más frecuente con un 42% , glaucoma 27%, neovascularización coroidea 11% y fibrosis subretiniana en un 6% <sup>(13)</sup> .

## **TRATAMIENTO**

### ***Médico.***

El principal tratamiento empleado para manejo del síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada es con esteroides. Debido de la progresión y la agresividad del síndrome mismo el manejo debe iniciarse de forma rápida y agresiva <sup>(27)</sup> . En la literatura se menciona inicio con tratamiento vía oral a dosis altas 1-2mg/kg de peso asociados a manejo de esteroides paraoculares . Si a pesar de este manejo el desprendimiento de retina no se resuelve se sugiere manejo con esteroides intravenosos con metilprednisolona a 1 g/día en 3 días consecutivos. Se han realizado estudios retrospectivos donde muestran que el uso de esteroides en dosis de mantenimiento por 6 meses minimiza las complicaciones y las recurrencias<sup>(28)</sup> . En el caso que los pacientes no tengan mejoría del cuadro se sugiere el uso de inmunosupresores considerando la etiología de la enfermedad. Así de los más usados se menciona antimetabolitos como la azatioprina, agentes alquilantes como ciclofosfamida y clorambucil<sup>(27)</sup>. Por otro lado basando la etiología estudiada en los linfocitos T se han considerado el tacrolimus y la ciclosporina con buenos resultados en pacientes con resistencia a los esteroides. <sup>(29-30)</sup> . EL uso de esteroides tópicos no ha mostrado mayor eficacia. Por un lado no es adecuado para manejo de la enfermedad en segmento posterior en el momento de las manifestaciones

uveíticas iniciales, por otro lado en el caso de las recurrencias generalmente los pacientes ya tienen alta resistencia a los esteroides.

### **Quirúrgico.**

La terapia quirúrgica se limita principalmente al manejo de las complicaciones. La catarata es la que se presenta con más frecuencia hasta en un 42% <sup>(13)</sup> y se ha visto que una estabilidad de la enfermedad de 3 meses es un tiempo seguro para realizar cirugía de catarata <sup>(31)</sup>. Estudios realizados por Moorthy et al. reportaron una mejoría en la agudeza visual posterior a cirugía de catarata <sup>(31)</sup> Sin embargo refiere que es importante valorar la tendencia que tiene el paciente para desarrollar sinéquias para considerar la colocación de un lente intraocular.

El glaucoma está registrado en un 45% de los pacientes <sup>(28)</sup>. Por otro lado Forster et al reportaron que 31% de los pacientes se controlaron con terapia tópica sin embargo el 69% requirieron cirugía <sup>(32)</sup>.

La presencia de membrana neovascular ocurre en el 11% <sup>(13)</sup>, según algunas publicaciones (Dees 1998, Flaxel 1998 y Kilmartin 1998) refieren que el manejo del cuadro inflamatorio ya sea con inmunosupresores o esteroides puede mejorar la presencia de la membrana <sup>(33-35)</sup>. Por último la remoción quirúrgica de la membrana se menciona en la publicación de Greve et al, donde realizó remoción de la membrana neovascular en tres pacientes con mejoría en la agudeza visual en dos de estos casos <sup>(36)</sup>.

## **JUSTIFICACION**

No existen estudios de Vogt-Koyanagi-Harada realizados en la población mexicana ni sabemos si la epidemiología y el comportamiento clínico de la enfermedad es igual a la descrita en la literatura mundial. Además de conocer los resultados visuales después del manejo en esta institución.

## **OBJETIVOS**

### **GENERAL:**

Describir las características epidemiológicas de la enfermedad y su comportamiento clínico.

### **ESPECÍFICOS:**

- Mencionar las formas de presentación clínica de la enfermedad
- Conocer el tipo más frecuente de presentación según los Criterios del Comité del 2do Simposium de Enfermedad de VKH 2001.
- Conocer el número de recurrencias de la enfermedad.
- Describir las principales complicaciones presentadas durante la evolución de la enfermedad y la resolución de las mismas.
- Describir el tratamiento médico utilizado para control de la enfermedad.
- Conocer el pronóstico visual final de los pacientes tratados con esteroides y/o inmunosupresión.

## **MATERIAL Y METODO**

### **DISEÑO DE ESTUDIO:**

Retrospectivo, descriptivo, observacional, no controlado y longitudinal.

### **UNIVERSO DE ESTUDIO:**

Pacientes del servicio de uveítis e inmunología ocular del Instituto de Oftalmología Fundación Conde de Valenciana que se encuentren en la base de datos con diagnóstico de Vogt-Koyanagi-Harada del periodo 2001-2008.

### **TAMAÑO DE LA MUESTRA:**

Se incluirán el total de los pacientes que aparezcan en la base de datos con diagnóstico de Vogt-Koyanagi-Harada.

### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN:**

- Todos los pacientes con diagnóstico de Vogt-Koyanagi-Harada de la base de datos de expedientes clínicos del Instituto de Oftalmología Fundación Conde de Valenciana.

### **CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:**

- Información incompleta registrada en el expediente clínico que no permita el análisis de los datos de forma adecuada.
- Diagnóstico clínico de Vogt-Koyanagi-Harada en duda según los registros del expediente clínico.

- Pacientes en los que no se tengan registros en tiempo mayor de cuatro meses.

#### **VARIABLES DE ESTUDIO:**

- Edad y sexo de los pacientes
- Forma de presentación
- Agudeza visual inicial y final
- Cuadro Clínico
- Tipo de tratamiento con esteroides
- Dosis y Tiempo de tratamiento de esteroides
- Tipo de tratamiento inmunosupresor
- Tiempo del tratamiento inmunosupresor.
- Complicaciones propias de la enfermedad
- Número de recurrencias del proceso inflamatorio

#### **MANIOBRA DE INTERVENCIÓN Y RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN:**

Basados en un listado de pacientes con diagnóstico de Vogt-Koyanagi-Harada obtenidos de la base de datos, se revisó del expediente electrónico de todos los pacientes la información necesaria para la descripción de las variables de estudio. Para el análisis estadístico se utilizó el programa EXCEL de Office 2007, usando estadística descriptiva con porcentajes, promedios y desviaciones estándar de las variables nominales y numéricas.

## RESULTADOS

En este estudio retrospectivo en donde se incluyeron aquellos pacientes que acudieron al Instituto Oftalmológico Conde de Valenciana con diagnóstico definitivo de VKH. Los pacientes fueron identificados en la base de datos del hospital. Se incluyeron aquellos pacientes con seguimiento de al menos 4 meses y se excluyeron pacientes con expedientes incompletos o con seguimiento menor de 18 semanas.

Se encontró un universo de 42 pacientes. El 60.9% fueron varones y 39% fueron mujeres. La edad promedio de los pacientes fue de 38 años con una Desviación Estandar de 9.88 años y una varianza de 97.7. Los 30 años fueron la edad más frecuente. Seguidos de pacientes de 55 años y 42 años respectivamente. (Figura 1 y 2)

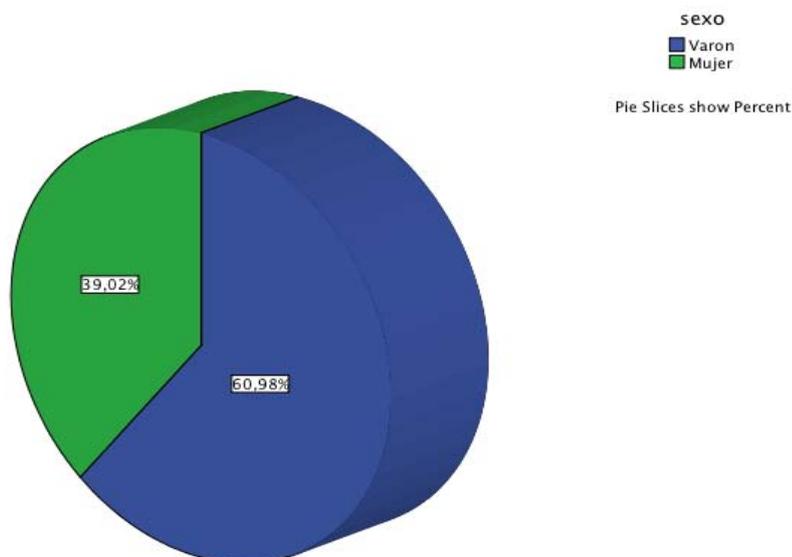


Figura 1. Porcentaje de presentación en género

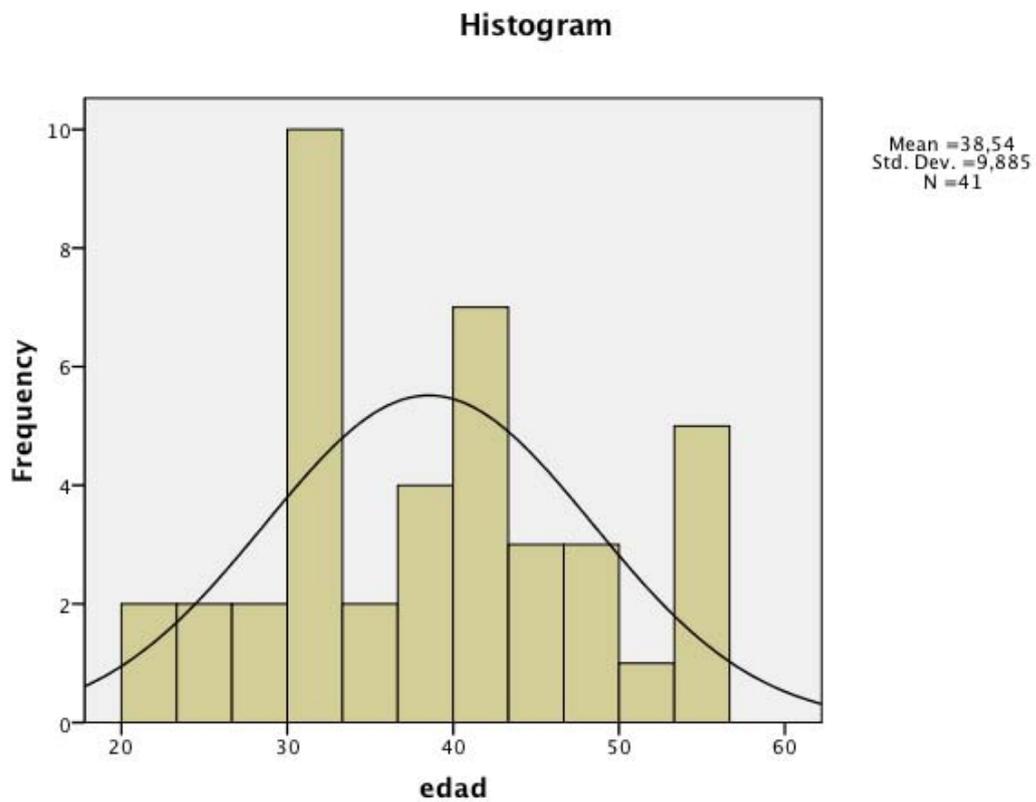


Figura 2. Histograma de frecuencia por edades.

Los pacientes en el momento de presentarse por primera vez al instituto contaban con diagnósticos diversos que en total sumaban 8, como se muestra en la siguiente tabla (Tabla 1)

Diagnostico	No pacientes	(%)
Panuveitis	12	24.48
VKH	21	42.8
Puntos blancos	3	6.1
UANG	2	4
Conjuntivitis alergica	1	2
Toxoplasmosis	1	2
Uveítis intermedia	1	2
Pars planitis	1	2
Neuritis	1	2
Desprendimiento de retina	2	4
Sin diagnostico	4	8

Tabla 1. Diagnostico inicial de pacientes con VKH

Todos los pacientes fueron seguidos en el Departamento de Uveítis por un promedio de 3.2 años (rango: 0.4 a 7 años). El tiempo de inicio de los síntomas osciló desde los 5 meses hasta 7 años (promedio 3.6 años y DE  $\pm$  2.16).

La agudeza visual promedio en el ojo con peor visión antes del tratamiento fue de 0.7 con DE $\pm$  0.33 LogMar (20/100 Snellen) en rangos de 0 – 1 LogMar (20/20) a no percepción de luz y la agudeza visual promedio posterior al tratamiento fue de 0.69 LogMar (20/80 Snellen). Sólo 20 ( 48%) pacientes

mejoraron su agudeza visual, 9 (21%) se mantuvieron y 13 (31%) empeoraron a pesar del tratamiento.

La presión intraocular promedio prácticamente no presentó cambios previos y posteriores al tratamiento; encontramos 7 pacientes que presentaron aumento de la presión intraocular por arriba de 21mmHg en su primera visita. El promedio de la presión intraocular fue de 16mmHg ( $DE\pm 8.5$ ). Posterior al tratamiento la presión intraocular encontrada fue de 15.6mmHg ( $DE\pm 9.0$ ).

Para describir la presentación de los signos y síntomas se dividió en periodos de tiempo en menores de 2 semanas, de 2 semanas y 2 meses y mayores de 2 meses. Dentro de las manifestaciones clínicas encontramos que 21 de los pacientes (51%) iniciaron con síntomas neurológicos y la poliosis y vitíligo sólo se presentó en 4 pacientes (9.7%) de los pacientes dentro de las primeras dos semanas. Después de dos meses los signos que se caracterizan por poliosis, alopecia, de manera muy similar, en un total de 8 pacientes, 3 presentaron alopecia, 1 poliosis y 4 vitíligo. Los síntomas neurológicos después de los 2 meses persistieron en solo 3 pacientes.

De los signos oculares en segmento anterior se encontró que la mayoría de los pacientes presentaban reacción en cámara anterior seguidos de depósitos retroqueráticos en el grupo menor de 2 semanas. De igual manera se comportó en el periodo de 2 semanas a 2 meses. Sin embargo en los pacientes con más de 2 meses de evolución los signos más frecuentes fueron los depósitos retroqueráticos seguido de la presencia de sinéquias. (Tabla 2)

Signos oculares en segmento anterior	< 2 semanas Numero de pacientes	2 semanas a 2 meses Numero de pacientes	> de 2 meses Numero de pacientes
Depósitos Retroqueráticos	32 (78%)	33 (80%)	28 (68%)
Reacción en cámara anterior	34 (82%)	27 (65%)	18 (43%)
Sinéquias	24 (58%)	24 (58%)	26 (63%)
Catarata	16 (39%)	23 (56%)	24 (58%)

Tabla 2 Signos oculares en segmento anterior

Dentro de los signos oculares del segmento posterior se encontró en las primeras dos semanas la opacidad vítrea y el edema de nervio óptico como signos más comunes seguidos de coroiditis y desprendimiento de retina seroso. Los signos oculares de polo posterior en el periodo de 2 semanas a 2 meses continuó siendo la opacidad vítrea, el edema de nervio óptico en un 78% y 48.7% respectivamente. Por otro lado se vio una disminución de la presencia de coroiditis ( de 43.9% previas a 2 semanas a 24% en el periodo de 2 semanas a 2 meses) y de desprendimiento de retina ( de 46.3% previa a 2 semanas a 29.2% en el período de 2 semanas a 2 meses). Posterior a los 2 meses los signos más frecuentes fueron la presencia de opacidad vítrea y la presencia de nódulos de Dalen- Fuchs (Tabla 3).

Signos oculares en segmento posterior	< 2 semanas Numero de pacientes	2 semanas a 2 meses Numero de pacientes	> de 2 meses Numero de pacientes
Coroiditis	18 (43.9%)	10(24%)	3(7.3%)
Desprendimiento de retina seroso	19 (46.3%)	12(29.2%)	5(12.1%)
Fibrosis Subretiniana	11 (26.8%)	13(31.7%)	18(43.9%)
Edema de nervio óptico	21(51.2%)	20(48.7%)	12(29.2%)
Opacidad Vítrea	29(70.3%)	32(78%)	26(63.4%)
Nódulos de Dalen Fuchs	6(14.6%)	9(21.9%)	25(60.9%)
Membrana neovascular	0	1 (2.4%)	3(7.3%)

Tabla 3. Signos oculares de segmento posterior.

Integrando el conjunto de signos y síntomas y clasificando a la enfermedad de Vogt-Koyanagi-Harada según los Criterios del Comité del 2do Simposium de Enfermedad de VKH 2001, a nuestro universo de pacientes

se observó que la mayoría de los pacientes en nuestra institución se encuentra dentro de la clasificación de incompletos en un 45.2%. (Tabla 4)

	Numero de pacientes	Porcentaje
Completo	9	21.4%
Incompleto	19	45.20%
Probable	14	33.3%
Total	42	100%

Tabla 4. Clasificación de pacientes según en los Criterios del Comité del 2do Simposium de Enfermedad de VKH 2001.

La bilateralidad del Síndrome de Vogt- Koyanagi- Harada es muy alta desde el inicio ya que 73% de los pacientes inician con síntomas en ambos ojos, después de las dos semanas ocurre en más del 95% de los pacientes y después de las 4 semanas se presenta en 100% de los casos (Ver figura 3 )

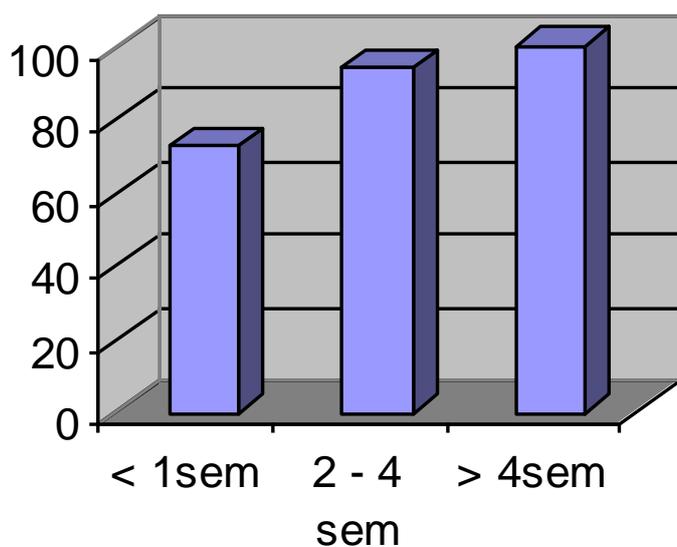


Figura 3. Bilateralidad por semanas.

De las complicaciones que se mencionan más frecuentes en la literatura son catarata, glaucoma y membrana neovascular coroidea. Estas en el grupo de pacientes se encontraron en los siguientes porcentajes. Tabla 5.

Tabla 5. Porcentaje de las complicaciones.

	Total pacientes	Porcentaje
Catarata	24	57%
Glaucoma	18	42.8%
Membrana Neovascular Coroidea.	3	7.1%

El tratamiento de los pacientes consistió principalmente en esteroides orales en 64% de los pacientes, esteroides tópicos en 83% de los pacientes y esteroides paraoculares en 78% de los pacientes. Se empleó el uso de inmunosupresores en 25 pacientes (59.5%), antiinflamatorios no esteroideos orales (indometacina) en 4 pacientes (9.5%) y triamcinolona intravítrea en 3 pacientes. El tiempo de duración del tratamiento con esteroides orales fue de 3.3 meses (rango 0-24 meses), el de los esteroides tópicos fue de 3.2 meses (0-18 meses) y el número de aplicaciones de esteroide paraocular fue de 2.3 ocasiones (rangos 0-8 ocasiones).

El promedio del número de recurrencias a pesar del tratamiento fue bajo en 1.73 ocasiones estando los rangos entre 0-6 ocasiones con DE  $\pm 1.96$ .

Se realizó una asociación entre el tratamiento con inmunosupresores y el desarrollo de complicaciones como glaucoma y catarata. Por lo que se realizó una prueba estadística con razón de momios (OR) para conocer el grado de asociación. Habrá que destacar en este caso que la razón de momios relaciona los valores menores a 1 como positivo para relacionar el uso de inmunosupresores con la progresión de complicaciones. Sin embargo estos hallazgos fueron debidos al azar, ya que los resultados no tuvieron diferencia estadísticamente significativa. Respecto de las complicaciones presentadas (glaucoma y catarata), no están relacionadas con el uso de inmunosupresores (Tabla 6).

Tabla 6. Razón de momios.

Complicación	OR	P
Glaucoma	0.345	0.11
Catarata	0.40	0.16

Asociación de uso de inmunosupresores con la presencia de catarata y glaucoma

Respecto a la relación de la agudeza visual con el uso de inmunosupresores, se realizó una asociación utilizando una prueba de Chi-cuadrada. No se encontraron asociaciones, ya que las P obtenidas fueron superiores a 0.5. La agudeza visual no se afecta con el uso de inmunosupresores. (Tabla 7)

Tabla 7. Chi-cuadrada

Prueba	Valor	P
Chi-square	4.52	0.10

Tabla de asociación de uso de inmunosupresores y progresión de agudeza visual.

Respecto a la agudeza visual final se realizó una prueba de Pearson para asociarla con el uso único de esteroides. Los resultados no mostraron relación. Además de no tener diferencias estadísticamente significativas. El uso de esteroides no afecta la agudeza visual final. (Tabla 8)

Tabla 8. Prueba de Pearson

Prueba	Valor	P
Pearson Chi-Square	4.76	0.57

Tabla de asociación de uso de esteroides con la agudeza visual final.

Para conocer si existe correlación entre el tiempo de tratamiento con el uso de esteroides tópicos y la presentación de catarata, se realizó una correlación de Spearman, encontrando una correlación positiva con diferencia estadísticamente significativa. Esto muestra una relación de la presencia de catarata con el uso de esteroides. (Tabla 9)

Tabla 9. Spearman's rho

Prueba	Valor	P
Spearman's rho	0.423	0.007

Tabla de correlación del tiempo de uso de esteroides con la presencia de catarata.

Utilizando una prueba de T pareada, se correlaciona el tiempo de evolución antes y después de los 2 meses con la presencia de catarata y se encuentra diferencia que se explica en siguiente cuadro. Si existe una relación de la presencia de catarata antes y después de 2 meses. (Tabla 10)

Tabla 10. Prueba de T pareada (T Student)

Prueba	Valor	P
T Student	-2.24	0.031

Tabla de correlación de tiempo ( antes y después de 2 meses) con la presencia de catarata.

Para conocer la correlación entre tiempo de evolución y los resultados de la AV final, se realizó la prueba de Spearman se obtuvo una correlación positiva. El tiempo de evolución está relacionada con mejoría de la agudeza visual final.(Tabla 11)

Tabla 11. Spearman rho

Prueba	Valor	P
Spearman's rho	0.37	0.017

Relación del tiempo de evolución con la agudeza visual final.

## DISCUSION

El presente estudio se basa en una población nativa mexicana en el 100% de los casos. Describe las características clínicas del síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada en el Instituto de Oftalmología Conde De Valenciana. El promedio de edad fue de 60.9% para hombres y 39% para mujeres. La edad promedio de los pacientes fue de 38 años. Comparado con la literatura se encuentra dentro de los parámetros registrados entre la 3ra y 5ta década de vida, pero difiere con relación mujer: hombre 2:1 <sup>(2,13-14)</sup>. Siendo en nuestra muestra mayor frecuencia en hombres que en mujeres. La agudeza visual promedio por LogMAR fue de 0.7 (20/100 Snellen) con mejoría en promedio a 0.69 logMAR (20/80 Snellen). De estos sólo 20 pacientes (48%) mejoraron su agudeza visual, 9 (21%) se mantuvieron y 13 (31%) empeoraron a pesar del tratamiento. A pesar de la mejoría que se manifiesta en los resultados de la agudeza visual, hay que considerar que los pacientes se mantuvieron dentro del orden de baja visual. La presión intraocular no presentó cambios significativos previo o posterior al tratamiento.

Los pacientes mostraron diferentes características clínicas antes de su primera cita en esta institución lo que puede justificar los diferentes diagnósticos que se dieron previo al del Síndrome de VKH. Aproximadamente la mitad de los pacientes presentaron pródromos de la enfermedad que se manifestaban con síntomas neurológicos dentro de los que se incluyeron acúfenos y cefaleas asociadas a malestar general y en ocasiones fiebre leve. Comprado con los demás signos extraoculares (poliosis y vitilígo) los síntomas neurológicos fueron los más reportados. Estos resultados se relacionan con el estudio realizado en China en 2007 por Yang et al <sup>(37)</sup>. En su fase uveítica dentro de

las primeras dos semanas se manifestó con signos oculares de segmento anterior la mayoría de los pacientes, lo que sugiere que ya habían tenido cuadros previos que pudieran haber pasado desapercibido para los pacientes o se habían tratado en otra institución o entidad médica. Sin embargo también se manifestaron con cierta semejanza los signos oculares de segmento posterior dentro de los más frecuentes fueron opacidad del vítreo donde se considera la presencia de celularidad , el edema de nervio óptico y el desprendimiento de retina seroso. Conforme la enfermedad evolucionaba aumentaba la frecuencia de catarata, sinéquias y depósitos retroqueráticos. La manifestación de la enfermedad como proceso uveítico granulomatoso se hizo más evidente con el tiempo. El desprendimiento de retina seroso y la presencia de coroiditis fue disminuyendo en promedio sin embargo un 12% se manifestó resistente a la terapia. Por otro lado la fibrosis subretiniana, los nódulos de Dalen- Fuchs y el edema de nervio óptico se vieron aumentadas conforme evolucionó la enfermedad; características esperadas de acuerdo a la literatura.

Dentro de la clasificación del Criterios del Comité del 2do Simposium de Enfermedad de VKH 2001, a nuestro universo de pacientes se observó que la mayoría de los pacientes en nuestra institución se encuentra dentro de la clasificación de incompletos en un 45.2%, seguidos de probable 33% y completo con 21%. Situación semejante a la reportada por Mizuda Kitamura <sup>(37)</sup> donde reporta en un grupo de 169 pacientes en Japón un 11.8% de casos completos, 8.9% como probables y un 71% incompletos. Este estudio se semeja en situación a los casos incompletos sin embargo los casos probables en nuestro estudio se vieron mayores que los completos a diferencia de lo reportado por Mizuda.

El síndrome de VKH se caracteriza por ser asimétrico y bilateral en este estudio el 73% de los pacientes se presentaron con un cuadro bilateral en menos de 1 semana. Lo que sugiere que muchos de los pacientes habían presentado cuadros previos y nos encontrábamos ante una recurrencia o bien tendríamos que haber hecho un corte en días para observar las manifestaciones en el otro ojo cuando la cita subsecuente a la de primera vez variaba entre 5 y 7 días.

Se han reportado en la literatura <sup>(13,26-28)</sup> diferentes complicaciones dentro de las cuales las más importantes son catarata, glaucoma y membrana neovascular. La mayoría de estas se manifestaron en mayor frecuencia en fases crónicas de la enfermedad (mayor de 2 meses). Siendo catarata en 58%, glaucoma 42.8% y la menos frecuente, membrana neovascular en 7.1%. La mayoría se relacionan cuando existen asociados la presencia de sinéquias, fibrosis subretiniana y cambios pigmentarios del epitelio pigmentado de la retina, además que el uso de esteroides es un factor conocido como se mostró en las tablas 8 y 9, de progresión de catarata.

Con respecto al tratamiento no se obtuvieron resultados alentadores. El tratamiento más utilizado inicial fueron los esteroides paraoculares (78%) seguidos del esteroide oral (64%) utilizando al esteroide tópico como coadyuvante en casos de reacción en cámara anterior (83%). Un 29% se mostró resistente al tratamiento en el periodo de 2 semanas a 2 meses por lo que se requirió de uso de inmunosupresores. Sin embargo un total de 59% requirieron de inmunosupresores. Esto se debió a que muchos pacientes requirieron este cambio debido a los efectos secundarios que se presentan con el uso de esteroides. El uso de inmunosupresores y de esteroides no presentó asociación con la agudeza visual final, sin diferencia estadísticamente

significativa. Esto probablemente se deba a que el universo de pacientes es pequeño para que los resultados presenten relación. El tiempo de evolución tiene una correlación positiva a la agudeza visual final, existiendo una mejoría en promedio de ésta después del tratamiento.

## **CONCLUSIONES**

Este estudio muestra las características dinámicas de la evolución del síndrome de VKH en pacientes mexicanos revisados en el Instituto Oftalmológico Conde de Valenciana. Este síndrome se manifestó desde sus inicios a diferencia de lo reportado en la literatura con signos oculares en segmento anterior así como los ya conocidos signos en segmento posterior como coroiditis, desprendimiento de retina y celularidad vítrea. Las complicaciones se van haciendo más frecuentes conforme evoluciona la enfermedad siendo la catarata y el glaucoma los más frecuentes. Además de tomar una conformación uveítica del tipo granulomatosa. La enfermedad mostró ser de evolución tórpida y de mal pronóstico visual a pesar de tratamiento.

## BIBLIOGRAFIA

1. Read RW, Holland GN, Rao NA, Tabbara KF, Ohno S, Arellanes-Garcia L, et al. Revised diagnostic criteria for Vogt-Koyanagi-Harada disease: report of an International Committee on Nomenclature. *Am J Ophthalmol* 2001;131:647– 52.
2. Moorthy RS, Inomata H, Rao NA. Vogt-Koyanagi- Harada syndrome. *Surv Ophthalmol* 1995;39:265–92.
3. Pattison EM. Uveo-meningoencephalitic syndrome (Vogt-Koyanagi-Harada). *Arch Neurol* 1965;12: 197– 205.
4. Vogt A. Frühhzeitiges Ergrauen der Zilien und Bemerkungenuüber den sogenannten plo“tlzichen Eintritt dieser Vera“nderung. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1906; 4:228–42.
5. Koyanagi Y. Dysakusis, alopecia und poliosis beischerer uveitis nicht traumatischen ursprungs. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1929;82:194– 211.
6. Harada E. Beitrag zur klinischen kenntnis von Michteitrigerchoroiditis (choroiditis diffusa acta). *Acta Soc Ophthalmol Jpn* 1926;30:356– 78.
7. Sugiura S: Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Jjm .J Ophthalmol* 22.'9-35, 1978

8. Mimura Y: Vogt-Koyanagi-Harada Disease, (ed: Uyama M): *Ganka Mook Vol 12*. Tokyo, Kanehara, 1980, pp 116-144
9. Shimizu K: Harada's, Behcet's, Vogt-Koyanagi syndromes - are they clinical entities? *J Jpn Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 77:0P281-01'290, 1973
10. Brace CL, Nelson AR, Seguchi N, Oe H, Sering L, Qifeng P, et al. Old world sources of the first new world human inhabitants: a comparative craniofacial view. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98:10017 –22.
11. Ohno S, Char DH, Kimura S J, O'Connor JR: Vogt- Koyanagi-Harada syndrome. *Am J Ophthalmol* 83:735- 740, 1977
12. Snyder DA, Lessler HA: Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Am J Ophthalmol* 90:69-75, 1981
13. Read RW, Rechodouni A, Butani N, Johnston R, LaBree LD, Smith RE, et al. Complications and prognostic factors in Vogt Koyanagi-Harada disease. *Am J Ophthalmol* 2001;131:599– 606.
14. Murakami S, Inaba Y, Mochizuki M, Nakajima A, Urayama A. A nationwide survey on the occurrence of Vogt-Koyanagi-Harada disease in Japan. *Jpn J Ophthalmol* 1994;38:208–13.

15. Tabbara KF, Chavis PS, Freeman WR. Vogt-Koyanagi- Harada syndrome in children compared to adults. *Acta Ophthalmol Scand* 1998;76:723– 6.
16. Sakamoto T, Murata T, Inomata H. Class II major histocompatibility complex on melanocytes of Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Arch Ophthalmol* 1991;109:1270– 4.
17. Kogiso M, Tanouchi Y, Miki S, Mimura Y. Characterization of T-cell subsets, soluble interleukin-2 receptors and interleukin-6 in Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Jpn J Ophthalmol* 1992;36:37–43.
18. Norose K, Yano A, Aosai F, Segawa K. Immunologic analysis of cerebrospinal fluid lymphocytes in Vogt- Koyanagi-Harada disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1990;31:1210–6.
19. Shindo Y, Ohno S, Yamamoto T, Nakamura S, Inoko H. Complete association of the HLA-DRB1 \* 04 and -DQB1 \* 04 alleles with Vogt-Koyanagi-Harada's disease. *Hum Immunol* 1994;39:169– 76.
20. Shindo Y, Inoko H, Yamamoto T, Ohno S. HLA-DRB1 typing of Vogt-Koyanagi-Harada's disease by PCR-RFLP and the strong association with DRB1 \* 0405 and DRB1 \* 0410. *Br J Ophthalmol* 1994;78:223– 6.

21. Damico FM, Neto EC, Goldberg A, Iwai LK, Marin ML, Kalil J. HLA-DRB1 \* 0405 and presentation of peptides derived from human melanocyte/melanoma proteins in Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:S777.
22. Minoda H, Sakai J, Sugiura M, Imai S, Osato T, Usui M. [High inducibility of Epstein-Barr virus replication in B lymphocytes in Vogt-Koyanagi-Harada disease] *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 1999;103:289–96.
23. Rathinam SR, Namperumalsamy P, Nozik RA, Cunningham Jr. ET. Vogt-Koyanagi-Harada syndrome after cutaneous injury [see comments]. *Ophthalmology* 1999;106:635–8.
24. Nussenblatt RB. Vogt-Koyanagi-Harada syndrome (uveomeningitic syndrome). In: Ryan SJ, editor. *Retina*. vol. 2, 3rd edition. St Louis: Mosby; 2001. p.1762–9.
25. Inomata H, Rao NA. Depigmented atrophic lesions in sunset glow fundi of Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Am J Ophthalmol* 2001;131:607–14.
26. Rubsamen PE, Gass JD. Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. Clinical course, therapy, and long-term visual outcome. *Arch Ophthalmol* 1991;109:682–7.

27. Sasamoto Y, Ohno S, Matsuda H. Studies on corticosteroid therapy in Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Ophthalmologica* 1990;201:162– 7.
28. Rubsamen PE, Gass JD. Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. Clinical course, therapy, and long-term visual outcome. *Arch Ophthalmol* 1991;109:682– 7.
29. Nussenblatt RB, Palestine AG, Chan CC. Cyclosporin A therapy in the treatment of intraocular inflammatory disease resistant to systemic corticosteroids and cytotoxic agents. *Am J Ophthalmol* 1983;96:275–82.
30. Wakatsuki Y, Kogure M, Takahashi Y, Oguro Y. Combination therapy with cyclosporin A and steroid in severe case of Vogt-Koyanagi-Harada's disease. *Jpn J Ophthalmol* 1988;32:358– 60.
31. Moorthy RS, Rajeev B, Smith RE, Rao NA. Incidence and management of cataracts in Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Am J Ophthalmol* 1994;118:197–204.
32. Forster DJ, Rao NA, Hill RA, Nguyen QH, Baerveldt G. Incidence and management of glaucoma in Vogt- Koyanagi-Harada syndrome. *Ophthalmology* 1993; 100:613– 8.

33. Dees C, Arnold JJ, Forrester JV, Dick AD. Immunosuppressive treatment of choroidal neovascularization associated with endogenous posterior uveitis. *Arch Ophthalmol* 1998;116:1456–61.
34. Flaxel CJ, Owens SL, Mulholland B, Schwartz SD, Gregor ZJ. The use of corticosteroids for choroidal neovascularisation in young patients. *Eye* 1998;12: 266– 72.
35. [74] Kilmartin DJ, Forrester JV, Dick AD. Cyclosporine-induced resolution of choroidal neovascularization associated with sympathetic ophthalmia [letter]. *Arch Ophthalmol* 1998;116:249–50.
36. Greve MDJ, Hillson TR, Hinz BJ, Tennant MTS. Surgical removal of subfoveal choroidal neovascular membranes in Vogt-Koyanagi-Harada syndrome: clinical and histopathological results. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40:S871
37. Yang et al. Clinical Characteristics of Vogt–Koyanagi–Harada Syndrome in Chinese Patients *Ophthalmology* 2007;114:606–614 © 2007 by the American Academy of Ophthalmology.