

CUERPO EDITORIAL

DIRECTORA

- Dr. Esteban Sanchez Gaitan, Hospital San Vicente de Paúl, Heredia, Costa Rica.

CONSEJO EDITORIAL

- Dr. Cesar Vallejos Pasache, Hospital III Iquitos, Loreto, Perú.
- Dra. Anais López, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Lima, Perú.
- Dra. Ingrid Ballesteros Ordoñez, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.
- Dra. Mariela Burga, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Lima, Perú.
- Dra. Patricia Santos Carlin, Ministerio de Salud (MINSA), Lima, Perú.
- Dr. Raydel Pérez Castillo, Centro Provincial de Medicina Deportiva Las Tunas, Cuba.

COMITÉ CIENTÍFICO

- Dr. Zulema Berrios Fuentes, Ministerio de Salud (MINSA), Lima, Perú.
- Dr. Gerardo Francisco Javier Rivera Silva, Universidad de Monterrey, Nuevo León, México.
- Dr. Gilberto Malpartida Toribio, Hospital de la Solidaridad, Lima, Perú.
- Dra. Marcela Fernández Brenes, Caja costarricense del Seguro Social, Limón, Costa Rica
- Dr. Hans Reyes Garay, Eastern Maine Medical Center, Maine, United States.
- Dr. Steven Acevedo Naranjo, Saint- Luc Hospital, Quebec, Canadá.
- Dr. Luis Osvaldo Farington Reyes, Hospital regional universitario Jose Maria Cabral y Baez, Republica Dominicana.
- Dra. Caridad Maria Tamayo Reus, Hospital Pediátrico Sur Antonio María Béguez César de Santiago de Cuba, Cuba.
- Dr. Luis Malpartida Toribio, Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión, Callao, Perú.
- Dra. Allison Viviana Segura Cotrino, Médico Jurídico en Prestadora de Salud, Colombia.
- Mg. Luis Eduardo Traviezo Valles, Universidad Centroccidental "Lisandro Alvarado" (UCLA), Barquisimeto, Venezuela.
- Dr. Pablo Paúl Ulloa Ochoa, Instituto Oncológico Nacional "Dr. Juan Tanca Marengo", Guayaquil, Ecuador.

EQUÍPO TÉCNICO

- Msc. Meylin Yamile Fernández Reyes, Universidad de Valencia, España.
- Lic. Margarita Ampudia Matos, Hospital de Emergencias Grau, Lima, Perú.
- Ing. Jorge Malpartida Toribio, Telefónica del Perú, Lima, Perú.
- Srta. Maricelo Ampudia Gutiérrez, George Mason University, Virginia, Estados Unidos.

EDITORIAL ESCULAPIO

50 metros norte de UCIMED,
Sabana Sur, San José-Costa Rica
Teléfono: 8668002
E-mail: revistamedicasinergia@gmail.com



ENTIDAD EDITORA

SOMEA

SOCIEDAD DE MEDICOS DE AMERICA

Frente de la parada de buses Guácimo, Limón, Costa Rica
Teléfono: 8668002
Societaddemedicosdeamerica@hotmail.com
<https://somea.businesscatalyst.com/informacion.html>



Enfermedad de Vogt-Koyanagi-Harada

Vogt-Koyanagi-Harada disease



¹**Dr. Carlos Andrés Pabón Páramo**

Costa Rican Center of Medical Research, San José, Costa Rica

<https://orcid.org/0000-0002-8022-6936>

²**Bach. Adriana María Noboa Jiménez**

Hospital Calderón Guardia, San José, Costa Rica

<https://orcid.org/0000-0001-7309-1474>

³**Dr. Jhossting Moises Orias Durán**

Área de Salud Goicoechea 1, San José, Costa Rica

<https://orcid.org/0000-0003-3199-3431>

RECIBIDO

19/11/2019

CORREGIDO

3/12/2019

ACEPTADO

9/12/2019

RESUMEN

El Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, hace referencia a una enfermedad idiopática, multisistémica y de origen autoinmune, la cual compromete órganos ricos en melanocitos, principalmente ojos, generando cuadros recurrentes de uveítis asociados a síntomas auditivos, neurológicos y cutáneos. Este trastorno envuelve inmunidad innata, humoral y celular, con objetivos antigénicos de la familia tirosinasa y gp100 en personas con predisposición genética a la intolerancia de melanocitos mediante expresión de HLA específicos. La mayoría de los pacientes portadores del Síndrome debutan con un episodio similar a un cuadro viral, el cual posteriormente asocia síntomas uveíticos, los cuales de no ser tratados a tiempo propician la recurrencia y cronicidad de la enfermedad que puede culminar en ceguera y discapacidad auditiva, debido a esto, los profesionales deben realizar un diagnóstico temprano acertado. En la actualidad, el manejo se basa en la instauración temprana de una triple terapia con corticosteroides sistémicos, inmunosupresores no esteroideos y modificadores de respuesta biológica; estos últimos en estudio con el fin de proporcionar nuevas opciones terapéuticas complementarias.

PALABRAS CLAVE: síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada; uveomeningoencefalitis; síndrome uveomeningoencefálico; uveítis; meningitis aséptica

¹ Médico general, graduado de la Universidad de Costa Rica (UCR).
cod. [MED15840](#).
drpabonparamo@gmail.com

² Bachiller de Ciencias Médicas, interna universitaria de la Universidad de Costa Rica (UCR).
adri_noboai@hotmail.com

³ Médico general, graduado de la Universidad de Costa Rica (UCR). cod. [MED15923](#).
jhossting.orias@gmail.com



ABSTRACT

Vogt-Koyanagi-Harada Syndrome refers to an idiopathic, multisystemic and autoimmune disease, which compromises organs rich in melanocytes, mainly eyes, generating recurrent cases of uveitis associated with auditory, neurological and skin symptoms. This disorder involves innate, humoral and cellular immunity, with antigenic targets of the tyrosinase family and gp100 in people with a genetic predisposition to melanocyte intolerance through specific HLA expression. Most patients with the syndrome debut with an episode similar to a viral condition, which subsequently associates uveitic symptoms, which, if not treated in time, lead to recurrence and chronicity of the disease that can lead to blindness and hearing impairment, because of this, professionals must make a successful early diagnosis. Currently, the management of this disease is based on the early establishment of a triple therapy with systemic corticosteroids, non-steroidal immunosuppressants and biological response modifiers; these last ones are being studied in order to provide new complementary therapeutic options.

KEYWORDS: Vogt-Koyanagi-Harada syndrome; uveomeningoencephalitis; uveomeningoencephalitic syndrome; uveitis; aseptic meningitis

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH), originalmente conocida como síndrome uveomeningoencefalopático (1), fue descrita por primera vez en el año 1932 y pertenece al grupo de enfermedades raras debido a su baja incidencia. Afecta a entre 1% y 9% de las personas diagnosticadas con uveítis, con una prevalencia variable en diferentes partes del mundo (2).

Corresponde a un trastorno idiopático multisistémico de origen autoinmune granulomatoso, que afecta tejidos ricos en melanocitos, como ojos, oído interno, meninges, piel y cabello, causando una reacción inflamatoria (1,3,4). Comprende una panuveítis granulomatosa crónica bilateral, que cursa con múltiples desprendimientos serosos o exudativos de retina, edema del disco y vitritis (3-6). Además, asocia manifestaciones

sistémicas como tinnitus, pérdida de audición, vértigo, meningismos, poliosis y vitiligo, las cuales pueden estar todas presentes o no (5,6).

El síndrome se desarrolla en un continuo cronológico de 4 fases clásicas: prodrómica, uveítis aguda, convaleciente y recurrente crónica; la primera con síntomas inespecíficos similares a una infección viral que posteriormente desencadena en síntomas uveíticos propios de la enfermedad los cuales pueden generar daños irreversibles a largo plazo (7).

Debido a su presentación inicial, el diagnóstico temprano es difícil y puede pasarse por alto, sugiriendo un reto para el profesional de la salud, ya que se ha demostrado que con el diagnóstico y tratamiento adecuado de forma temprana, se puede modificar sustancialmente el resultado de los trastornos inflamatorios oculares (8).

Es el objetivo de este artículo es brindar brevemente una recopilación de la información disponible y más actualizada sobre el Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, haciendo énfasis en la clínica y los criterios diagnósticos vigentes en la actualidad, con el fin de realizar un diagnóstico temprano que permita la prevención de los síntomas crónicos e incluso la remisión de la enfermedad, mediante el tratamiento oportuno y adecuado.

MÉTODO

Para la elaboración de este artículo, se utilizó la base de datos de PubMed para buscar bibliografía no mayor a 5 años de antigüedad (desde el año 2014 y hasta septiembre del año 2019). Se utilizaron términos “síndrome”, “Vogt-Koyanagi-Harada” y “uveítis”, combinados con “historia”, “clínica”, “diagnóstico” y “tratamiento”. La búsqueda se enfocó en la información más actualizada y en los artículos que presentaran mayor relevancia con el contenido a exponer en este artículo.

HISTORIA

Existen casos reportados de poliosis asociada a neuralgias y pérdida de audición desde el siglo 12, sin embargo, no fue sino hasta el año 1906 en Suiza que se describió por primera vez un caso de esta enfermedad (9), cuando Alfred Vogt, residente de oftalmología, presentó el caso de un paciente joven de raza negra con blanqueamiento prematuro de las pestañas y aparición súbita de iridociclitis bilateral (1,6,9). Posteriormente, Einosuke Harada (en

1926) y Yoshiko Koyanagi (en 1929) publican una serie de casos de pacientes japoneses en los que se define de forma más precisa la enfermedad (2). Finalmente, en 1932 se sugiere que todos estos casos representan una misma entidad denominada Enfermedad de Vogt-Koyanagi-Harada (1).

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de la enfermedad de VKH es variable en el mundo (2); y afecta comúnmente razas pigmentadas (asiáticos, hispanos, nativos americanos, medio orientales) y personas con cierta predisposición genética (10, 11).

La mayor incidencia se encuentra en Japón y China, donde corresponde a entre 6.8% y 9.2% de todas las consultas por uveítis, en comparación con Estados Unidos donde es entre 1% y 4% (2). Se calcula una incidencia en Estados Unidos de 1.5 a 6 por cada millón de pacientes y en Japón se diagnostican alrededor de 800 nuevos casos al año (1).

Existen países en Latinoamérica con incidencia significativa como es el caso de Brasil (2) y México (6) donde corresponde al 6% y 2.4% respectivamente. Por el contrario, en Colombia se ha determinado una baja prevalencia 1.2%, a pesar de ser frecuente en población hispana de Estados Unidos (6).

El grupo etario más afectado se encuentran entre los 20 y 50 años de edad, sin embargo, puede presentarse también en niños (10) y adultos mayores (1). Pacientes mayores de 60 años tiene una menor prevalencia comparado con jóvenes (6). Así mismo ocurre con mayor frecuencia en mujeres, con una relación

mujer:hombre de 2:1 (12). Las mujeres corresponden a 55-78% de casos de VKH en Estados Unidos y 36% en Japón, por lo que se ha determinado que la predilección de género también presenta variabilidad global (1).

El déficit visual asociado de los afectados puede variar entre ceguera legal en aproximadamente 25%, baja visión 25% y agudeza visual mayor a 20/50 en el 50% (13).

ETIOLOGÍA

La etiología exacta de la enfermedad VKH aun se desconoce (1). Estudios inmunológicos e histopatogénicos concuerdan que es el resultado de una condición autoinmune de intolerancia ante melanocitos, lo cual provoca inflamación mediada principalmente por células T CD4+ (6).

Se han determinado mecanismos genéticos y virales asociados a este proceso. La presencia de genoma viral de Epstein-Barr en PCR de humor vítreo (1), así como reacciones cruzadas entre la péptido tirosinasa humana y péptidos de Citomegalovirus, se han descrito en pacientes con VKH, sin existir aún una teoría unificadora (6). Por otra parte, patrones de susceptibilidad genética han sido fuertemente asociados con la expresión de Antígenos Leucocitarios Humanos (HLA) específicos, que incluyen HLA-DR y HLA-DQ (6, 12).

Se determinó mediante un estudio en pacientes japoneses con VKH, la presencia de HLA-DQ4 y HLA-DQA1*0301 en un 83% y 100% de los casos respectivamente, mientras que HLA-DQB1*0604 no fue detectado en ninguno y por lo tanto se cree que ofrece

cierta protección contra la enfermedad (12). El alelo con mayor responsabilidad de causar susceptibilidad genética para el desarrollo de VKH, corresponde al HLA-DRB1*0405, el cual ha sido identificado ampliamente en poblaciones de Japón, Brasil, México (11), Corea, Vietnam y Arabia Saudí (6).

PATOGENESIS

La respuesta autoinmune contra los melanocitos envuelve inmunidad innata, humoral y celular; linfocitos CD4+ y CD8+, así como TH17 y células T reguladoras (12).

Las células T CD4+ activadas, principales mediadoras, inician el proceso inflamatorio mediante la generación de citoquinas IL 17 e IL 23 en los pacientes con tolerancia alterada y desregulación inflamatoria (6). Los objetivos antigénicos de estas células son proteínas de la familia tirosinasa y gp100 presentes en melanocitos, contra los cuales se dirigen específicamente causando su destrucción y generando una reacción inflamatoria aberrante, principalmente en estructuras visuales, vestíbulo cocleares y en piel (4, 14).

Debido a la sustitución de melanocitos por células inflamatorias en el tejido, se generan las manifestaciones clínicas de la enfermedad; episodios de uveítis secundarios a la infiltración y engrosamiento coroidal por linfocitos T y B, parches de vitiligo en zonas de pérdida de melanocitos en piel, entre otros (6).

Las células T CD4+, también pueden ser activadas por un agente infeccioso, facilitado por la presencia de los HLA susceptibles, al desenmascarar

autoepítomos crípticos en la superficie de proteínas específicas de los melanocitos debido a mimetismo molecular (11,14). Se acepta generalmente que el antígeno peptídico de la tripsina es el objetivo de la autoinmunidad de los linfocitos T (6).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Como se mencionó previamente, VKH es una enfermedad granulomatosa multisistémica que afecta órganos con alta concentración de melanocitos, incluyendo ojos, sistema nervioso central, oído interno y piel. Las manifestaciones neurológicas típicas incluyen meningitis aséptica y cefalea, mientras que síntomas focales como paresia de pares craneales, hemiparesias y neuritis óptica son poco comunes (14).

Usualmente, la enfermedad de VKH inicia con una fase de pródromo que incluye síntomas neuroauditivos, para progresar posteriormente a una fase de uveítis aguda y manifestaciones crónicas (5); sin embargo, no es inusual que se presente de forma inicial como una enfermedad ocular aislada sin síntomas neuroauditivos (5).

El comité internacional de expertos en VKH, convocado por la Sociedad Americana de Uveítis, publicó en 2001 la descripción del curso clínico de la enfermedad, el cual se divide en 4 fases cronológicas clásicas: prodrómica, uveítis aguda, convaleciente y recurrente crónica (7), las cuales se describen a continuación.

FASE PRODRÓMICA

La primera fase de la enfermedad, tiene una duración de pocos días (1) hasta una

semana (11) y abarcan de 3 a 15 días antes de la fase de uveítis aguda (9). Se caracteriza por ser un cuadro similar a una infección viral (1,7,9). En esta fase predominan las manifestaciones neurológicas y auditivas (4). Puede presentar fiebre, cefalea, náusea, vértigo, dolor orbital, coriza, tinnitus, meningismos, hiperestesia del cuero cabelludo, y rara vez signos neurológicos focales como confusión, afasia y hemiparesia (1,7).

El meningismo es el signo clínico extraocular más común, presentándose entre 49% y 67% de los pacientes con VKH (7). La pleocitosis en el líquido cefalorraquídeo (LCR) es un signo mayor (11), se encuentra presente en 80% de los casos (7,9), apareciendo desde la primera semana de establecimiento de la enfermedad (9) y puede persistir hasta por 8 semanas. Otros cambios en el LCR incluyen macrófagos cargados de melanina específicos de VHK, aumento de proteínas y de la presión de apertura (7).

La pérdida auditiva neurosensorial subjetiva se presenta en aproximadamente 40% de los pacientes, el tinnitus en 38%, vértigo y mareo en el 25%. Sin embargo, la pérdida auditiva detectada por audiometría es cercana al 90%. También se reportan casos de sordera súbita y bilateral. Debido a esto, la audiometría se recomienda tanto para la evaluación como para el control de la enfermedad (6,7).

FASE UVEÍTICA AGUDA

Se considera la fase distintiva de la enfermedad de VKH (7). Ocurre en los siguientes 3 a 5 días y puede prolongarse por varias semanas y hasta meses (1,7). Se caracteriza por pérdida

visual aguda bilateral debido a una coroiditis difusa. Las características de esta coroiditis son desprendimientos exudativos de la retina neurosensorial secundarios a la inflamación (1). Puede observarse también edema e hiperemia del disco óptico y células en el vítreo (7). La inflamación puede extenderse al segmento anterior en diferentes grados y presentar iridociclitis aguda bilateral con precipitados queráticos en grasa de carnero, nódulos en iris y cámara anterior poco profunda debido al edema del cuerpo ciliar y la inflamación y colección de fluido supracoroidal, el cual es de origen peripapilar y puede ser observado mediante un OCT. Estas características pueden generar un aumento de presión intraocular y causar glaucoma agudo ángulo cerrado (1,7). Manifestaciones meníngeas y auditivas pueden verse también en esta fase (1).

FASE CONVALECIENTE

La tercera fase tiene una duración de varios meses a años y se caracteriza por presentar despigmentación asintomática de la piel y cabello, desarrollando posteriormente alopecia, poliosis, vitiligo y despigmentación coroidea conocida como signo de “brillo o resplandor de la puesta del sol” o en inglés “Sunset Glow Fundus” (11), el cual corresponde a una apariencia rojo anaranjada brillante al fondo de ojo que aparece tras 2 a 3 meses de instaurada la uveítis (6, 7). Su presencia en pacientes con uveítis tiene un valor predictivo positivo de 94.5 y predictivo negativo de 89.2 para el diagnóstico de VKH (6).

El signo de Sugiura también se ha descrito en poblaciones japonesas, el cual corresponde a una despigmentación perilimbal que puede aparecer en el

primer mes tras la instauración de la uveítis (1).

Es posible observar, especialmente en pacientes hispanos, lesiones focales pequeñas, redondeadas e hiperpigmentadas llamadas nódulos de Dalen-Fuchs que corresponden a agregados linfocitarios y macrofágicos cargados de pigmento que aparecen hacia el polo posterior entre la membrana de Bruch y el epitelio pigmentario de la retina (EPR) (7).

Las manifestaciones cutáneas de esta fase son más comunes en asiáticos. El vitiligo tiene una distribución simétrica y predilección la región facial, palpebral, tronco y sacro (7).

FASE CRÓNICA RECURRENTE

Aproximadamente dos tercios de los pacientes desarrollan esta fase de la enfermedad (9), en la cual ocurren episodios recurrentes de exacerbaciones de uveítis granulomatosa anterior que es usualmente resistente a terapia con esteroides sistémicos (6,9). El compromiso de cámara posterior suele ser clínicamente indetectable (1), sin embargo, se ha documentado que la agresión a melanocitos coroidales persiste (1).

Esta fase se desarrolla de 6 a 9 meses posterior al inicio de los síntomas (6) y está caracterizada por complicaciones como: proliferación del EPR, fibrosis subretinal, membranas neovasculares subretinianas, catarata subcapsular posterior, sinequia posterior, glaucoma de ángulo abierto y menos frecuente de ángulo cerrado, queratopatía en banda, neovascularización de nervio óptico, anastomosis arteriovenosas, neovascularización coroidea, entre otras (1,6,7,9). Las más frecuentes

corresponden a cataratas y glaucoma, seguidas de la neovascularización y fibrosis subretinal (7).

La enfermedad en fase crónica recurrente parece afectar más rápido a los pacientes hispanos, aproximadamente en 6.5 meses, comparado con los no hispanos (6.5 años) (6).

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

Cualquier retraso en el diagnóstico correcto inicial de la enfermedad y su tratamiento puede resultar en mayor riesgo de cronicidad, complicaciones y discapacidad visual (5).

El diagnóstico está basado en la presentación clínica y en la exclusión de otras entidades (2,15); no existen pruebas serológicas o cambios histológicos específicos (15). Además, las manifestaciones oculares de VKH pueden ser compartidas con otras formas de uveítis como: oftalmopatía simpática, escleritis posterior, linfoma intraocular, entre otras (6).

Se han propuesto criterios para aclarar el enfoque diagnóstico de VKH. Los primeros fueron sugeridos en el año 1978 por Sugiura, y requerían una inflamación ocular bilateral con manifestaciones posteriores asociado a hallazgos típicos en la angiografía con fluoresceína y pleocitosis en el LCR. Sin embargo, a pesar de representar un gran avance en la definición, no eran lo suficientemente sensibles y tenían la desventaja de que al requerir angiografía y muestras de LCR no eran muy accesibles en todos los países (5).

Dos años después, la Sociedad Americana de Uveítis (SAU) redefine los

criterios de Sugiura y son publicados, pero es hasta el año 1999 cuando se lleva a cabo el primer consenso internacional de enfermedad de VKH, en el cual participaron expertos internacionales en uveítis y se describen los criterios revisados para el diagnóstico de la enfermedad de VKH (**TABLA 1**), los cuales se encuentran vigentes en la actualidad (5,6).

Estos nuevos criterios tienen el objetivo de aumentar la especificidad y sensibilidad. Se describió con más detalle las manifestaciones oculares y, los hallazgos por imagen de ultrasonido y angiografía con fluoresceína se adoptan como pruebas auxiliares útiles para diagnóstico. Además, se clasifica los pacientes en tres grupos en función de la presencia de manifestaciones oculares y extraoculares: Completo, Incompleto y Probable (5).

Algunas limitaciones descritas de estos criterios, y que indican que deben ser nuevamente revisados y actualizados son:

1. La no clara diferenciación entre la instauración inicial y la enfermedad crónica
2. La división en los tres grupos, que tiene poca relevancia clínica
3. No considera métodos de alta sensibilidad como la angiografía con verde de indocianina, la tomografía de coherencia óptica de dominio espectral, y técnicas de OCT de alta penetrancia como la tomografía de coherencia óptica de imágenes profundas y el OCT de barrido, las cuales han demostrado contribuir de forma importante con el diagnóstico temprano y permitir el inicio rápido del tratamiento apropiado (5).

TABLA 1. Criterios diagnósticos revisados del síndrome de VKH

Vogt-Koyanagi-Harada Completo (1 a 5 deben estar presentes)

1. No hay historia de traumatismo ocular penetrante o cirugía que preceda a la aparición inicial de la uveítis.
2. Ninguna evidencia clínica o de laboratorio que sugiera otras entidades de enfermedad ocular.
3. La afectación ocular bilateral (dependiendo de la etapa de la enfermedad al momento en que el paciente es examinado):
 - a. Manifestaciones tempranas
 1. Coroiditis difusa (con o sin uveítis anterior, reacción inflamatoria vítrea, o hiperemia del disco óptico), caracterizada por:
 - a) Áreas focales de líquido subretiniano o
 - b) Desprendimientos de retina serosos bulosos.
 2. Si examen clínico es dudoso, ambos, a y b, deben estar presentes:
 - a) Angiografía fluoresceínica: Áreas focales de retraso del llenado coroideo, fugas puntiformes multifocales, acúmulo de fluoresceína en el fluido subretiniano y tinción del nervio óptico, y
 - b) Ecografía: engrosamiento difuso de la coroides, sin evidencia de escleritis posterior.
 - b. Manifestaciones tardías
 1. Historia sugestiva de hallazgos de 3a, con los siguientes signos 2 y 3, o múltiples signos 3:
 2. La despigmentación ocular:
 - a) Sunset glow fundus
 - b) Signo Sugiura
 3. Otros signos oculares:
 - a) Cicatrices numulares coroidoretinianas despigmentadas
 - b) Acúmulo o migración del epitelio pigmentario retiniano
 - c) Uveítis anterior recurrente o crónica.
 4. Hallazgos neurológicos auditivos:
 - a) Meningismo (malestar, dolor de cabeza, náuseas, dolor abdominal, rigidez de nuca y espalda)
 - b) Tinnitus
 - c) Pleocitosis en LCR
 5. Manifestaciones dermatológicas (que no precedan a la aparición de las manifestaciones neurológicas/oculares):
 - a) Alopecia
 - b) Poliosis
 - c) Vitiligo

Vogt-Koyanagi-Harada Incompleto

Los criterios 1 al 3 y 4 o 5 deben estar presentes.

Vogt-Koyanagi-Harada Probable

Enfermedad ocular aislada, los criterios 1 a 3 deben estar presentes.

Fuente: Betancourt R, Betancourt S, Soler G, Mantilla R, Castillo G. Enfermedad de Vogt-Koyanagi-Harada. Reporte de un caso y revisión de literatura. Rev Colomb Reumatol. 2019.

DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES

La gama de diagnósticos diferenciales de VKH es amplia. Los principales se

agrupan en el **TABLA 2**. Además, es importante tener en cuenta que la inflamación ocular asociada a

TABLA 2. Diagnósticos diferenciales del síndrome de VKH

Trauma ocular	Etiologías infecciosas	Malignidad	Enfermedades inflamatorias
Oftalmia simpática	<ul style="list-style-type: none"> • Infección bacteriana • Infección fúngica • Tuberculosis • Sífilis 	<ul style="list-style-type: none"> • Linfoma intraocular • Hiperplasia linfoidea de la úvea • Hiperplasia melanocítica difusa de la úvea • Gamopatías monoclonales • Leucemia o linfoma sistémico 	<ul style="list-style-type: none"> • Escleritis posterior bilateral • Sarcoidosis • Epiteliopatía placoide pigmentaria posterior multifocal aguda • Coroideopatía lúpica

Fuente: O'Keefe G, Rao N. Vogt-Koyanagi-Harada disease. Survey of Ophthalmology. 2017; 62(1): 1-25.

quimioterapia se puede presentar como uveítis anterior, intermedia, posterior y panuveítis, incluyendo enfermedad de VKH (16).

TRATAMIENTO

La oportuna y apropiada intervención terapéutica puede modificar substancialmente el resultado de la inflamación ocular. El inicio del tratamiento debe darse idealmente en una ventana terapéutica de 2 a 3 semanas a partir de la instauración de la enfermedad (8). Se basa en la combinación de 3 terapias: corticosteroides, terapia inmunosupresora y modificadores de respuesta biológica (7), las cuales se describen a continuación.

CORTICOSTEROIDES

El inicio temprano de corticosteroides sistémicos a dosis altas y sostenidas por 4 a 6 meses, seguidos de una disminución progresiva, está dirigido a suprimir la inflamación coroidea aguda. Se han descrito esquemas de metilprednisolona intravenosa por 3 a 5

días a dosis entre 200mg/día y 1g/día, seguidos de prednisolona oral 1mg/kg/día. Este régimen permite la resolución de la enfermedad con menos complicaciones que con dosis tardías y menores. Ha demostrado también eficacia para manifestaciones auditivas (7). Para la inflamación de cámara anterior, prednisolona tópica al 1% y agentes cicloplégicos, sin importar la fase de la enfermedad, reducen el dolor y la inflamación, lo que previene sinequias. Estos deben ser retirados conforme disminuye la inflamación. Existen inyecciones esteroidales transeptales, inyecciones intravítreas e implantes de esteroides de liberación sostenida cuya eficacia y seguridad no se han determinado con claridad.

TERAPIA INMUNOSUPRESORA

Numerosos estudios han mostrado que la monoterapia esteroidea es insuficiente, por lo tanto, para prevenir la evolución de la enfermedad y sus complicaciones, es necesaria la asociación de inmunosupresores no esteroidales. Su mayor beneficio se consigue al iniciarlos de forma concomitante con la terapia esteroidea, lo más temprano posible (8).

La asociación de esta terapia junto con esteroides sistémicos reduce significativamente las recurrencias de uveítis, complicaciones tardías y mejora el resultado visual. Entre los más recomendados se encuentran la ciclosporina A que ha sido la más ampliamente usada en esta enfermedad generando buenos resultados, el tacrolimus, micofenolato de mofetil, azatioprina y metotrexato. Se ha reportado efecto sinérgico de la triple terapia inmunosupresora, combinando prednisolona oral, azatioprina y ciclosporina en control de la inflamación con buenos resultados en casos severos y refractarios (7).

MODIFICADORES DE RESPUESTA BIOLÓGICA

Son terapias que vienen modernizando el tratamiento de la uveítis. Anticuerpos monoclonales bloqueantes de citosinas inflamatorias específicas, como el infliximab y adalimumab, que actúan contra el TNF-alfa y el rituximab anti CD20 se utilizan contra uveítis refractarias. El factor de crecimiento de endotelio vascular (VEGF) juega un papel importante en las complicaciones, debido a que promueve la proliferación y permeabilidad vascular. Debido a esto, la aplicación intravítrea de bevacizumab y ranibizumab, anticuerpos anti-VEGF, se considera hoy día como terapia adyuvante en ciertos casos, ya que previene la neovascularización coroidea y reduce el desprendimiento seroso de la retina (7).

PROGNOSIS

El seguimiento interdisciplinario es de vital importancia en la enfermedad. Se ha

determinado que la buena agudeza visual inicial resulta en una mejor agudeza visual final, la cual puede ser de 20/50 hasta 20/20. También se sabe que el inicio de tratamiento en la fase aguda lleva a mejores resultados que durante la fase crónica o recurrente. El apoyo en imágenes médicas como angiografía, autofluorescencia y OCT, juega un papel determinante en el control y la evaluación subclínica de la enfermedad, llevando en ocasiones a tratamientos más prolongados, pero resultando en una disminución en la aparición de fondo en puesta de sol y daño coroideo. Las cataratas y el glaucoma, complicaciones mas frecuentes, pueden ser manejadas mediante cirugía si la uveítis se encuentra controlada con medicamento; en estos casos el manejo perioperatorio de la uveítis es la clave del resultado (6). A pesar de no ser ampliamente estudiado, existe alguna evidencia de que la rehabilitación visual mediante el empleo de ayudas ópticas y no ópticas presenta beneficio al mejorar el desempeño de funciones de la vida cotidiana y la reinserción social (13).

CONCLUSIONES

Si bien la enfermedad de Vogt-Koyanagi-Harada no es una enfermedad usual, puede tener una incidencia tan alta como 9% en personas con diagnóstico de uveítis, por lo que debe considerarse como una posible causa en estos pacientes y en cualquier otro que se presente con un cuadro de déficit visual abrupto bilateral, sin historia de trauma ocular previo y que al examinarse presente coroiditis difusa.

A pesar de que se cuenta con los criterios diagnósticos revisados de 1999,

se debe ser consciente de las limitantes que estos presentan y apoyarse en las nuevas técnicas de imágenes médicas disponibles como la angiografía con verde de indocianina, la tomografía de coherencia óptica de dominio espectral, y técnicas de OCT de alta penetrancia, para llegar a un diagnóstico certero lo más rápido posible; ya que esto determinará la evolución y las complicaciones de la fase recurrente crónica, principalmente cataratas y glaucoma. Estudios recientes coinciden

en que el inicio temprano del tratamiento conformado por corticosteroides sistémicos a altas dosis asociados a inmunosupresores no esteroideos y modificadores de respuesta biológica tiene gran impacto en la evolución de la enfermedad, previniendo complicaciones oculares y auditivas e incluso llevando a la cura de la enfermedad. Se habla de una ventana terapéutica óptima de entre 2 a 3 semanas de realizarse el diagnóstico para iniciar el tratamiento y lograr los mejores resultados.

REFERENCIAS

1. Lavezzo MM, Sakata VM, Morita C, Rodriguez EEC, Abdallah SF, da Silva FTG, Hirata CE, Yamamoto JH. Vogt-Koyanagi-Harada disease: review of a rare autoimmune disease targeting antigens of melanocytes. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2016 03 24;11(1). <https://doi.org/10.1186/s13023-016-0412-4>
2. Guayacán CL, Galindo-Mendez B, de-la-Torre A. Vogt-Koyanagi-Harada Syndrome in a Group of Patients in Two Ophthalmology Referral Centers in Bogotá, Colombia. *Ocular Immunology and Inflammation*. 2017 09 14;26(7):1123-1127. <https://doi.org/10.1080/09273948.2017.1341536>
3. Chiquito Freile MC, Gutiérrez Mendoza JP. Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada: presentación de un caso clínico.. *Medicina*. 2015 Nov 18;19(1):45. <https://doi.org/10.23878/medicina.v19i1.644>
4. Zúñiga J, Rodas O, Morales I, Madrid B, Lagos L. Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada a propósito de un caso. *Archivos de Medicina*. 2016; 12(1): 1-4. <https://doi.org/10.3823/1277>
5. Hedayatfar A, Khochali S, Khairallah M, Takeuchi M, El Asrar AA, Herbort CP. "Revised diagnostic criteria" for Vogt-Koyanagi-Harada disease fail to improve disease management. *Journal of Current Ophthalmology*. 2019 03;31(1):1-7. <https://doi.org/10.1016/j.joco.2018.10.011>
6. O'Keefe GAD, Rao NA. Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Survey of Ophthalmology*. 2017 01;62(1):1-25. <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2016.05.002>
7. Betancourt R, Betancourt SA, Soler G, Mantilla RD, Castillo GA. Enfermedad de Vogt Koyanagi Harada. Reporte de un caso y revisión de la literatura. *Revista Colombiana de Reumatología*. 2019 05;. <https://doi.org/10.1016/j.rcreu.2018.12.002>
8. Herbort CP, Abu El Asrar AM, Takeuchi M, Pavésio CE, Couto C, Hedayatfar A, Maruyama K, Rao X, Silpa-archa S, Somkijrungronj T. Catching the therapeutic window of opportunity in early initial-onset Vogt-Koyanagi-Harada uveitis can cure the disease. *International Ophthalmology*. 2018 06 11;39(6):1419-1425. <https://doi.org/10.1007/s10792-018-0949-4>
9. Sakata VM, da Silva FT, Hirata CE, de Carvalho JF, Yamamoto JH. Diagnosis and classification of Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Autoimmunity Reviews*. 2014 04;13(4-5):550-555. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2014.01.023>

10. Abu El-Asrar AM, Dosari M, Hemachandran S, Gikandi PW, Al-Muammar A. Mycophenolate mofetil combined with systemic corticosteroids prevents progression to chronic recurrent inflammation and development of 'sunset glow fundus' in initial-onset acute uveitis associated with Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Acta Ophthalmologica*. 2016 08 18;95(1):85-90. <https://doi.org/10.1111/aos.13189>
11. Benavente A, Perez S, El-Ahmed H, Alfara A. Vogt-Koyanagi-Harada Disease, a Rare Entity in Spain: The Challenge of Worldwide Immigration and Globalization. *European Journal of Case Reports in Internal Medicine*. 2018; 5(7). https://doi.org/10.12890/2018_000886
12. Ng JY, Luk FO, Lai TY, Pang C. Influence of molecular genetics in Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Journal of Ophthalmic Inflammation and Infection*. 2014 07 22;4(1). <https://doi.org/10.1186/s12348-014-0020-1>
13. Quintero Busutil Mayrelis, Vilches Lescalle Daysi Caridad, Bueno Arrieta Yurania, Rodríguez Masó Susana, Perea Ruíz Carlos Alberto, Paz Lorenzo Miladis. Enfermedad de Vogt-Koyanagi-Harada y rehabilitación visual. *Rev Cubana Oftalmol* [Internet]. 2015 Mar [citado 2019 Dic 21] ; 28(1). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21762015000100016&lng=es.
14. Sheriff F, Narayanan NS, Huttner AJ, Baehring JM. Vogt-Koyanagi-Harada syndrome: A novel case and brief review of focal neurologic presentations. *Neurology - Neuroimmunology Neuroinflammation*. 2014 Nov 20;1(4):e49. <https://doi.org/10.1212/nxi.0000000000000049>
15. Rosenbaum J. Uveitis: Etiology, clinical manifestations, and diagnosis. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. 2018. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/uveitis-etiology-clinical-manifestations-and-diagnosis>
16. Liu C, Francis J, Pulido J, Abramson D. Ocular side effects of systemically administered chemotherapy. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. 2019. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/ocular-side-effects-of-systemically-administered-chemotherapy?search=Ocular%20side%20effects%20of%20systemically%20administered%20chemotherapy&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1