

# Tratamiento de la Enfermedad de Vogt Koyanagi Harada con inmunosupresores

¿Existe beneficio alguno en adicionar inmunosupresores al tratamiento esteroideo en pacientes con Enfermedad de Vogt Koyanagi Harada?

## Autores:

Dras. Daniela Agustina Frola, Andrea Carolina Schimpl, Stephanie Aimé Palmiotti

Hospital Oftalmológico Santa Lucía, CABA.

Contacto: andreaschimpl@yahoo.com.ar

Recibido: 14/7/2019

Aceptado: 14/7/2019

Disponible en [www.sao.org.ar](http://www.sao.org.ar)

Arch. Argent. Oftalmol. 2019; 14: 38-42



**Palabras clave (Keyword):** Vogt Koyanagi Harada, Vogt Koyanagi Harada Disease, Vogt Koyanagi Harada Syndrome, Cyclophosphamide, Azathioprine, Cyclosporine, Mycophenolate, Immunosuppressive drugs, Treatment.

## Introducción

La enfermedad de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) es una enfermedad multisistémica crónica, con manifestaciones oculares de tipo panuveítis granulomatosa bilateral que se suele asociar con el

desprendimiento de retina exudativo y con manifestaciones extraoculares, como pleocitosis del líquido cefaloraquídeo, vitiligo, poliosis, alopecia y disacusia.

En cuanto a la etiología, los estudios histopatológicos han demostrado una inflamación dirigida hacia los melanocitos. Las pruebas actuales sugieren un proceso autoinmune mediado por los linfocitos T hacia un antígeno asociado con melanocitos en sujetos genéticamente predispuestos.

El curso clínico de la enfermedad VKH suele seguir cuatro fases características: el pródromo, la fase uveítica, la fase crónica y la fase crónica recurrente. Durante el pródromo los pacientes suelen

desarrollar una enfermedad pseudovirica. Le continúa la fase uveítica durante la cual los pacientes muestran los signos y síntomas de la uveítis aguda. Le sigue la fase crónica (convaleciente) en donde se puede desarrollar despigmentación uveal e integumentaria. Por último, la etapa crónica recurrente consiste en una panuveítis latente con exacerbaciones episódicas agudas de uveítis anterior granulomatosa. Son las complicaciones de la inflamación crónica y recurrente, como catarata; glaucoma; neovascularización coroidea; fibrosis subretiniana y atrofia óptica, las que llevan a un compromiso severo de la agudeza visual. Debido a la gran variedad de presentaciones clínicas, la American Uveitis Society recomendó los siguientes criterios diagnósticos: 1) ausencia de antecedente quirúrgico o traumático, y 2) presencia de al menos tres de los siguientes cuatro síntomas: a) iridociclitis crónica bilateral; b) uveítis posterior, incluyendo desprendimiento de retina exudativo, edema de papila y despigmentación del fondo de ojo; c) signos neurológicos de acúfenos, rigidez de cuello, trastornos del sistema nervioso central o de los pares craneales, o pleocitosis del líquido cefalorraquídeo, y d) hallazgos cutáneos de alopecia, poliosis o vitíligo.

La incidencia de la VKH es variable. Parece ser más común en Japón, donde representa el 7% de las uveítis. En EE.UU. representa entre el 1% y 4% de las uveítis. Tiende a afectar a las razas más pigmentadas, como asiáticos 41%, blancos (29%), hispanos (16%) y negros (14%). Muchos estudios refieren que las mujeres tienden a afectarse con más frecuencia que los hombres. La mayoría de los pacientes están entre su segunda y quinta década de vida.

En la actualidad el tratamiento elegido para contener la inflamación intraocular y prevenir el desarrollo de complicaciones consiste en la administración precoz, intensiva y prolongada de corticosteroides sistémicos. Aunque el episodio inicial de uveítis se puede tratar con éxito en la mayoría de los casos con corticoides, las recidivas se hacen cada vez más resistentes a los esteroides, y para ello suele ser necesario agentes citotóxicos-inmunosupresores para controlar la inflamación.

El propósito de esta revisión es evaluar el real beneficio de adicionar los fármacos inmunomoduladores y si existe beneficio alguno en adicionar dichos fármacos desde el inicio del tratamiento, evitando así la evolución a la fase crónica y crónica recurrente, con sus eventuales complicaciones visuales.

## Materiales y métodos

### 1. Estrategia de búsqueda:

Se realizó una búsqueda avanzada en la base de datos de Pubmed, realizándose la última búsqueda en junio del 2017. Se utilizaron las siguientes palabras clave: Vogt Koyanagi Harada, Vogt Koyanagi Harada disease, Vogt Koyanagi Harada syndrome, Cyclophosphamide, Azathioprine, Mycophenolate, Cyclosporine, Immunosuppressive drugs, Treatment.

Los detalles de la metodología de búsqueda bibliográfica se encuentran adjuntos en el Anexo.

### 2. Resultados de la búsqueda

Al realizar la búsqueda anteriormente detallada en Pubmed, se arrojaron un total de 83 publicaciones. Se realizó una evaluación de los títulos y resúmenes de las publicaciones recuperadas de la búsqueda, por tres examinadores no expertos en el tema. De las 83 publicaciones, 45 fueron excluidas por no cumplir criterios de elegibilidad debido a que no están relacionados con el tema de la búsqueda. Se han analizado los 38 artículos restantes, los cuales han sido clasificados según los niveles de evidencia de acuerdo a la clasificación de la Universidad de Oxford (Oxford Centre for Evidence-Based Medicine 2011- Levels of Evidence). Se seleccionaron los 4 estudios más relevantes (Ver gráfico 1).

### Resumen de los resultados obtenidos

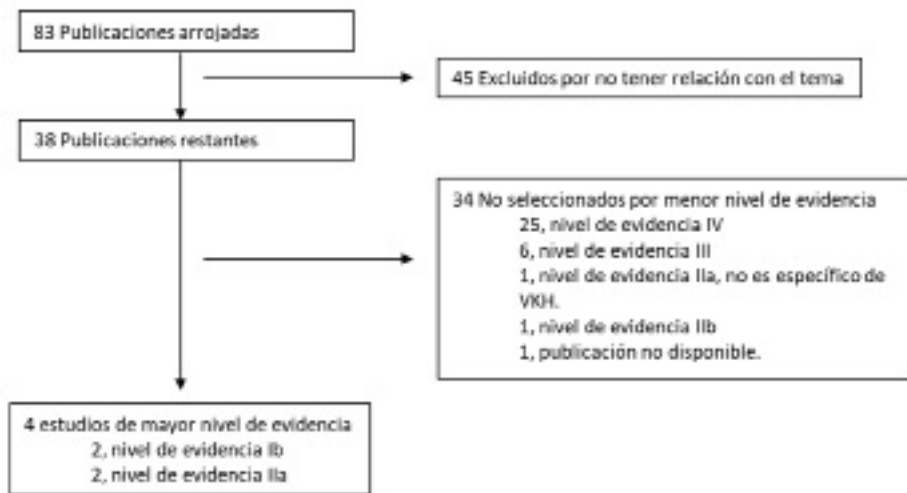
De la búsqueda realizada, hemos seleccionado los 4 estudios de mayor nivel de evidencia (2 con nivel de evidencia Ib y 2 con nivel de evidencia IIa).

- Comparison of the Clinical Efficacy of two Different Immunosuppressive Regimens in Patients with Chronic Vogt-Koyanagi-Harada Disease. **Nivel Ib**

El propósito de este estudio prospectivo fue comparar dos regímenes inmunosupresores en pacientes con enfermedad de VKH en actividad a pesar de estar bajo tratamiento con corticoides.

Se seleccionaron 44 pacientes, quienes fueron divididos aleatoriamente en dos grupos. El grupo 1 (n=12) recibió prednisona + azatioprina (AZA) y el grupo 2 (n=9) prednisona + ciclofosfamida (CyA). La dosis de prednisona utilizada fue de 80 a 100mg/día, descendiendo paulatinamente hasta 5 a 10 mg/día durante un año. La dosis de AZA fue

Gráfico 1 - Proceso de selección de artículos encontrados



de 2-3mg/kg/día y de CyA de 3-5mg/kg/día ambas durante un año. En el grupo tratado con AZA 19 de 24 ojos llegaron a la remisión clínica, 3 se mantuvieron estables y 2 empeoraron. Respecto al grupo tratado con CyA 7 de 9 pacientes estuvieron en condiciones de reducir las dosis de corticoides por debajo de 10mg/día sin que aparezcan reactivaciones. La dosis de prednisona promedio usada en el grupo AZA ( $23.89 \pm 9.49$  mg/día) fue superior a la requerida por los pacientes del grupo CyA ( $14.86 \pm 8.89$  mg/día) llevando a una mayor dosis acumulativa anual. Se concluyó que ambas mostraron una buena eficacia clínica, pero CyA logra un mayor ahorro de glucocorticoides comparada con AZA.

• Outcomes of Vogt-Koyanagi-Harada Disease: A Subanalysis From a Randomized Clinical Trial of Antimetabolite Therapies. **Nivel Ib**

Es un ensayo clínico randomizado con el propósito de evaluar terapia inmunomoduladora en pacientes con uveítis intermedia, posterior y panuveítis no infecciosa. Fueron incluidos 80 pacientes, 43 con diagnóstico de Vogt-Koyanagi Harada (VKH). Los pacientes fueron randomizados para recibir 25mg oral de metotrexato semanal o 1g de micofenolato de mofetilo dos veces al día, junto con un tapering de corticoides. En cuanto a los resultados, 27 pacientes fueron tratados con metotrexate. La agudeza visual fue mejor en aquellos pacientes con uveítis agudas, a diferencia de las uveítis crónicas.

• The outcomes of mycophenolate mofetil therapy combined with systemic corticosteroids in acute uveitis associated with Vogt-Koyanagi-Harada disease. **Nivel IIa**

El estudio tenía como propósito estudiar la eficacia de micofenolato de mofetilo (MMF) como primera línea de tratamiento combinada con corticoides sistémicos en la etapa aguda de VKH. Los resultados fueron comparados con un grupo de pacientes con VKH tratados con monoterapia de corticoides o con adición tardía de terapia inmunomoduladora. El estudio incluyó 19 pacientes (38 ojos) diagnosticados con uveítis aguda por VKH. La agudeza visual 20/20 fue alcanzada por el 38% de los ojos en el grupo de tratamiento con corticoides y por el 74% en el grupo con corticoides + MMF ( $p < 0.001$ ). La inflamación recurrente fue menor en el grupo con corticoides y MMF (3%) comparado con el grupo de monoterapia (18%). El desarrollo de complicaciones fue significativamente mayor en el grupo de corticoides (43%) comparado con el grupo de corticoides + MMF (8%) ( $p < 0.001$ ). El estudio arrojó como conclusión que la adición de MMF al tratamiento de corticoides como primera línea de tratamiento en pacientes con uveítis aguda por VKH conduce a una reducción en las recurrencias y en el desarrollo de complicaciones tardías y conduce además, a una mejoría en la agudeza visual final. A su vez permiten disminuir la dosis de corticoides administradas reduciendo los efectos adversos de los mismos.

- 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. **Nivel IIb**

En uno de los estudios prospectivos se evaluaron 38 pacientes (76 ojos) con uveítis aguda asociada a VKH, todos los pacientes recibieron terapia inicial combinada que incluía micofenolato 2gr/día vía oral y corticoides sistémicos. Como resultado se quería evaluar la agudeza visual final, progresión a uveítis crónica granulomatosa recurrente, efectos de ahorro de corticoide, y el desarrollo de complicaciones principalmente 'sunset glow fundus'. Como resultados la agudeza visual 20/20 fue alcanzada por el 93.4% de los ojos. Los efectos de ahorro de corticoide fueron logrados en todos los pacientes y 22 pacientes pudieron discontinuar el tratamiento sin recaídas en la inflamación. Ninguno de los ojos progresó hacia una uveítis crónica granulomatosa recurrente. Las complicaciones oculares encontradas fueron glaucoma en 2 ojos y catarata en 5 ojos, pero ninguno desarrolló 'sunset glow fundus', ni tuvieron efectos adversos sistémicos asociados al tratamiento.

## Discusión

La historia natural de la enfermedad de VKH tiende a un compromiso severo de la agudeza visual debido a las complicaciones de la inflamación crónica y recurrente. Actualmente el consenso general es el tratamiento precoz, intensivo y prolongado de corticoides sistémico. Aunque el episodio inicial de uveítis puede ser controlado con éxito en un gran porcentaje de pacientes, en las recurrencias se observa un aumento en la resistencia al tratamiento esteroideo concluyendo en una inflamación crónica con las secuelas que esto conlleva. Con tal motivo surge la necesidad de evaluar nuevas opciones terapéuticas con el objetivo de prevenir las fases finales devastadoras de la enfermedad.

Al realizar la búsqueda sistemática en la literatura disponible en la base de datos de Pubmed, se han encontrado escasa cantidad de publicaciones (38). Al clasificarlas según su nivel de evidencia, la mayoría fueron de nivel IV, reporte de casos. Se han encontrado dos artículos de nivel Ib y dos de nivel Ila. Dos de ellos, realizados en el mismo centro con los mismos autores.

Al analizar los mismos, estos incluyeron un bajo número de pacientes (n=48; n=43; n=44; n=38). En cuanto al tiempo de seguimiento, se ha encontrado discordancia, un artículo no menciona dicho tiempo, otro solo lo realiza durante un año, y los otros dos restantes varían entre 27 y 120 meses. En tres estudios se evaluó la eficacia de la terapia combinada desde el inicio de la enfermedad (esteroides junto con inmunomoduladores) y en el restante se comparó los efectos de la terapia combinada inicial versus la adición tardía de inmunomoduladores al tratamiento esteroideo de base. Al realizar la revisión de estos artículos, se evidenció que los pacientes que recibieron terapia combinada inicial han disminuido el número de recurrencias, de complicaciones y han logrado mayor agudeza visual final, permitiendo además el ahorro de esteroides junto con los beneficios que esto conlleva.

Se demostró un claro beneficio que se mantuvo con distintos tipos de inmunomoduladores (azatioprina, ciclofosfamida, micofenolato de mofetilo y metotrexato), dosis y vías de administración. Sin embargo, hasta el momento, el tratamiento combinado de inicio no forma parte del tratamiento clásico de la enfermedad VKH. Debido a sus beneficios, creemos pertinente considerarlos como tratamiento de primera línea y a partir de ello realizar mejores estudios para su recomendación.

## Conclusión

Luego de realizar una revisión sistemática de la literatura con mayor nivel de evidencia encontrada, se puede concluir que la terapia combinada de inicio en la enfermedad VKH es una buena opción como una primera línea de tratamiento, mostrando ser superior al tratamiento actual (monoterapia con corticoides). Los inmunomoduladores logran no solo un mayor control de la inflamación intraocular, sino que también evitarían la progresión a etapas crónicas con recurrencias y secuelas invalidantes.

Otro beneficio reportado es el ahorro de corticoides reduciendo así los efectos adversos de los mismos.

Sin embargo, los estudios actuales no tienen un alto nivel de evidencia, no cuentan con un gran número de pacientes evaluados ni tampoco realizan un seguimiento a largo plazo. Otro interrogante que queda aún sin respuesta es que tipo de inmunomodulador, dosis y vía de administración

serían las más apropiadas, debido a que no se estableció un consenso.  
 Por lo tanto concluimos la necesidad de seguir realizando ensayos clínicos que cumplan con un

alto nivel de evidencia para poder determinar un protocolo de tratamiento a seguir en fase aguda de la enfermedad.

## Anexo

### Metodología de búsqueda bibliográfica en Pubmed:

| Search | Add to builder | Query                                    | Items found |
|--------|----------------|--|-------------|
| #12    | Add            | Search ((#4) AND (#10) AND #11           | 83          |
| #11    | Add            | Search treatment                         | 9581586     |
| #10    | Add            | Search (((#5) OR #6) OR #7) OR #8) OR #9 | 164025      |
| #9     | Add            | Search immunosuppressive drugs           | 46811       |
| #8     | Add            | Search cyclosporine                      | 48553       |
| #7     | Add            | Search mycophenolate                     | 9338        |
| #6     | Add            | Search azathioprine                      | 21289       |
| #5     | Add            | Search cyclophosphamide                  | 67789       |
| #4     | Add            | Search ((#1) OR #2) OR #3                | 1395        |
| #3     | Add            | Search vogt koyanagi syndrome            | 1239        |
| #2     | Add            | Search vogt koyanagi harada disease      | 1318        |
| #1     | Add            | Search vogt koyanagi harada              | 1112        |