



yV@-ko@°) V° #@V° O° yu^V\U°) - 'U/0@#\'

.....7 #yQi°)) - U-) #@° ~
) @@@V) - :-ay) @o) - h\o8k°) \ :- @†-au@° #@V~

INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA

MANUEL VELASCO SUÁREZ

**HALLAZGOS AUDITIVOS Y VESTIBULARES EN PACIENTES CON EL SÍNDROME DE
VOGT-KOYANAGI-HARADA.**

TESIS

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA
EN NEURO OTOLOGÍA**

PRESENTA

DRA. DIANA CRISTINA MARTÍNEZ MONTEMAYOR

TUTOR DE TESIS

DRA. LOURDES OLIVIA VALES HIDALGO



Ciudad de México, Agosto 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

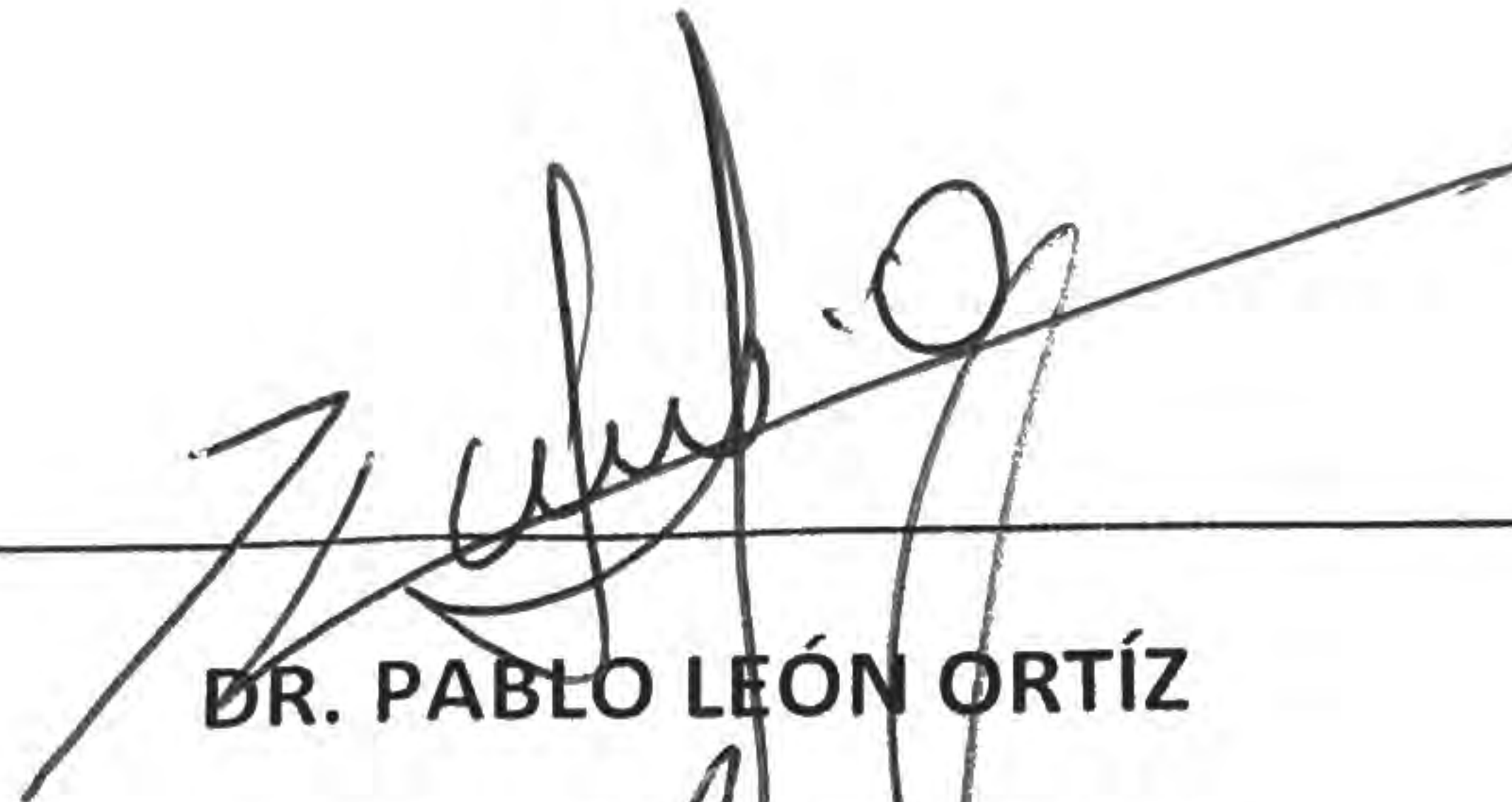
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

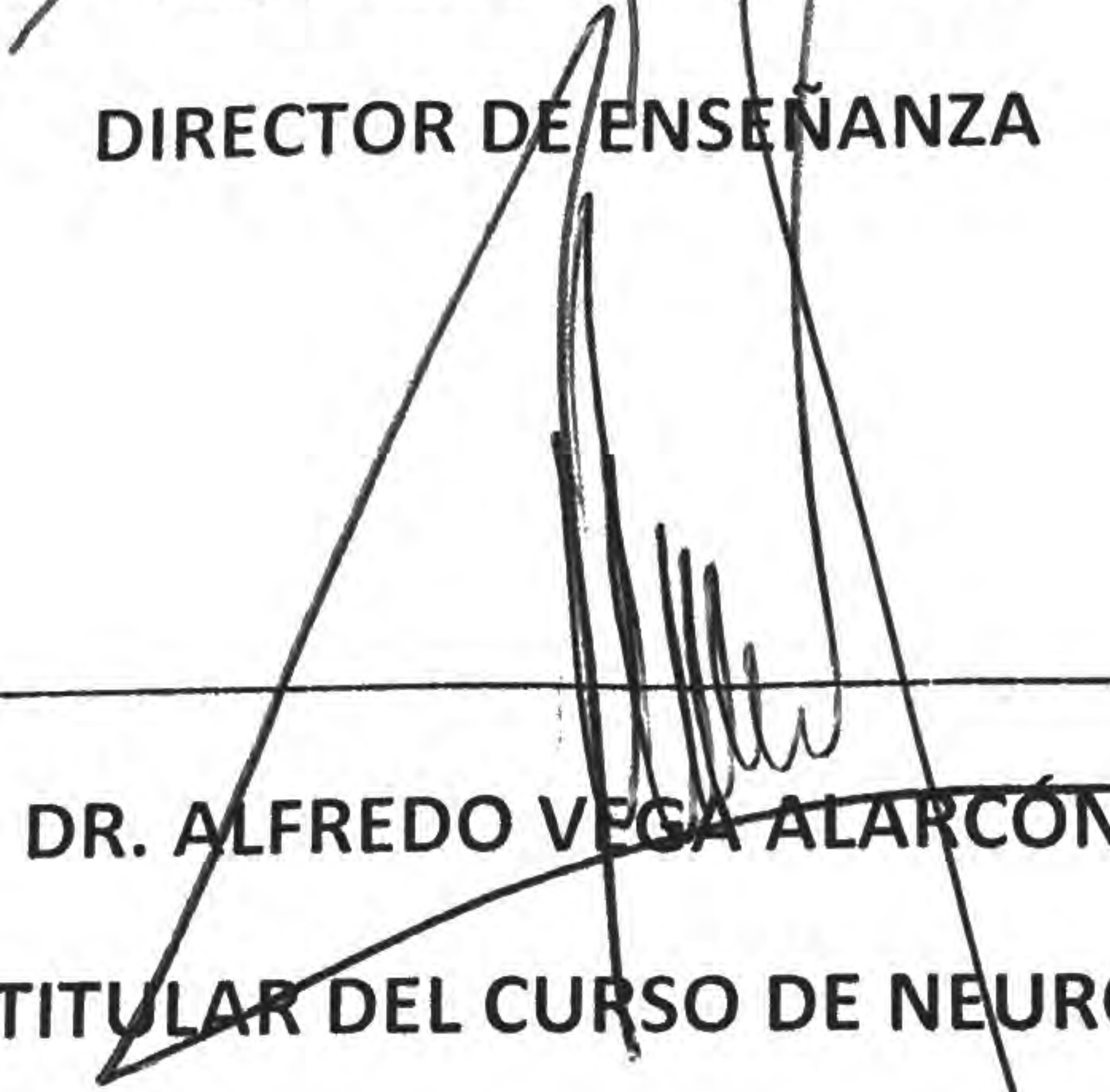
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

ÍNDICE

PORTADA	
AUTORIZACIONES	
AGRADECIMIENTOS.....	i
ÍNDICE	ii
RESUMEN	1
ANTECEDENTES	1
MARCO DE REFERENCIA	5
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	6
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	6
HIPÓTESIS	6
HIPÓTESIS NULA	6
OBJETIVOS	7
OBJETIVO PRINCIPAL.....	7
OBJETIVO SECUNDARIO	7
JUSTIFICACIÓN	7
METODOLOGÍA	8
DISEÑO	8
<i>Universo de trabajo</i>	8
<i>Población y muestra</i>	8
CRITERIOS DE SELECCIÓN	8
TIPO DE ESTUDIO	9
DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO	9
MATERIAL Y MÉTODOS.....	13
CONSIDERACIONES ÉTICAS	14
CONSIDERACIONES FINANCIERAS	14
RESULTADOS	14
DISCUSIÓN	20
CONCLUSIONES	23
BIBLIOGRAFÍA	24
ANEXOS.....	26



DR. PABLO LEÓN ORTÍZ
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



DR. ALFREDO VEGA ALARCÓN
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE NEURO OTOLOGÍA



DRA. LOURDES OLIVIA VALES HIDALGO
TUTOR DE TESIS



DRA. YOLANDA SÁNCHEZ JIMÉNEZ
COTUTOR DE TESIS

Resumen

El síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (SVKH) es una enfermedad multisistémica autoinmune que afecta el tejido que contiene melanina, incluyendo los ojos, el oído interno, meninges y piel. Se caracteriza por la presencia de uveítis bilateral y problemas auditivos, neurológicos y cutáneos.¹ También se denomina uveomeningoencefalitis.²

Es más frecuente en personas con pigmentación oscura en la piel. Predomina en los pacientes entre 20 y 50 años de edad y el género femenino es el más afectado en una relación 2:1.

El diagnóstico es clínico, basado en los signos y síntomas oculares y sistémicos establecidos según los criterios establecidos por un comité internacional.

Las manifestaciones auditivas y vestibulares pueden incluir hipoacusia, acúfeno y/o vértigo que por lo general coinciden con el inicio de las manifestaciones oculares.

Antecedentes

A pesar de que la causa exacta del SVKH se desconoce, se cree que es una respuesta autoinmune dirigida por células T hacia los melanocitos, melanina y el epitelio pigmentado de la retina. En el laberinto posterior normalmente se encuentran melanocitos y/o melanina libre en las proximidades de crestas y máculas, conductos membranosos, cruz común y sáculo.³ En la cóclea normal se encuentran melanocitos y/o melanina libre en estría vascular, ligamento espiral, lámina espiral ósea, modiolo y membrana de Reissner. Se han descrito auto anticuerpos circulantes anti- retina, anti-coroides y anti-cocleares, así como participación del HLA II (DR1, DR4, DR53, DQA1, DQB1). Se han involucrado mecanismos alérgicos e infecciones virales por citomegalovirus y virus Epstein-Barr.⁴

En 1906 Alfred Vogt describió en un paciente de 18 años de pigmentación oscura despigmentación temprana de las pestañas e iridociclitis. Einosuke Harada en 1926 reportó 5 casos de uveítis posterior bilateral aguda con exudados y desprendimiento de retina focal. Después de que la inflamación cedía, despigmentación difusa se volvía evidente y el fondo se tornaba con una apariencia de fondo en “atardecer”. Poliosis y vértigo fueron los síntomas que se acompañaban junto con la pleocitosis en líquido cefalorraquídeo (LCR).⁵ La enfermedad por lo general tenía relapsos y toma un curso de cronicidad. Yoshizo Koyanagi en 1929 en una revisión de 16 casos describió el curso natural de la enfermedad sin tratamiento, incluyendo la fase prodrómica, la fase ocular aguda con el involucro del segmento posterior y la fase convaleciente así como las manifestaciones auditivas y en tegumentos. Después de 1939 se describió como el síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada.⁶

Los pacientes con el SVKH típicamente presentan síntomas de meningitis aséptica, seguidos de uveítis bilateral. Los cambios dermatológicos ocurren varias semanas después o inclusive meses después de los síntomas oculares. Las manifestaciones otológicas que pueden ocurrir son disacusia, hipoacusia, acúfeno y/o vértigo que por lo general coinciden con el inicio de la patología ocular.⁷

Durante su evolución el SVKH se puede dividir en 4 etapas:

1.- Etapa 1 o estado prodrómico se caracteriza por cefalea, fiebre, náusea, mareo y fotofobia. Se puede mimetizar con una enfermedad viral. Los síntomas duran de 3 a 5 días. Durante los primeros días el paciente presentará visión borrosa, hiperemia de la conjuntiva y dolor orbitario.

2.- Etapa 2 o fase Uveítica los pacientes presentan panuveitis, hipoacusia, meningitis e involucro cutáneo con poliosis, vitiligo.

La afección otológica ocurre en un 30% de los casos. La hipoacusia usualmente se asocia a los signos oculares y por lo general es por daño retro coclear. Puede ser de inicio súbito y por lo general se asocia a acúfeno y vértigo.⁸

3.-Etapa 3 crónica o convaleciente ocurre semanas después de la fase Uveítica. Se caracteriza por el desarrollo de vitiligo, poliosis y despigmentación de la coroides. El signo de Sugiura (vitiligo perilimbal) es la primera despigmentación que ocurre. Esta fase puede durara varios meses.

4.- Etapa 4 o recurrente aproximadamente 2/3 de los pacientes llegarán a esta etapa. Consiste en la presencia de panuveitis con exacerbaciones agudas de uveítis anterior. Nódulos en el iris pueden aparecer en esta etapa. Durante esta etapa de la enfermedad se desarrollan las complicaciones que ponen en peligro la visión (cataratas en un 10-42 %, glaucoma 6 – 45 %, neovascularización subretinal 9 – 14%).⁶

El diagnóstico del SVKH se basa en los signos y síntomas oculares y sistémicos establecidos en los criterios diagnósticos de SVKH basados por un comité internacional.

Primer consenso internacional de los criterios diagnósticos

Enfermedad Completa (los criterios del 1 al 5 deben de estar presentes)

1. No historial de trauma penetrante ocular o cirugía que precedan al inicio de la uveítis
2. No evidencia clínica o en laboratorios que sugieran otras patologías oculares.
3. Involucro bilateral (a o b deben de cumplirse según la etapa de la enfermedad)
 - a. Manifestaciones tempranas
 - Coroiditis difusa
 - O hallazgos característicos en la angiografía con fluoresceína Y evidencia con ultrasonido de engrosamiento coroidal difuso
 - b. Manifestaciones tardías

- Historia sugestiva de uveítis anteriormente con las características previamente descritas Y despigmentación ocular (imagen de fondo “en atardecer” Signo de Sugiura)
 - Y otros signos oculares (cicatrices numulares de despigmentación corioretinales, aglutinación y/o migración del epitelio pigmentado de la retina o uveítis anterior crónica/recurrente)
4. Hallazgos neurológicos / auditivos
 - Meningismo, o acúfeno, o pleocitosis en líquido cefalorraquídeo
 5. Hallazgos tegumentarios
 - (sin preceder a las manifestaciones oculares o de sistema nervioso central)
 - Alopecia, O poliosis O vitíligo

Criterios para VKH incompleta (criterios 1 al 3 y cualquiera de 4 o 5 deben de estar presentes)

VKH probable (enfermedad ocular aislada; criterios del 1 al 3 presentes).

Dentro de estos criterios los síntomas extraoculares incluyen afecciones al Sistema nervioso, auditivo y dermatológico. A pesar de que hay reportes en los cuales los pacientes con SVKH presentan otros síntomas auditivos y no acúfeno, éste es el único que aparece como criterio diagnóstico.⁹ La naturaleza y el grado de hipoacusia asociado al SVKH no está bien elucidado en la literatura actual.⁷

El tratamiento consiste en el uso inmediato de esteroides. Administrados vía oral a dosis de 1- 1.5mg/kg por día por un mínimo de 6 meses.¹⁰ Se ha reportado que

los pacientes tratados con esteroides en un lapso menor a 6 meses presentan 58% de recurrencia. La dosis alta inicial se debe de mantener por 2 a 4 semanas y gradualmente realizar dosis reducción. Muchos autores difieren en el tratamiento inicial en SVKH en donde proponen el uso de inmunosupresores como primera línea de tratamiento. Alguna de las razones es para evitar los efectos secundarios del uso prolongado de los esteroides. El uso de inmunosupresores como primera línea de tratamiento se ha asociado a mejores resultados en cuanto la agudeza visual en comparación con los tratados con esteroides. Los inmunosupresores que han demostrado eficacia en los estudios clínicos son Azatioprina (1 – 2.5mg/kg/día) y Ciclosporina (3-5mg/kg/día).

Marco de referencia

En el año 2014 en la Universidad de Hokkaido, Sapporo Japón se realizó un estudio en pacientes con SVKH para encontrar las características y pronóstico de la hipoacusia asociada a SVKH.⁹ En el cual describen que la hipoacusia bilateral simétrica fue la afección más frecuente encontrada. El grado de la hipoacusia por lo general fue leve. Los umbrales para las frecuencias altas fue más alto en comparación para las frecuencias bajas y medianas. Los umbrales de todas las frecuencias después de la terapia con corticoesteroides fueron significativamente mejores que los umbrales iniciales. El rango de pacientes que regresó a umbrales dentro de rangos normales en todas las frecuencias fue de un 74.8%.

Pocas son las publicaciones que hablan sobre las manifestaciones vestibulares. Estas se pueden presentar como vértigo, nistagmo horizontal, alteraciones del reflejo vestibulo ocular o ausencia de respuesta en las pruebas calóricas.

Ruiz-Allec y colaboradores realizaron un estudio en pacientes con SVKH con sintomatología vestibular, a los cuales se les realizó videonistagmografía y posturografía. Se concluyó que el vértigo postural fue la causa más común y las alteraciones en la posturografía más frecuentes fueron las aferencias visuales y vestibulares.³

Planteamiento del problema

Los pacientes con SVKH presentan cambios auditivos y vestibulares. Estos cambios por lo general no son documentados y la evaluación por el servicio de Neuro Otología no es frecuente.

Pregunta de investigación

¿Cuáles son las manifestaciones auditivas y vestibulares en los pacientes con el Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada?

Hipótesis

Si hay cambios auditivos y vestibulares en los pacientes con SVKH en cualquier etapa de la enfermedad.

Hipótesis nula

No hay cambios auditivos y vestibulares en los pacientes con SVKH en cualquier etapa de la enfermedad.

Objetivos

Objetivo principal

Conocer el nivel de audición, poder identificar si hay cambios en la audición y en el equilibrio. En caso de encontrar alguna alteración identificar cuáles son los principales defectos auditivos o vestibulares en los pacientes con SVKH

Objetivo secundario

Proveer de información científica para ampliar el conocimiento de la patología. Así como ofrecer herramientas diagnósticas para poder concientizar al clínico de la relevancia de los estudios auditivos y vestibulares en esta patología. Y en un futuro poder cambiar criterios diagnósticos en las manifestaciones audiológicas y/o vestibulares.

Justificación

El diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los pacientes con SVKH es a través de los Oftalmólogos, motivo por el cual existen pocos artículos en México que describan los cambios auditivos y vestibulares. Los pacientes con SVKH del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía se pueden ver beneficiados en caso de presentar alguna alteración ya que contamos con la infraestructura necesaria para su evaluación integral.

Metodología

Diseño

Universo de trabajo

Todos los pacientes del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez” que acudan al servicio de Neuro Oftalmología que tengan diagnóstico de SVKH.

Se realizó una búsqueda de pacientes con diagnóstico de SVKH en la base de datos de pacientes de Neuro Oftalmología desde 2013 hasta Enero del 2016.

Población y muestra

Todos los pacientes con diagnóstico ya hecho por el servicio de Neuro Oftalmología que sean pacientes del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez”.

Criterios de selección

Criterios de inclusión:

- 18 años en adelante
- Con diagnóstico de VKH
 - En cualquier etapa de la enfermedad
- Que deseen participar en el estudio

Criterios de exclusión

- Patología de oído medio crónica
- Ingesta de ototóxicos
- Enfermedad de Menière
- Hipoacusia familiar

- Exposición crónica a ruido
- Ingesta de ototóxicos
- Trauma craneoencefálico
- Neurinoma del VIII.
- Malformaciones de oído interno
- Que no deseen participar en el estudio

Tipo de estudio

Prospectivo, transversal, observacional y descriptivo

Descripción del estudio

A todos los pacientes con diagnóstico de SVKH hecho por el servicio de Neuro Oftalmología serán evaluados por el servicio de Neuro Otología. Se realizará un interrogatorio directo dirigido a los síntomas audiológicos y vestibulares. Posteriormente una exploración Neuro Otológica completa en donde se registrarán los hallazgos encontrados en la otoscopía microscópica, revisión de movimientos oculares, impulso cefálico clínico, sacudidas cefálicas, pruebas de coordinación cerebelosa, prueba de Dix-Hallpike, Mc Clure, Romberg, Fukuda y evaluación de la marcha.

Los estudios electrofisiológicos que se realizará serán: audiometría de tonos puros, reflejos estapediales, potenciales evocados auditivos de tallo cerebral, emisiones otoacústicas de productos de distorsión, electronistagmografía y potenciales vestibulares miogénicos evocados oculares y cervicales (CVEMPS y OVEMPS por sus siglas en inglés).

La audiometría fue realizada con un audiómetro de tonos puros *Madsen* modelo *Itera II* de la marca *Otometrics*, en una cámara sonoamortiguada por una audióloga

experta en el área. Los umbrales para cada oído se determinaron a las siguientes frecuencias 125, 250, 500, 1,000, 2,000, 4,000, y 8,000Hz para la vía aérea. Con este estudio evaluamos los umbrales de audición.

Para los reflejos estapediales se utilizó el impedanciometro *Madsen* modelo *Zodiac 901* de la marca *Otometrics*. Se registraron los reflejos ipsilaterales y contralaterales al estímulo a 500Hz, 1000Hz, 2000Hz y 4000Hz. Este estudio evalúa la complianza de la membrana timpánica dada por la contracción del músculo estapedial. Tiene particular importancia para detectar alteraciones cocleares y diferenciar de patologías retrococleares. Este estudio determina el nivel más bajo de sonido que puede evocar el reflejo, este ocurre normalmente después de la estimulación ipsilateral (al mismo oído) o contralateral de 70 a 100dB HL. En caso de presentar el reflejo a menos de 70dB se llama reclutamiento coclear, que es un aumento no lineal de la sensación de sonoridad en un oído con pérdida auditiva de carácter sensorial, que nos habla de patología a nivel coclear.

Los estudios: emisiones otoacústicas de productos de distorsión, potenciales evocados auditivos de tallo cerebral, potenciales miogénicos evocados vestibulares (oculares y cervicales), se realizaron utilizando el programa *Interacoustics OtoAccess TM* versión *software 1.2.1.DK-5610* Assens Dinamarca.

La prueba de las emisiones otoacústicas de producto de distorsión evalúa la función de las células ciliadas externas del Órgano de Corti en la cóclea. Si la prueba es positiva nos quiere decir que éstas células están funcionando correctamente.

Los potenciales evocados auditivos de tallo cerebral consisten en la estimulación de la vía auditiva mediante un clic (estimula la mayor parte de la cóclea, sobre todo las zonas con frecuencia superior a 1.500 Hz). Este estímulo mecánico se transforma en el órgano de Corti en un estímulo eléctrico que recorre la vía auditiva hasta alcanzar la corteza cerebral.

La vía auditiva consta de una serie de estaciones nerviosas, que deberá recorrer el estímulo y que identificaremos en el trazado obtenido como:

- Onda I: actividad eléctrica del ganglio espiral.
- Onda II: octavo par craneal.
- Onda III: parte anterior del núcleo coclear anteroventral ipsilateral y núcleo medial del cuerpo trapezoide contralateral.
- Onda IV: células isolaterales y contralaterales de la oliva medial superior.
- Onda V: células del lemnisco lateral y/o colículo inferior.

Las latencias normales a 80 dB de intensidad sonora en individuos adultos sanos son:

- Onda I: 1.5 ms.
- Onda III: 3.75 ms.
- Onda V: 5.5 ms.

El valor de las interlatencias normales es:

- I-III: 2.25 ms.
- I-V: 4 ms.
- III-V: 1.75 ms.

Los potenciales miogénicos evocados vestibulares (oculares y cervicales) (VEMPS por sus siglas en inglés) son respuestas cócleo-vestibulares que evalúan la función del sáculo y utrículo.

Los potenciales miogénicos evocados cervicales van a evaluar la generación del reflejo vestibulo cólico; éste es un reflejo di sináptico que se origina cuando el estímulo sonoro activa la mácula sacular generando un potencial eléctrico que baja por el nervio vestibular inferior hasta llegar al núcleo vestibular lateral, desde allí sigue el curso del

tracto vestíbulo espinal medial hasta hacer sinapsis con la moto neurona ipsilateral que estimulará al músculo esternocleidomastoideo.

El gráfico obtenido luego de la aplicación de la prueba es presentado como una onda que presenta una deflexión positiva que se presenta a los 13 ms después de la estimulación y una deflexión negativa que se presenta a los 23 ms luego de presentado el estímulo. Ambas deflexiones conforman el complejo P₁₃-N₂₃ o P₁ - N₁

Se consideran latencias normales en los potenciales para P₁ en un rango de 13.67ms a 16.67ms y para N₁ 23.33ms a 28.33ms.

Los potenciales evocados miogénicos oculares evalúan la función del utrículo y el nervio vestibular superior. La activación del nervio vestibular y el complejo nuclear vestibular viajar hasta el fascículo longitudinal medial donde en algún momento se decusa terminando en los núcleos oculomotores, nervios oculares y músculos extraoculares.

Se consideran latencias normales en los potenciales para N₁ de 8.67ms a 11.33ms y para P₁ de 13.33ms a 16.67ms.

Para la electronistagmografía se utilizó el *Ultra Software versión 5.00 Copyright 1998, Micromedical Technologies, Inc.* Esta prueba nos permite evaluar a fondo los movimientos oculares normales y/o anormales, el nistagmo optoquinético, el nistagmo que se puede evocar con las posturas (en caso de un vértigo postural) o con la hiperventilación (en caso de patología tumoral o paroxismia vestibular) y el que se produce después de las pruebas calóricas.

Variables

Género: cualitativa, nominal	Edad: cuantitativa, discreta	Edad al momento del diagnóstico: cuantitativa, discreta
Síntoma inicial: cualitativa, nominal	Fase de la enfermedad: cualitativa, nominal	Pleocitosis en punción lumbar: cuantitativa, ordinal
Audiometría tonos puros: cuantitativa, ordinal	Potenciales vestibulares miogénicos evocados cervicales: cualitativa, categórica	Potenciales vestibulares miogénicos evocados oculares: cualitativa, categórica
Emisiones otoacústicas: cualitativa, nominal	Potenciales evocados auditivos de tallo cerebral: cualitativa, categórica	Dix Hallpike, Mc Clure, Romberg, Fukuda y marcha: cualitativa, nominal
Disimetrías: cualitativa, nominal	Disdiadococinesias: cualitativa, nominal	Electronistagmografía: cualitativa, nominal
Reflejos estapediales: cualitativa, nominal		

Material y métodos

Entre los meses de Enero a Julio del 2016 de se realizó un estudio prospectivo, transversal, observacional y descriptivo en el Departamento de Neuro Otología en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suarez”. Se estudiaron 9

pacientes con diagnóstico de Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada de acuerdo con los criterios de inclusión. Se les realizó evaluación neuro otológica completa así como los estudios electrofisiológicos como: electronistagmografía, potenciales evocados vestibulares miogénicos cervicales y oculares, audiometría de tonos puros, emisiones otoacústicas de producto de distorsión y potenciales evocados auditivos de tallo cerebral.

Consideraciones éticas

El presente estudio respetará las disposiciones éticas nacionales e internacionales y de acuerdo a la Ley General de Salud y la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos, corresponde a un riesgo menor al mínimo. La realización de este estudio se apega a la Declaración de Helsinki y su última enmienda del 2013, en la 64ª Asamblea general de la Asociación Médica Mundial (WMA) Fortaleza, Brasil y el protocolo de Estambul; manual para la investigación y documentación eficaces de la tortura y otros tratos o penas crueles, inhumanos o degradantes.

Consideraciones financieras

No aplica.

Resultados

Se reclutó un total de 9 pacientes el 78% (n=7) género femenino y 22% (n=2) género masculino (Fig.1). En un rango de edad de 35 a 74 años de edad con una media de 51 años (Fig. 2). La media de la edad al momento del diagnóstico fue 39 años con una desviación estándar de 11.43. El 78% de los pacientes (n=7) se encontraban en fase crónica y solo un 22% (n=2) en fase recurrente. El primer síntoma más frecuente de la

enfermedad fue la disminución de la agudeza visual en un 67% (n=6) , seguido por cefalea en un 22% (n=2) y ojo rojo en un 11% (n=1).

En el interrogatorio dirigido un 11% (n=1) refirió hipoacusia al inicio de la enfermedad, 11% (n=1) disacusias y 11% (n=1) hipoacusia al inicio y posterior lenta y progresiva, el resto 67% (n=6) no presentó cambios en la audición. El 44% (n=4) de los pacientes presentaron acúfeno y 56% (n=5) presentaron vértigo. El 75% de los pacientes que presentaron acúfeno también presentaron vértigo.

Se les realizó al 100% de los pacientes punción lumbar. El 67% (n=6) presentó pleocitosis. Con un promedio de 90 células por mm³. Al 100% se le realizó VDRL y panel viral para Virus de inmunodeficiencia humana el cual fue negativo en ambas pruebas en todos los pacientes.

En cuanto a las manifestaciones dermatológicas ninguno presentó poliosis y sólo 11% (n=1) presentó vitiligo.

Durante la exploración física no se evidenció datos de vértigo postural, alteración en las pruebas de coordinación como dedo nariz y para disidiadocinesias. El 100% presentó prueba de Romberg negativa. En la prueba de Fukuda el 44% (n=4) fue negativa, 33% (n=3) positiva para la derecha y 22% (n=2) positiva a la izquierda. Ningún paciente presentó alteración en la marcha o en los movimientos oculares en las pruebas clínicas, no se identificaron movimientos nistagmicos espontáneos o evocados con la mirada conjugada.

En la prueba de electronistagmografía ningún paciente presentó sacadas de búsqueda o aleatorias. El 11% (n=1) presentó rastreo pendular para el resto fue negativo. El 100% obtuvo resultado normal y simétrico para el nistagmo optoquinético. Solo 1 paciente presentó nistagmo espontáneo. Ningún paciente presentó nistagmo durante la

hiperventilación y todos obtuvieron resultados dentro de rangos normales para las pruebas calóricas.

Se registraron todos los resultados de la audiometría de tonos puros para la conducción aérea. Se utilizaron los criterios de la ANSI establecidos en 1969 (Fig.3), en el cual establece rangos normales de -10 a 25dB, hipoacusia leve de 26 a 40dB, hipoacusia moderada de 41 a 55dB e hipoacusia severa de 71 a 90dB. En el análisis de los datos se realizó el promedio del umbral para cada frecuencia. Todos los promedios se encontraron en rangos dentro de audición normal para cada una de las frecuencias.

Lado izquierdo en 125Hz promedio de 15dB, 250Hz 11.67dB, 500Hz 14.44dB, 1000Hz 15.56dB, 2000Hz 16.67dB, 4000Hz 23.33dB y 8000Hz 22.78dB (Fig.4). Para el lado derecho en 125Hz promedio de 13.89dB, 250Hz 14.44dB, 500Hz 13.89dB, 1000Hz 13.89dB, 2000Hz 15.56dB, 4000Hz 16.11dB y 8000Hz 24.44dB (Fig.4).

El reflejo estapedial se encontró ipsilateral y contralateral para ambos oídos en rangos normales para el 67% de los pacientes (n=6). El 11% (n=1) presentó reclutamiento derecho, 11% (n=1) presentó reclutamiento bilateral y el 11% (n=1) no presentó reflejos tanto como ipsilaterales ni contralaterales bilateral. El paciente que no presentó reflejos estapediales acorde a su audiometría no contaba con umbral para desencadenar dicho reflejo, este hallazgo puede estar relacionado al grado de hipoacusia (presbiacusia) y no al SVKH.

Para la prueba de los potenciales evocados auditivos de tallo cerebral se registraron las latencias en milisegundos para la aparición de las ondas y se realizó la media para cada una de éstas (Fig.5) así como la media para las interlatencias de onda (Fig.6).

Lado izquierdo:

I- 1.24ms

II- 2.17ms

III- 3.49ms

IV- 4.86ms

V- 5.31ms

Interlatencia ondas

I-III- 2.25ms

III-V- 1.83ms

I-V- 4.07ms

Lado derecho:

I- 1.23ms

II- 2.24ms

III- 3.48ms

IV- 4.74ms

V- 5.29ms

Interlatencia ondas

I-III- 2.25ms

III-V- 1.81ms

I-V- 4.07ms

Las emisiones otoacústicas de producto de distorsión se encargan de evaluar la función de las células ciliadas externas. Para valorar los resultados de dicha prueba dividimos por grupos las frecuencias, cada grupo formado por 4 frecuencias, a las que se emitió el estímulo.

750-1500Hz	1750-2500Hz	2750-3500Hz	3750-4500Hz	4750-5500Hz	5750-7000Hz	7250-8000Hz
------------	-------------	-------------	-------------	-------------	-------------	-------------

Si para todas las frecuencias se encontró respuesta se consideró positivo. Si tres frecuencias de las cuatro no presentaron respuesta se consideró negativo. Si 4 de los grupos fue negativa se consideró negativa en su totalidad. Si dos grupos consecutivos fueron negativos se consideró negativa específicamente para esas frecuencias.

El 56% (n=5) fueron presentes bilateralmente para todas las frecuencias, 22% (n=2) fueron negativos bilateral para todas las frecuencias. Un 11% (n=1) fue negativo para lado derecho y positivo para lado izquierdo y 11% (n=1) negativo para altas frecuencias (5750 a 8000Hz).

(Fig.7) Se encontraron presentes:

750-1500Hz - oído izquierdo 89%, oído derecho 67%

1750-2500Hz - oído izquierdo 78%, oído derecho 67%

2750-3500Hz - oído izquierdo 89%, oído derecho 67%

3750-4500Hz - oído izquierdo 67%, oído derecho 78%

4750-5500Hz - oído izquierdo 89%, oído derecho 67%

5750-7000Hz - oído izquierdo 78%, oído derecho 56%

7250-8000Hz - oído izquierdo 56%, oído derecho 44%

En el lado izquierdo para la latencia de P₁ en los CVEMPS la mínima fue de 13.33ms y máxima 17.67ms. Con una media de 15.83 ± 1.33. Para N₁ la mínima fue de 23ms y máxima de 33ms, con una media de 25 ± 3.31. Para P₁ el 89% (n=8) presentaron rangos de latencia normales, 11% (n=1) estuvieron bajas. Para N₁ el 67% (n=6) presentó

rangos de latencia normales, 22% (n=2) presentó rangos más bajos de latencia normal, 11% (n=1) estuvo en un rango de latencias más elevado.

Con respecto a los umbrales de los CVEMPS (100dB, 95dB y 90dB) el 56%(n=5) fueron presentes bilaterales y simétricos (si se registraron respuestas en ambos lados a los mismos umbrales). El 33% (n=3) fueron presentes bilaterales y asimétricos (si se registraron respuestas en ambos lados pero no a los mismos umbrales), y un 11% (n=1) no presentó respuesta para lado derecho pero si estuvieron presentes para lado izquierdo.

En el lado izquierdo para la latencia de P_1 en los OVEMPS la mínima fue de 14.67ms y máxima 17.67ms. Con una media de 16.44 ± 1.27 . Para N_1 la mínima fue de 9.33ms y máxima de 13.33ms, con una media de 11.77 ± 1.48 . Para P_1 el 22% (n=2) presentaron rangos de latencia normales, 33% (n=3) estuvieron ausentes y 44% (n=4) prolongadas. Para N_1 se obtuvo el mismo resultado.

En el lado derecho para la latencia de P_1 en los CVEMPS la mínima fue de 14.33ms y máxima 16.67ms. Con una media de 15.54 ± 0.97 . Para N_1 la mínima fue de 22.67ms y máxima de 27.67ms, con una media de 25 ± 1.7 . Para P_1 el 89% (n=8) presentaron rangos de latencia normales, 11% (n=1) estuvieron ausentes. Para N_1 el 67% (n=6) presentó rangos de latencia normales, el 22% (n=2) presentó rangos más bajos de latencia normal, 11% (n=1) estuvieron ausentes.

En el lado derecho para la latencia de P_1 en los OVEMPS la mínima fue de 14ms y máxima 16.67ms. Con una media de 15.08 ± 1.31 . Para N_1 la mínima fue de 9.67ms y máxima de 12ms, con una media de 10.91 ± 0.955 . Para P_1 el 56% (n=5) estuvieron ausentes, 44% (n=4) presentaron rangos de latencia normales. Para N_1 el 33% (n=3)

presentó rangos normales, 11% (n=1) presentó rangos más altos de latencia normal y que en un 56% (n=5) estuvieron ausentes.

Con respecto a los umbrales de los OVEMPS (100dB, 95dB y 90dB) el 44%(n=4) estuvieron presentes para el lado izquierdo y ausentes lado derecho. El 22% (n=2) estuvieron presentes para el lado derecho y ausentes lado izquierdo, 11% (n=1) estuvieron presentes bilaterales y simétricos, 11% (n=1) estuvieron presentes bilaterales y asimétricos (si se registraron respuestas en ambos lados pero no a los mismos umbrales) y 11% (n=1) ausentes bilateral.

Discusión

Las manifestaciones clínicas del SVKH incluyen uveítis anterior, exudados en la retina con desprendimiento y despigmentación en el fondo, así como la presencia de síntomas neurológicos, auditivos y dermatológicos. El diagnóstico de SVKH es a través de los criterios y es necesario presentar las manifestaciones oculares y extraoculares.

Se estima que solo un 20 a 40% de los pacientes con SVKH presentará síntomas neurológicos como meningismo o auditivos como hipoacusia en la fase uveítica. Dentro de las manifestaciones otológicas también pueden referir vértigo o acúfeno.⁹

Ninguno de los pacientes en este estudio se encontró en fase uveítica, la fase en la que están descritos las manifestaciones otológicas, El 78% de nuestros pacientes se encontraban en fase crónica y 22% recurrente.

En cuanto a los cambios auditivos documentados en este estudio los promedios para cada umbral por cada frecuencia se encontraron en rangos de normalidad. Los pacientes que presentaron datos de hipoacusia neurosensorial en tonalidades agudas se encontraban en un rango de edad ≥ 50 años de edad. Esto lo asociamos a cambios auditivos relacionados con la edad, que se denomina presbiacusia. Hacer el diferencial

entre cambios auditivos por SVKH vs. presbiacusia en el grupo de ≥ 50 años de edad es muy difícil. La presbiacusia es la causa más común de problemas auditivos en los adultos mayores. Se estima que afecta de un 30 hasta un 65% a las personas mayores de 65 años.¹¹

Los melanocitos en la cóclea se encuentran en la estría vascular, células ciliadas, vestíbulo y saco endolinfático. A pesar de que la función de la melanina y los melanocitos en el oído interno no está bien elucidada, se ha reportado que la melanina tiene propiedades semi conductoras que responde a los estímulos fónicos, acústicos y eléctricos y tienen la habilidad de convertir energía en rotaciones moleculares y vibraciones y viceversa.

También actúa como un amortiguador del calcio y depósito de metales que controlan la actividad metabólica de diversas enzimas. Los melanocitos son necesarios para el mantenimiento de la función normal de la estría y el desarrollo de los potenciales endococleares y conservar los gradientes de iones y fluidos entre la endolinfa y perilinfa y esto es crítico para la sobrevivencia de las células. Se cree que las células que contienen melanina protegen a la cóclea de diversos estímulos de estrés tales como trauma mecánico y fármacos ototóxico. Por lo tanto, niveles reducidos de melanina o células pigmentadas puede resultar en anomalías audiológicas.

Las células que contienen melanina se concentran en la región basal más que en la región apical, por lo tanto esta región se considera más vulnerable en el SVKH. Por la tonotopía de la cóclea la región basal se encarga de transmitir los sonidos agudos. Por lo tanto esperaríamos encontrar mayor daño en estas frecuencias.

En la evaluación de las células ciliadas externas los resultados para las emisiones otoacústicas un 56% (n=5) presentó función normal. Un 22% (n=2) presentó respuestas negativas para ambos oídos, el 11% (n=1) presentó emisiones otoacústicas presentes

unilaterales izquierdas y negativas para el lado derecho y 11% (n=1) presentó negativas bilateral para altas frecuencias.

Las edades respectivas de estos dos pacientes fueron 74 y 55 años de edad. Sus audiometrías mostraron hipoacusia neurosensorial leve e hipoacusia neurosensorial moderada. Las fases de la enfermedad fueron crónica para el paciente de la hipoacusia moderada y recurrente para el de la leve. Según los niveles de su audición esperaríamos encontrar presentes las emisiones otoacústicas, esto sugiere una probable asociación a daño de las células ciliadas externas en el SVKH.

Algunos autores definen como la hipoacusia de origen retrococlear⁸, sin embargo en nuestro estudio los resultados de los PEATC fueron normales en cuanto a las latencias de todas las ondas así como las interlatencias de las ondas I-III, III-V y I-V.

En la valoración de la función macular en los pacientes con SVKH presentaron mayor alteración en el utrículo en comparación con el sáculo. Para la función del sáculo las respuestas a los CVEMPS las latencias de P₁ fueron normales en un 89% y de N₁ en un 67% para lado izquierdo y para el lado derecho P₁ normal en 89% y N₁ normal en 67%. Para la función del utrículo las respuestas a los OVEMPS las latencias de P₁ fueron normales en un 22% y N₁ 22% para el lado izquierdo y para el lado derecho P₁ fueron normales en un 44% y N₁ 33% lado derecho.

Conclusiones

El SVKH puede presentar alteraciones auditivas y vestibulares en cualquier etapa. Si bien están mejor descritas en la etapa uveítica, pueden ocurrir de igual manera en otras fases o ser secuelas del primer episodio. La afección auditiva que encontramos en nuestro pacientes fue de origen coclear y no retro coclear como algunos autores describen.

En nuestro estudio también encontramos hallazgos en la evaluación vestibular. Esto abre camino para una nueva línea de investigación en pacientes con SVKH en cualquier etapa para poder comparar las diferentes fases de la enfermedad con los signos o síntomas auditivos y vestibulares y en un futuro poder agregar nuevos criterios diagnósticos en las manifestaciones extra oculares de la enfermedad.

Bibliografía

1. Akram S, Ahmad K. Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *J Coll Physicians Surg Pakistan*. 2014;24(9):692-694. doi:10.1016/j.autrev.2013.01.004.
2. Dahbour SS. MRI documented acute myelitis in a patient with Vogt-Koyanagi-Harada syndrome: First report. *Clin Neurol Neurosurg*. 2009;111(2):200-202. doi:10.1016/j.clineuro.2008.09.006.
3. Ruiz-Allec LD, Peñaloza-López YR, Ocaña-Plante N del R, Valdivia-Muñoz MB, Martínez-Castro F. Hallazgos vestibulares en pacientes con síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada. *Acta Otorrinolaringológica Española*. 2009;60(5):305-310. doi:10.1016/j.otorri.2009.05.004.
4. Arturo R, Fernando G, Mario G, Luis R, Germán V. Enfermedad de Vogt-Koyanagi-Harada : Reporte de un caso. *Rev Mex Neurociencias*. 2012;13(5):275-280.
5. Oku H, Ishikawa S. Vestibulo-ocular reflex abnormality in Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Br J Ophtalmol*. 1994;(78):912-916.
6. Sakata VM, Da Silva FT, Hirata CE, De Carvalho JF, Yamamoto JH. Diagnosis and classification of Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Autoimmun Rev*. 2014;13(4-5):550-555. doi:10.1016/j.autrev.2014.01.023.
7. Ondrey FG, Moldestad E, Mastroianni MA, et al. Sensorineural hearing loss in Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Laryngoscope*. 2006;116(10):1873-1876. doi:10.1097/01.mlg.0000234946.31603.fe.
8. Sil A, Chatrath P, Gatland DJ. Deafness in Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *J Laryngol Otol*. 2006;120(05):416-418. doi:10.1017/S0022215106000405.

9. Morita S, Nakamaru Y, Obara N, Masuya M, Fukuda S. Characteristics and prognosis of hearing loss associated with Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Audiol Neurootol*. 2014;19(1):49-56. doi:10.1159/000356386.
10. Silpa-archa S, Silpa-archa N, Preble JM, Foster CS. Vogt-Koyanagi-Harada syndrome: Perspectives for immunogenetics, multimodal imaging, and therapeutic options. *Autoimmun Rev*. 2016;1. Silpa - archa S, Silpa - archa N, Preble JM, Foster. doi:10.1016/j.autrev.2016.04.001.
11. Helzner EP, Cauley JA, Pratt SR, Wisniewski SR, Zmuda JM, Talbott EO, de Rekeneire N, Harris TB, Rubin SM, Simonsick EM, Tylavsky FA, Newman AB: Race and sex differences in age-related hearing loss: the Health, Aging and Body Composition Study. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:2119-2127.

Anexos

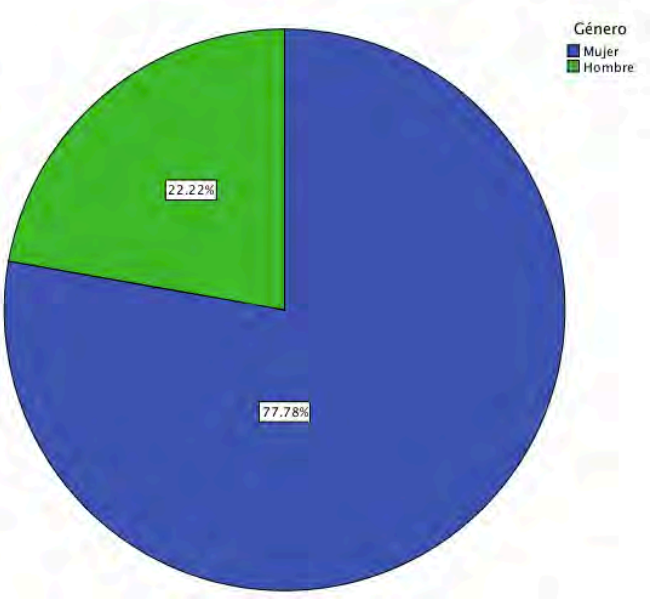


Figura 1

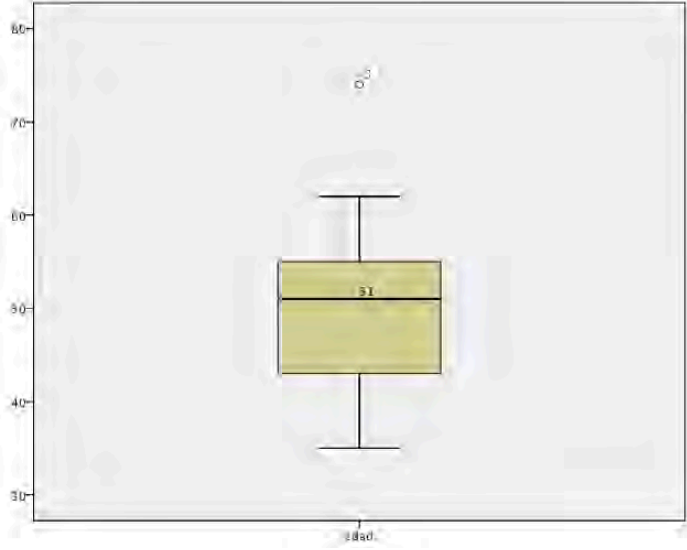


Figura 2

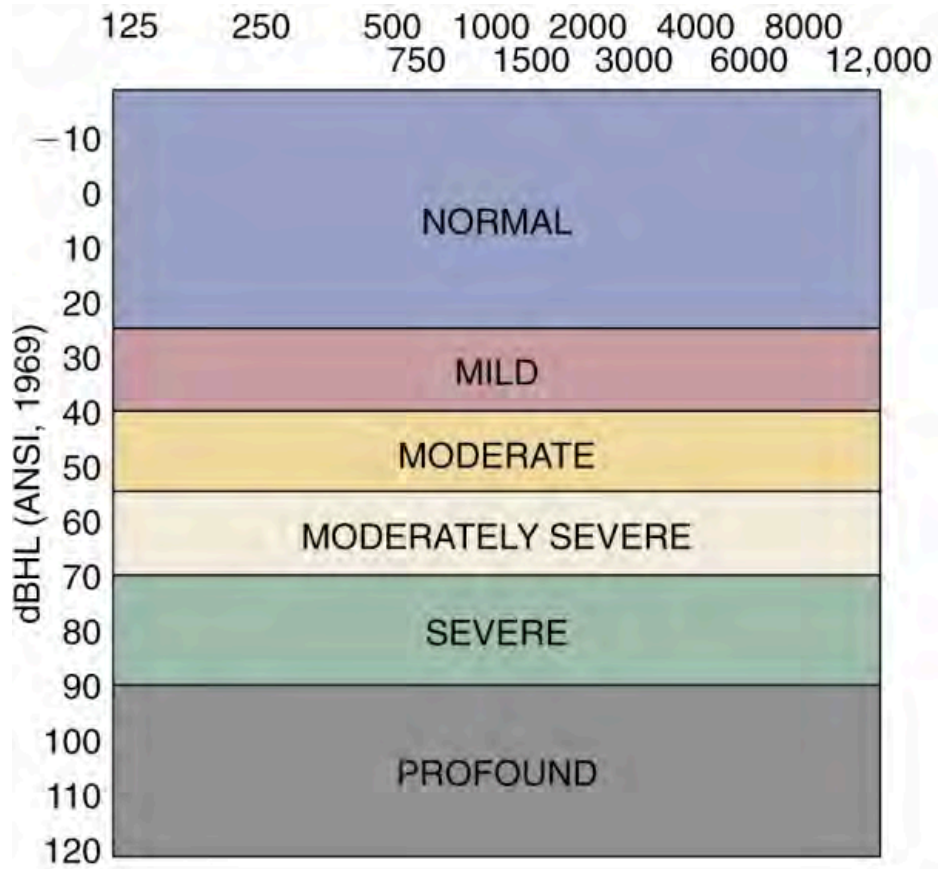


Figura 3 Rangos de audición establecidos por la ANSI.

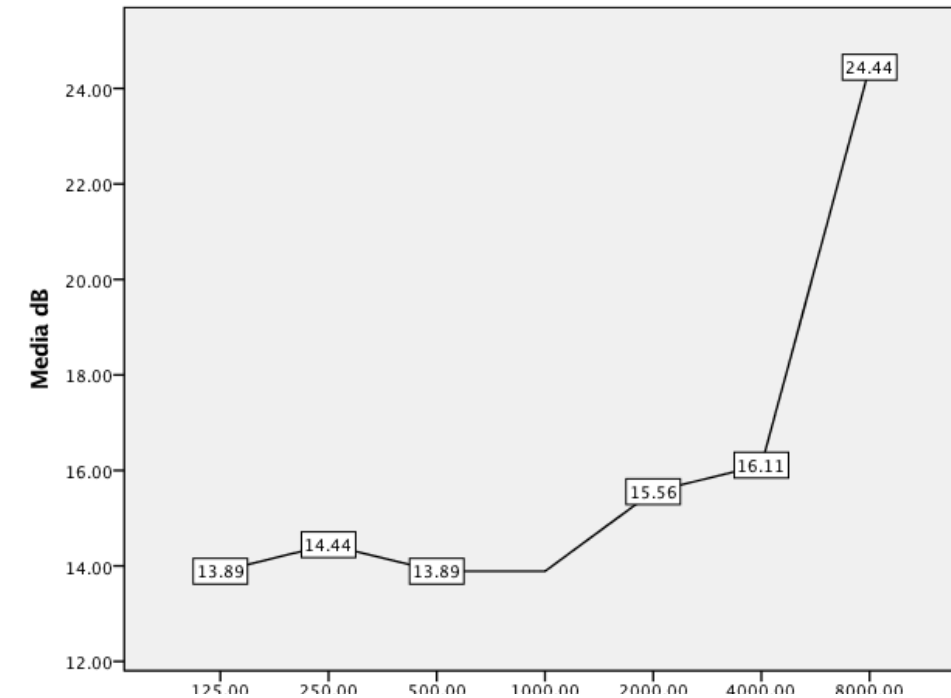
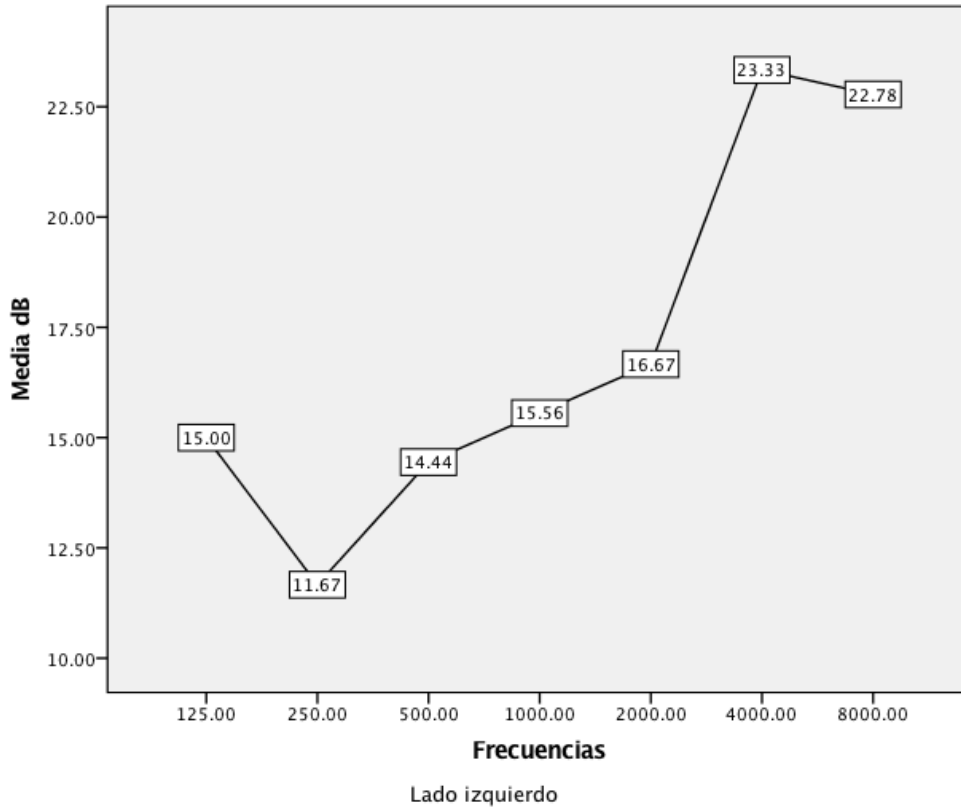
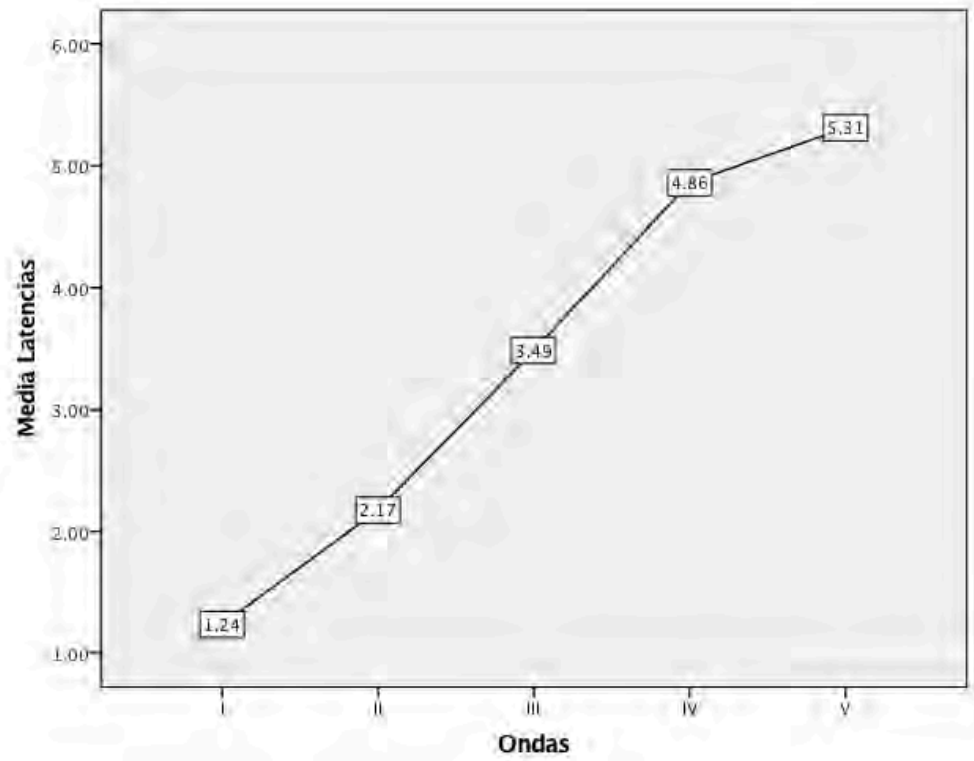


Figura 4 promedio del umbral conducción aérea en la audiometría

Lado derecho



Potenciales Evocados Auditivos de Tallo lado izquierdo

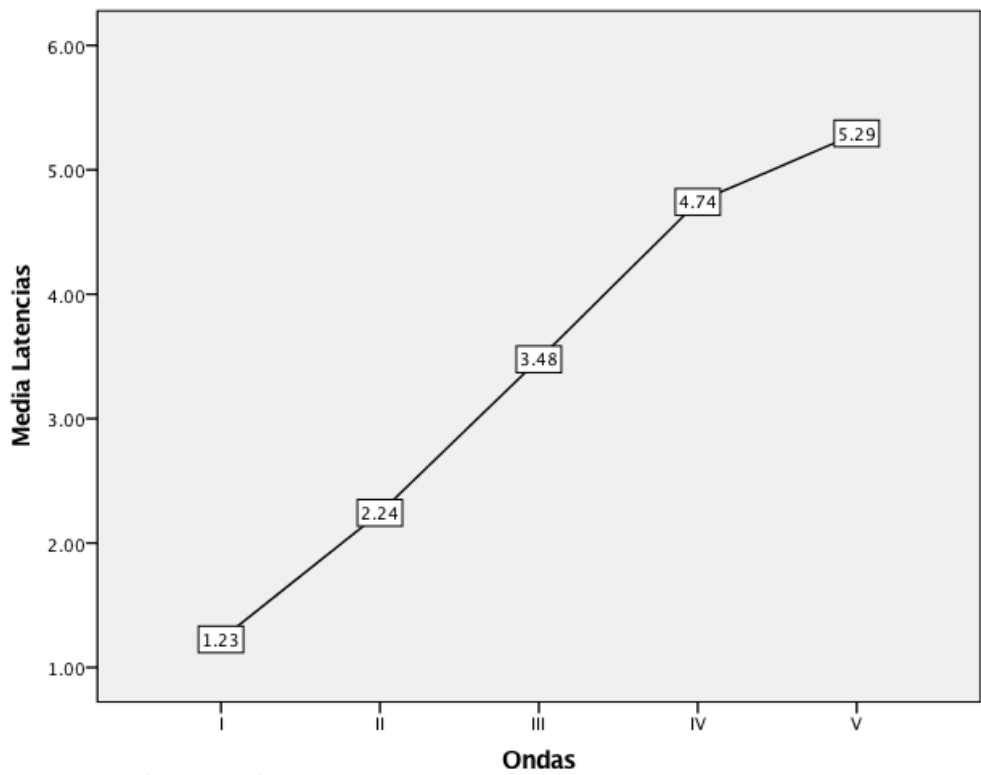
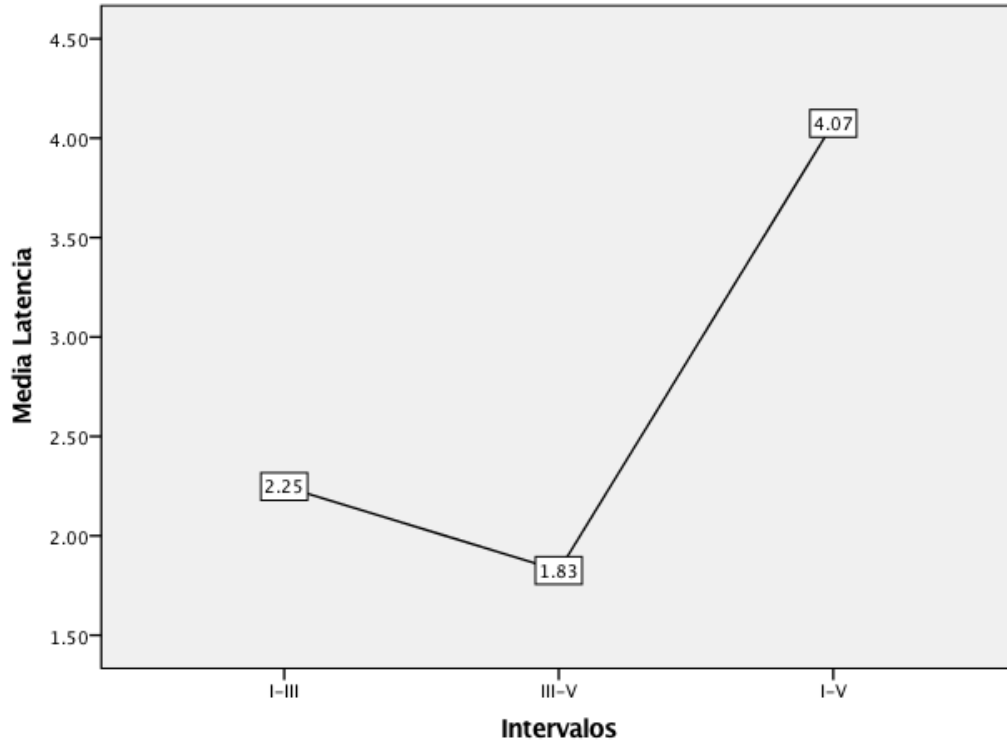


Figura 5 PEATC latencia de las ondas



Potenciales Evocados Auditivos de Tallo lado izquierdo

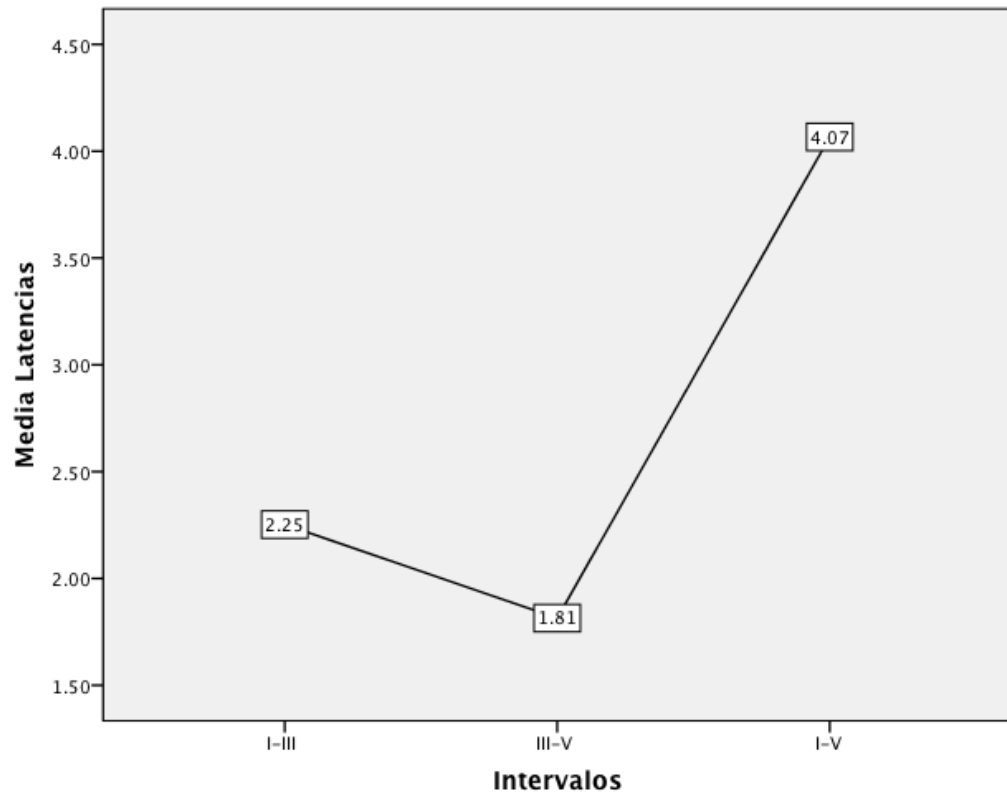
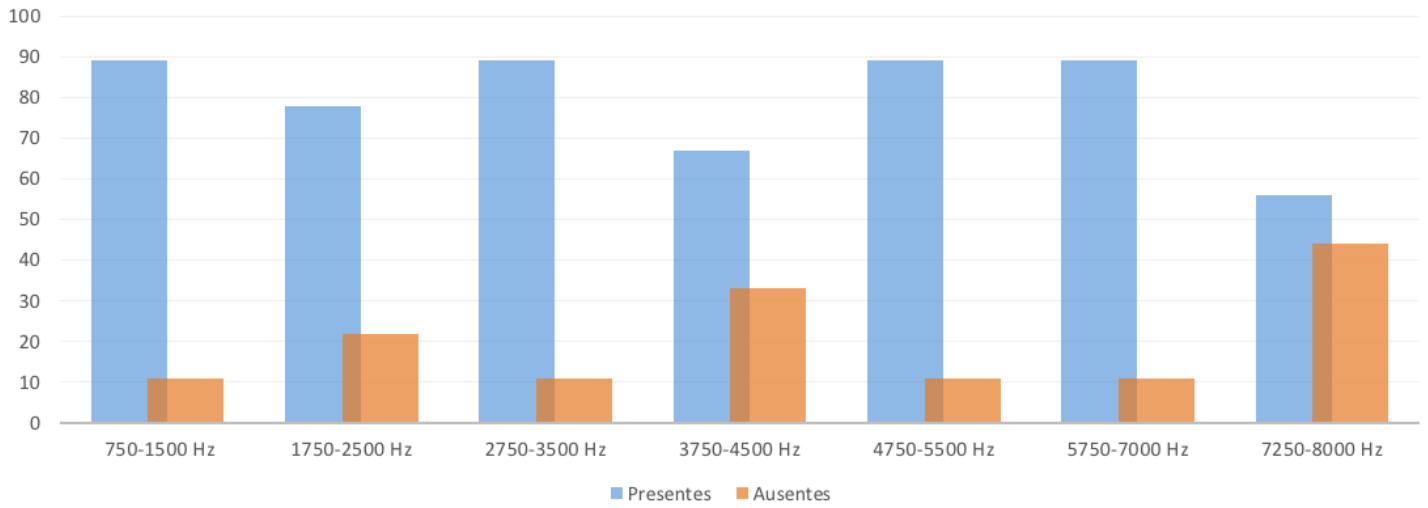


Figura 6 PEATC intervalos de onda

Emisiones Otoacústicas lado izquierdo



Emisiones Otoacústicas lado derecho

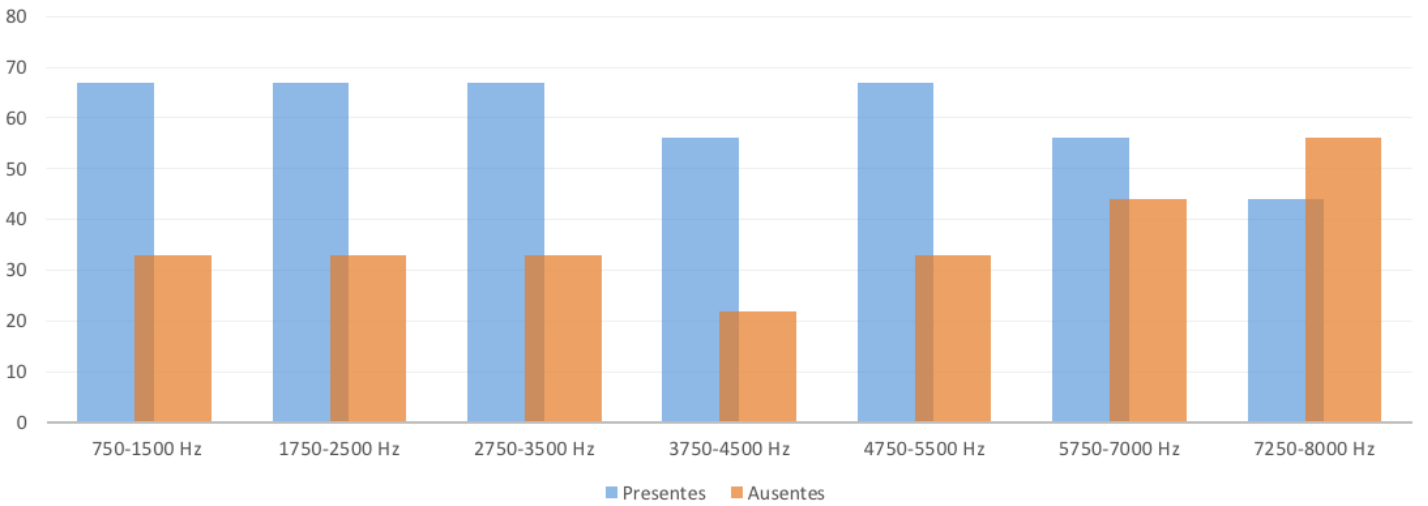


Figura 7 Emisiones Otoacústicas de producto de distorsión