



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

SECRETARIA DE SALUD

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

**“TRATAMIENTO MÉDICO DEL SÍNDROME DE OPSOCLONUS-MIOCLONUS EN
PACIENTES PEDÍATRICOS. REVISIÓN DE LA LITERATURA”**

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE NEUROLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA

DR. JAIME MARIANO MORÁN MACHUCA

TUTORES DE TESIS

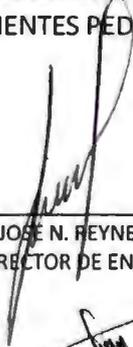
DR. LETICIA MUNIVE BÁEZ

DR. MATILDE RUIZ GARCÍA

DR. BLANCA GLORIA HERNÁNDEZ

M.C. LUISA DÍAZ GARCÍA

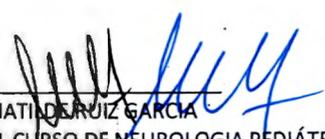
TRATAMIENTO MÉDICO DEL SÍNDROME DE OPSOCLONUS-MIOCLONUS EN
PACIENTES PEDIÁTRICOS.



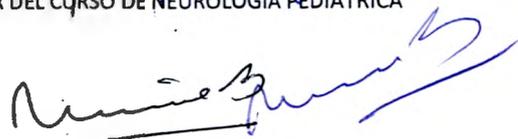
DR. JOSE N. REYNES MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



DRA. MIRELLA VAZQUEZ RIVERA
JEFA DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



DRA. MATILDE RUIZ GARCIA
PROFESORA TITULAR DEL CURSO DE NEUROLOGIA PEDIÁTRICA



DRA. LETICIA MUNIVE BÁEZ
TUTORA DE TESIS



DRA. GLORIA HERNÁNDEZ ANTÚNEZ
TUTORA DE TESIS



M.C. LUISA DÍAZ GARCÍA
TUTORA DE TESIS

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar a **Dios y a la Virgen María** por haberme brindado la inteligencia, la paciencia, la fuerza de voluntad, la oportunidad y el regalo de toda la gente que me rodea, que fueron básicos e indispensables para la culminación de mi vida académica estudiantil.

Al **Divino Niño Jesús** quien gracias a sus intercepciones me ayudó a lograr tantas cosas que en algún momento pudieron parecer imposibles.

A mi **familia** y en especial a mi **Madre** quien me ha acompañado con sus oraciones, consejos y en todo lo material que me ha hecho falta.

A mi **esposa** por su paciencia, gracias por haber comprendido que nos teníamos que alejar físicamente para poder lograr este paso académico. Sé que cada día será recompensado con mucho amor.

Al **Instituto Nacional de Pediatría** por abrir sus puertas para permitir realizar la subespecialidad y en especial a **todos los niños** que permitieron que aprendiera algo de ellos no solo en el campo de la neurología si no en el campo familiar y humano.

A todos mis **maestros** estoy seguro que algo aprendí de cada uno de ellos; espero poner en práctica eso que me enseñaron y poder ser en el extranjero un ejemplo de sus enseñanzas.

A mis compañeros: **Betina, Liliana y Cristina** por ser además de mis compañeras, hoy mis colegas y mis amigas, si ponemos en una balanza estos dos años estoy seguro que con creces pesan más los buenos momentos que aquellos en los que tuvimos diferencias.

A mis **asesores de tesis**, gracias por insistirme tanto en la realización de la misma; por guiarme en las diversas partes que comprenden la realización de una tesis.

Al **Gobierno de México** por permitirme estudiar en su tierra y en especial a la **Secretaría de Relaciones Exteriores** por facilitarme una beca durante la mitad de mi formación, sin su apoyo no lo hubiera logrado.

INDICE.

Resumen estructurado	1
Antecedentes y Marco teórico.....	2
Pregunta de investigación	6
Justificación.....	7
Objetivo general	7
Objetivos específicos	7
Clasificación de la investigación.....	8
Criterios de selección de estudios.....	8
Materiales y métodos	9
Variables operacionalizadas	11
Conflicto de interés y ética	13
Presentación de resultados.....	13
Discusión.....	17
Conclusiones.....	18
Anexo 1	19
Anexo 2.....	20
Anexo 3.....	29
Referencias bibliográficas	30

RESUMEN ESTRUCTURADO.

Antecedentes: El síndrome de opsoclonus mioclonus (SOM) se compone por movimientos sacádicos oculares, contracturas mioclónicas, ataxia cerebelosa y encefalopatía. Tiene incidencia de 0.18 casos por millón, con edad de presentación de 3 a 42 meses. Tiene antecedentes infecciosos, neoplásicos (neuroblastoma) o en otros casos idiopático. El tratamiento estándar de referencia es ACTH, también se utilizan corticoesteroides, inmunoglobulina, rituximab, mofetil-micofenolato y plasmaféresis.

Objetivo: analizar el nivel de evidencia sobre las diferentes alternativas terapéuticas en pacientes pediátricos con SOM.

Método: Revisión de la literatura. Estudios en los que se evalúe el tratamiento en población pediátrica con SOM, considerando la mejoría clínica y/o modificación de parámetros inmunológicos en LCR y sangre.

Resultados: Se obtuvo 15 artículos y se excluyó uno. 13 fueron series de caso y uno casos y controles. De los 40 pacientes, en 18 se identificó etiología neoplásica, 4 cuadro infeccioso y el resto idiopáticos. En tres estudios el tratamiento inicial fueron esteroides, reportándose mejoría clínica en todos los pacientes, con recaídas al suspenderlos. En cuatro estudios el tratamiento inicial fue la inmunoglobulina, en un caso hubo mejoría en el resto se obtienen resultados variables. En cuatro artículos se considera como segunda elección el rituximab obteniendo buenos resultados clínicos y de laboratorio, con pocas recaídas. El mofetil-micofenolato en un estudio no mostró eficacia. La plasmaféresis en casos refractarios al tratamiento mostró buenos resultados. Todos los artículos tienen nivel de evidencia 4-C.

Conclusiones: debe de plantearse protocolos de cohortes prospectivas con poblaciones con características similares donde se sistematice el tratamiento y la escala de evaluación.

PALABRAS CLAVES: *Síndrome de opsoclonus-mioclonus, Síndrome de Kinsbourne, tratamiento, ACTH, corticoesteroides, Inmunoglobulina humana, rituximab, plasmaféresis y mofetil micofenolato.*

ANTECEDENTES Y MARCO TEÓRICO.

Generalidades.

El síndrome de Opsoclonus-mioclonus-ataxia (SOM) está compuesto por sacadas involuntarias, arrítmicas, caóticas, multidireccionales con componente vertical, horizontal y de torsión, contracturas mioclónicas en las extremidades y tronco, ataxia cerebelosa, temblor y encefalopatía.¹

En el transcurso del tiempo ha recibido diferentes nombres, tales como Síndrome de Kinsbourne y encefalopatía mioclónica (1962), ojos danzantes (1977), opso-mioclonus (1985) y opsoclonus-mioclonus-ataxia (2001).² El cuadro puede aparecer en los adultos, pero se ha descrito más frecuentemente en los niños.³

Epidemiología.

Constituye una enfermedad poco frecuente, con una incidencia de 0.18 casos por millón de habitantes. En la edad pediátrica tiene una media de presentación de 18 meses con un rango entre los 3 y 42 meses; por lo que se dice que es una enfermedad típica de los lactantes, sin predominio de género y que puede interrumpir una etapa crítica de su desarrollo cognitivo, adquisición de lenguaje y funciones motoras⁴.

Fisiopatología.

Puede haber el antecedente de un proceso infeccioso. Algunos agentes implicados en este síndrome son el virus Epstein-Barr (EBV), enterovirus (Ej: poliovirus, coxsackie), virus de la parotiditis, *Salmonella*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Rickettsia* y *Plasmodium*.

Aparece en un 50% de los casos, como síndrome paraneoplásico. En 1949, Guichard y Vignon usaron el término "paraneoplásico" dentro de la discusión de los diagnósticos diferenciales de un paciente con múltiples neuropatías craneales y radiculares causadas por metástasis de una neoplasia uterina. Guichard y cols. estudiaron tres pacientes con sospecha diagnóstica similar; pero las autopsias de éstos pacientes no mostraron células neoplásicas en las médulas espinales y raíces nerviosas. Éste mismo término se propuso para describir varias complicaciones que no podían ser atribuidas a mecanismos específicos tales como la invasión del cáncer al sistema

nervioso, infecciones, coagulopatías o efectos secundarios del tratamiento. Por lo tanto *cualquier síntoma o signo de causa no explicable asociado a una neoplasia se le conoce como paraneoplásico.*¹

El neuroblastoma es el tumor más comúnmente asociado al SOM en los niños. Entre el 2- 7% de los niños con neuroblastoma lo desarrollarán y un 50% de los que presentan SOM resultarán teniendo un neuroblastoma.⁵

Los síndromes paraneoplásicos son desencadenados por una respuesta inmune contra el tumor que reacciona contra antígenos neuronales compartidos por el tumor y neuronas sanas, que llevan a una neurodegeneración autoinmune. El resultado final es una serie de eventos que incluyen: apoptosis de células tumorales, internalización de células apoptóticas tumorales por células dendríticas que migran por los nódulos linfáticos y activan linfocitos T CD₄⁺ y CD₈⁺ y el paso por la barrera hematoencefálica por los CD₈⁺ los cuales reaccionan con células neuronales que comparten los mismos antígenos.⁶

Inmunopatogénesis del SOM.

La etiología es poco clara; pero la presencia de autoanticuerpos esta descrito tanto para pacientes pediátricos como adultos. En los casos de neuroblastoma se han encontrados de forma consistente autoanticuerpos contra neuronas y células cerebelosas de Purkinje, siendo poco específicos y sin haberse identificado las moléculas blanco.

La mayoría de los neuroblastomas son categorizados como Ganglioneuroblastomas de acuerdo a la clasificación O.M.S., presentando infiltración perivascular o linfoidea intersticial, pareciendo folículos linfáticos secundarios. Análisis inmunofenotípicos de las células linfoideas infiltrados en pacientes con SOM revelan la presencia de linfocitos B CD₂₀⁺, detectados tantos en el centro germinal y en el manto de los folículos.⁷

Neogénesis ectópica linfoidea relacionada a SOM con neuroblastoma.

Durante un proceso autoinmune e infecciones crónicas, así como en cáncer, las células linfoides se pueden acumular en tejidos no linfoides y organizarse en folículos funcionales, lo cual se acompaña de una serie de eventos: inicio de inflamación por las

células inmunes originadas en el propio tejido y un reclutamiento de los linfocitos periféricos en el tejido afectado, progreso de la inflamación crónica que induce la persistencia de células propias y reclutadas en el tejido inflamado y organización de órganos linfáticos terciarios con células T, B y dendríticas y el establecimiento de "nidos de sobrevivencia".

Se propone la hipótesis alternativa que los neuroblastomas producen citoquinas que son capaces de reclutar linfocitos en la masa tumoral. Las citoquinas son proteínas de pequeño peso molecular que se unen a los receptores G que promueven la respuesta celular, usualmente la migración leucocitaria y la activación. Las citoquinas se pueden dividir en al menos tres grupos estructurales: C, CC y CXC. La función usual de éstas es el control del "tráfico" de linfocitos y la hematopoyesis y en procesos patológicos como la inflamación e infecciosos. Tienen un papel primordial en la progresión tumoral, ya que ellos median la metástasis tumoral, preparación del microambiente peritumoral y control de la angiogénesis y crecimiento tumoral.

En el neuroblastoma y SOM se han asociado los CCR7, CXCR4 y CXCR5.

Manifestaciones clínicas.

El cuadro clínico se instala con relativa rapidez, en el plazo de una semana a quince días. Sin embargo, existen reportes de hasta siete meses de evolución. El signo dominante es un temblor masivo. El niño, si caminaba, deja de hacerlo e incluso tiene dificultad para mantenerse sentado. Si se le hace caminar con ayuda, lanza las piernas de manera desorganizada con pérdida del patrón propio de la marcha. El temblor es más notorio en las extremidades superiores. El intento de agarrar un objeto está dificultado, tanto por el temblor como por descargas bruscas que semejan discinesia volutiva.

La segunda característica es la aparición de discinesia ocular. Aunque es frecuente que se trate de movimientos rápidos, irregulares y caóticos (opsoclonos), no son excepcionales otros tipos de movimientos rápidos, como un desplazamiento ocular en sentido vertical. Son intermitentes y, en ocasiones, se asocian con movimientos palpebrales muy rápidos (flutter) que recuerdan el aleteo de un insecto. Estos movimientos persisten durante el sueño.⁸

Las mioclonías constituyen el tercer elemento básico del síndrome: son bruscas, breves y pueden pasar inadvertidas porque se enmascaran con el temblor. Afectan con frecuencia la cara, en especial las cejas y los labios, pueden o no desaparecer durante el sueño, son sensibles a los todo tipo de estímulos y se incrementan con la realización de movimientos voluntarios.⁹

Otro aspecto importante es el cambio de carácter: los niños se tornan irritables y muestran un peculiar rechazo a las personas extrañas. El examinador tiene gran dificultad para explorarlo, lo rechaza buscando la protección en los brazos de la madre y rehuye la mirada del examinador.

Su curso clínico usualmente es a las recaídas desencadenadas por procesos infecciosos o vacunales, y en los casos de demostración de tumor, la sintomatología no revierte en todos los casos con la remoción del tumor.

Es útil para la valoración de los pacientes la Escala de Evaluación del Síndrome de Opsoclonus Mioclonus¹⁰, en la cual a cada ítem se le da un valor entre 0 a 3 (0= normal, 1= leve, 2= moderado y 3= severo), si el resultado está entre 0- 12 la afección es leve, entre 13-24 la afección moderada y entre 25- 36 la afección es severa.

<i>Ítem de la escala</i>
1. Marcha con desbalance de lado a lado.
2. Marcha con desbalance de frente y hacia atrás.
3. Marcha con base de sustentación amplia.
4. Inestabilidad de pie.
5. Dificultad para ponerse en pie.
6. Inestabilidad troncal al estar sentado.
7. Dificultad para señalar objetos.
8. Dificultad para tomar objetos con una mano.
9. Dificultad para hacer agarre en pinza.
10. Anormalidad para fijar mirada al buscar objetos.
11. Anormalidad de los movimientos oculares en reposo.
12. Anormalidades del habla (disartria)

Diagnóstico.

Dentro del abordaje diagnóstico deben descartarse causas tumorales, virales y/o estructurales del sistema nervioso central.

En la investigación tumoral se debe realizar la determinación de catecolaminas y ácido homovanílico en orina; aunque hasta en un 40% de los pacientes con neuroblastoma puede ser negativos. Se debe de realizar radiografía de tórax, ecografía abdominal o tomografía axial computada de abdomen y pelvis o bien, resonancia magnética; es útil la centellografía con MIBG (metayodo-benzilguanidina), un radioisótopo, estructuralmente análogo de la norepinefrina pero aun así en un 33% de los casos de SOM y neuroblastoma da falso negativo.⁸

El estudio de anticuerpos anti-Ri (cáncer de mama y de ovario), anticuerpos anti-Hu (cáncer pulmonar de células pequeñas y neuroblastoma) y anticuerpos contra células de Purkinje pueden ser útiles, aunque no se logre demostrar el tumor de forma definitiva; lo que hace obligatorio su repetición después de un año.

El electroencefalograma y las imágenes cerebrales usualmente son normales. El líquido cerebroespinal puede ser normal o mostrar aumento de proteínas por la presencia de gammaglobulinas.

Tratamiento.

El ensayo terapéutico con ACTH (40 UI/m²/día) o corticoesteroides (Metilprednisolona 15-30 mg/Kgdosis o Dexametasona 20 mg/m²día) suele llevar a la desaparición de los signos. El tratamiento se prolonga, por lo general, durante meses o incluso años. En el transcurso, debe confirmarse la necesidad de dar nuevos esquemas altos para producir inmunosupresión. Las recidivas obligan, a menudo, a reinstaurar un tratamiento ya suspendido. Se han utilizado en algún caso, con éxito aparente, el rituximab, inmunoglobulina humana intravenosa y la plasmaféresis.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la eficacia terapéutica de los tratamientos médicos (ACTH, esteroides, inmunoglobulina humana intravenosa, plasmaféresis y/o rituximab) para el tratamiento de los pacientes pediátricos con Síndrome de opsoclonus mioclonus?

JUSTIFICACIÓN

El Instituto Nacional de Pediatría es uno de los principales centros de referencia en México de pacientes con problemas neurológicos de tercer nivel de atención; incluyendo al síndrome de opsoclonus- mioclonus.

Para esta enfermedad existen diferentes opciones terapéuticas en la actualidad y existen controversias en cuando a las indicaciones de cada una de ellas.

Para el beneficio de los pacientes es apropiado que se cuente con protocolos de manejo que permitan un abordaje de forma sistemática en cuanto a los esquemas terapéuticos que se brindarán, considerando la menor posibilidad de causar efectos secundarios.

Ante esta necesidad esta revisión constituye la base para que el Servicio de Neurología y Epilepsia lleve a cabo protocolos prospectivos de tratamiento en pacientes con esta enfermedad; permitiendo al Instituto Nacional de Pediatría ser la primera institución mexicana en establecer criterios terapéuticos a nivel Latinoamericano; pudiendo posteriormente crear guías de tratamiento adecuadamente validadas.

OBJETIVO GENERAL

Analizar el nivel de evidencia disponible en la actualidad sobre las diferentes alternativas terapéuticas en pacientes pediátricos hasta los 18 años de edad con el diagnóstico de Síndrome de opsoclonus- mioclonus.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 1) Determinar el nivel de evidencia de las publicaciones sobre el tratamiento con Hormona adrenocorticotrópica (ACTH) en pacientes pediátricos son síndrome de opsoclonus-mioclonus.
- 2) Determinar el nivel de evidencia de las publicaciones sobre el tratamiento con esteroides (metilprednisolona, prednisona y/o dexametasona) en pacientes pediátricos son síndrome de opsoclonus-mioclonus.
- 3) Determinar el nivel de evidencia de las publicaciones sobre el tratamiento con inmunoglobulina humana intravenosa en pacientes pediátricos son síndrome de opsoclonus-mioclonus.

- 4) Determinar el nivel de evidencia de las publicaciones sobre el tratamiento con rituximab en pacientes pediátricos con síndrome de opsoclonus-mioclonus.
- 5) Determinar el nivel de evidencia de las publicaciones sobre la realización de plasmaféresis en pacientes pediátricos con síndrome de opsoclonus-mioclonus.
- 6) Conocer la fuerza de recomendación de las publicaciones sobre el tratamiento del fármaco en pacientes pediátricos con síndrome de opsoclonus-mioclonus.
- 7) Identificar los esquemas de tratamiento (medicamentos, procedimientos, tiempo de administración, dosis utilizadas y efectos secundarios) en el síndrome de opsoclonus-mioclonus.
- 8) Determinar la evidencia de mejoría clínica de los pacientes con el diagnóstico de síndrome de opsoclonus-mioclonus.

CLASIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN.

Revisión de la literatura.

CRITERIOS DE SELECCIÓN DE ESTUDIOS.

TIPOS DE ESTUDIO.

Todos los diseños metodológicos de estudios en los cuales se analice los diferentes tipos de tratamientos (ACTH, inmunoglobulina humana, esteroides, rituximab y/o plasmaféresis) dados a los pacientes pediátricos menores de 18 años con síndrome de opsoclonus-mioclonus.

Realizando la selección de acuerdo a las guías del Manual de Revisores Cochrane 4.1.6.¹¹

TIPOS DE PARTICIPANTES

Pacientes de ambos géneros, menores de 18 años con el diagnóstico de Síndrome de opsoclonus-mioclonus (Síndrome de Kinsbourne) que se encuentren en la fase aguda o de recaída de la enfermedad.

MEDIDAS DE RESULTADO PRIMARIAS

Eficacia clínica identificada como:

1. Remisión de la sintomatología clínica caracterizada por irritabilidad, opsoclonus, mioclonías, alteraciones del lenguaje y/o ataxia de la marcha.
2. Disminución de la sintomatología clínica caracterizada por irritabilidad, opsoclonus, mioclonías, alteración de lenguaje y/o ataxia de la marcha.
3. Modificación de parámetros inmunológicos (CD19+, CD20+ y/o inmunoglobulinas) en sangre y líquido cerebroespinal.
4. Recaída. Presencia o no de cuadro clínico y tiempo transcurrido entre cada una.

MEDIDAS DE RESULTADO SECUNDARIAS.

1. Duración del tratamiento.
2. Efectos secundarios del tratamiento: alteraciones hemodinámicas (hiper/hipotensión arterial, cambios de frecuencia cardíaca), metabólicas (cambios en electrolitos séricos, glucosa), hematológicas (citopenias), infecciosas y neurológicas (meningitis aséptica, desmielinización, atrofia cerebral).

MATERIALES Y MÉTODOS

MÉTODOS:

La búsqueda se realizó en 15 de Enero de 2010. Los términos MeSH utilizados fueron los siguientes:

1. Opsoclonus-myoclonus syndrome.
2. Kinsbourne syndrome.
3. Drug therapy.
4. Therapy.

Se procedió a recoger información presente en los centros de documentación e información bibliográfica utilizando las siguientes bibliotecas virtuales:

Pubmed, Lilacs, Artemisa, Cochrane, Embase y Scielo.

Los límites fueron: estudios en humanos, con edad de 0 a 18 años, con restricción de idioma a inglés, francés, italiano o español.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

De acuerdo a la lista preliminar de estudios encontrados en las búsquedas, se revisaron los títulos y los resúmenes de cada cita logrando de esta forma determinar si eran elegibles.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

1. Estudios en los cuales se incluyan poblaciones adultas y no se haga distinción para los resultados en menores de 18 años.
2. Estudios en los cuales no se incluyan resultados clínicos de mejoría o recaída y/o de laboratorios inmunológicos. Si no solamente resultados paraclínicos.

REVISIÓN DE ARTÍCULOS

Los autores conformaron una mesa de discusión en la cual se llegó a un consenso sobre el grado de evidencia y el grado de recomendación que aporta cada artículo que fue considerado dentro del estudio. En caso de diferencias de opiniones, por mayoría simple se llegó a un acuerdo.

ANÁLISIS CUALITATIVO

VARIABLES OPERACIONALIZADAS

DEFINICIÓN OPERATIVA DE VARIABLES	CLASIFICACIÓN VARIABLES	ESCALA MEDICIÓN VARIABLES	VALORES DE VARIABLES
Autor: apellido y nombre de los autores que realizaron la referencia.	Cualitativa	Nominal	Nombre propio: apellido y primer nombre.
Tipo de estudio: diseño metodológico ocupado por los autores de la referencia para el abordaje de la temática.	Cualitativa	Nominal	Ensayos clínicos controlados aleatorios, cuasi aleatorios, cohortes, casos y controles, revisiones sistemáticas, series de casos y presentación de caso.
Lugar: localización geográfica de la realización de la referencia.	Cualitativa	Nominal	País y ciudad en que se realizó la referencia.
Año: fecha de realización de la referencia.	Cuantitativa	Discreta	Año en que se realizó la referencia.
Tamaño de muestra: número total de pacientes tratados.	Cuantitativa	Discreta	Total de pacientes que fueron tratados.
Edad de inicio de los síntomas: edad a la cual se nota el inicio del cuadro neurológico	Cuantitativa	Discreta	Edad en años y meses.
Etiología del SOM: cuadro clínico asociado como causa del problema neurológico	Cualitativa	Nominal	<ol style="list-style-type: none">1. Proceso infeccioso2. Proceso neoplásico3. Idiopático
Tiempo de inicio del tratamiento: desde el inicio de los síntomas neurológicos hasta el primer abordaje terapéutico que realizado.	Cuantitativa	Discreta	Tiempo en meses desde el inicio de los síntomas neurológicos y el inicio del tratamiento.
Tratamiento: fármaco (nombre genérico) o procedimiento terapéutico utilizado.	Cualitativa	Nominal.	Hormona adrenocorticotrópica (ACTH), Esteroides (Prednisolona, dexametasona), Inmunoglobulina humana, Rituximab y/o Plasmaféresis

Tratamiento de inicio, secundario y seguimiento: fármaco (nombre genérico) o procedimiento terapéutico utilizado como primera, segunda o tercera opción.	Cualitativa	Nominal	Hormona adrenocorticotrópica (ACTH), Prednisona, Dexametasona, Inmunoglobulina humana, Rituximab y/o Plasmaféresis.
Dosis y duración del tratamiento: dosis ponderal o por superficie corporal administrada, tiempo de uso y de disminución progresiva del mismo.	Cuantitativa	Discreta	Formulación en UI/Kg/dosis, mgKg/día, mg/m2/dosis, g/Kg/dosis. Tiempo en días o semanas.
Efectos secundarios: respuesta al medicamento que es nociva y no intencionada, a dosis que se apliquen normalmente.	Cualitativa	Nominal	Signos o síntomas posteriores a la administración del tratamiento.
Tratamiento de seguimiento: fármaco con nombre genérico en dosis y duración.	Cualitativa	Nominal	Nombre genérico. Formulación en UI/Kg/dosis, mgKg/día, mg/m2/dosis, g/Kg/dosis. Tiempo en semanas.
Secuelas neurológicas: que se reportaron durante el período de seguimiento comprendido por el estudio.	Cualitativa	Nominal	Signos o síntomas neurológicos que persistieron a pesar de la intervención realizada.
Nivel de evidencia: jerarquización del Centro para la Medicina Basada en Evidencia. ¹² (Anexo 1)	Cuantitativa	Discreta	1- 4 y de A- D.

CONFLICTO DE INTERES Y ÉTICA.

Los autores de esta revisión declaramos que no recibimos apoyo económico ni en especie de ningún laboratorio relacionado con los diversos tratamientos, por lo que no tenemos conflictos de intereses.

PRESENTACIÓN DE LOS RESULTADOS.

Se realizó la búsqueda de acuerdo a los parámetros previamente definidos y se obtuvo 15 artículos que cumplieron los criterios de inclusión, de éstos al aplicar los criterios de exclusión se eliminó uno.

Los artículos seleccionados incluyen 13 que son serie de casos y uno es un estudio de casos y controles.

Los datos obtenidos de cada artículo obtenido se encuentran sintetizados en el anexo 2.

Estudio excluido:

1. **Pranzatelli Michael and cols.** *Cerebrospinal fluid ACTH and Cortisol in opsoclonus-myoclonus: effect of therapy.* Pediatric neurology 2005; 33: 121-126.

Este artículo de casos y controles tiene las siguientes características: 69 pacientes en los casos, con el diagnóstico confirmado del SOM e igual número de pacientes en los controles, con diagnóstico de otra enfermedad neurológica diferente al SOM. En el estudio solamente se contemplan el resultado de laboratorio del cortisol sérico y en líquido cerebroespinal antes y después de la administración de ACTH; por lo tanto no cumple con los objetivos de la presente revisión que eran valorar el estado clínico de los pacientes o bien de marcadores inmunológicos en LCR o sanguíneos por ejemplo la tipificación de las poblaciones linfocitarias ni de las inmunoglobulinas.

RESULTADOS

Dentro de todos los estudio se incluyó un total de 40 pacientes de éstos en 18 se identificó como etiología de SOM una neoplasia principalmente neuroblastoma o ganglioneuroblastoma los cuales fueron resecado quirúrgicamente en 17 de los casos en forma completa y en uno de los casos parcial, 4 pacientes presentaron un cuadro infeccioso previo al inicio de los síntomas entre ellos 1 otitis media, 1 bronquitis viral, 1 neumonía viral y una gastroenteritis viral; el resto de pacientes (18 en total) fueron catalogados como de etiología idiopático, al menos hasta el seguimiento que se brindó.

El uso de ACTH se reporta por Chang B y cols, Sheela S y Yiu V, a dosis que van de 40 a 80 UI/día subcutáneo. Todos reportan mejoría muy rápida e importante aunque no completa; pero de igual forma todos reportan recaídas con la suspensión del medicamento. En solamente un artículo se reporta como efecto secundario la psicosis que resuelve al suspender el medicamento.

Se puede observar en los estudios de Rostásy K y cols, Wilken B y cols y en un paciente de Lean W y cols como el tratamiento de primera elección fueron los *esteroides intravenosos* en dosis inmunosupresoras, ya fuera Dexametasona o Metilprednisolona usualmente en bolus de tres días, los cuales podían repetirse cada semana hasta por cuatro semanas, aunque esta dosificación dependía de los protocolos de cada institución en que se usaron. En todos los casos se observó mejoría clínica en todas las áreas afectadas por el SOM; pero se observó en todos los casos recaídas asociadas a procesos infecciosos posteriores ameritando otro tratamiento para lograr adecuado control. En ningún caso fueron reportados efectos secundarios del uso de esteroides. Cabe mencionar que el artículo de Wilken B y cols combina el uso de esteroides con otras terapias inmunosupresoras como azatriopina y dan pulsos de ciclofosfamida a largo plazo obteniendo resultados mixtos a corto plazo; pero a largo plazo sin síntomas de recaídas y con grado de discapacidad mínima.

El uso de la Inmunoglobulina humana como primera elección fue puesto en práctica en los estudios de Bell J y cols, Burke M y cols, Corapcioglu F y cols, Prazantelli M y cols y en un paciente de Lean W y cols; sin mencionar en el reporte el motivo de porque se escoge como primera elección dicho tratamiento, aunque si se hace referencia a los altos costos financieros que tiene el mantenimiento del mismo. Bell J reporta una rápida mejoría de la sintomatología; pero persistencia de los problemas en el lenguaje e hiperactividad, así como recaídas asociadas a procesos infecciosos. Burke M no refiere la dosis inicial de IgV administrada, sus resultados reportan discreta mejoría, la cual recae al suspender los esteroides de mantenimiento. Lean W no reporta ninguna mejoría y Corapcioglu F reporta empeoramiento de los síntomas y el grupo de Prazantelli M reporta resultados mixtos con mejoría conductuales pero con empeoramiento de mioclonías. No se hace referencia en ningún artículo sobre efectos secundarios.

El Rituximab fue un tratamiento de segunda elección en recaídas en los reportes de Bell J y cols, Chang B y cols, Burke M y Corapcioglu F y cols, éste era utilizado usualmente en combinación con dosis inmunomoduladoras de esteroides o dosis intermedias de IgV. En todos los estudios se hace referencia a la necesidad de premedicación de los pacientes utilizando Acetaminofén y Defenhidramina sin especificar las dosis y las vías de administración, siendo bien tolerado el tratamiento. En todos los artículos se reporta mejoría significativa o bien resolución completa de los síntomas y signos, la dosis que se administró fue la aprobada por la *Food and Drug Administration* (FDA) para pacientes pediátricos que es de 375 mg/m² dosis semanal. Los efectos secundarios reportados son la linfopenia selectiva de CD19+ y CD20+ y solamente Bell J reporta neutropenia; en todos los estudios refieren que esta inmunosupresión no fue significativa como para causar infecciones.

Prazantelli M y cols presenta un artículo de casos y controles en los cuales se inició rituximab como tratamiento secundario posterior al uso de ACTH o Inmunoglobulina teniendo como control pacientes con otros problemas

neurológicos diferentes a SOM. En los pacientes que se inició el rituximab un 81% presenta una mejoría hasta de un 44% del puntaje de afección de SOM, siendo mayor la mejoría en el área de la marcha y movimientos oculares. Se monitorizaron los CD19+ y CD20+ en LCR los cuales estaban elevados previo al tratamiento llegando a normalizarse a los cuatro meses. Este artículo presenta un nivel de evidencia 4-C ya que las poblaciones no eran homogéneas, los controles tenían diferentes problemas neurológicos y además no se aplicó el estándar de referencia (ACTH) a todos los pacientes.

La plasmaféresis fue utilizada únicamente cuando los tratamientos médicos farmacológicos no fueron eficaces en el control de los síntomas o bien, los pacientes presentaron recaídas. En los artículos de Sheela S y cols, Armstrong M y cols y Yiu V y cols se menciona esta elección terapéutica pero no hacen de forma clara una descripción del procedimiento, no mencionan volumen de recambio, tipo de equipo utilizado ni preparación de los pacientes. Se menciona en los artículos la necesidad de utilizar esta opción cuando no se tiene recursos económicos para el uso de fármacos como ACTH, IGV o esteroides. En todos los artículos se menciona mejoría completa de los síntomas y ausencia de secuelas durante el seguimiento.

Prazantelli M y Cols presenta en el año 2009 un estudio en el cual se agrega al tratamiento de base (ACTH, Inmunoglobulina y/o ACTH) un esquema de mofetil micofenolato. En este estudio no es posible valorar la respuesta clínica ya que todos los pacientes seleccionados tenían un grado de compromiso leve y crónico no progresivo. El objetivo del estudio era monitorizar el fenotipo de linfocitos T de LCR y séricos y ver si esto correlacionaba con mejoría del cuadro. Entre los resultados obtenidos se muestra que no hubo cambio significativo en linfocitos T de LCR por lo cual no se pudo hacer la correlación con la mejoría.

DISCUSIÓN.

1. El nivel de evidencia y el grado de recomendación de los estudios disponibles sobre el tratamiento del síndrome de opsoclonus-mioclonus es 4-C. La mayoría de los estudios con que se cuentan son reporte de casos individuales o bien series de casos, por lo que no hay un nivel de evidencia suficiente para recomendar o no recomendar el uso de ACTH, esteroides, Inmunoglobulina humana, rituximab, mofetil micofenolato y plasmaféresis. El único reporte de casos y controles no aplica el estándar de referencia en tratamiento y los dos grupos no cumplen criterios de homogeneidad.

Dada la baja frecuencia del SOM es muy difícil la creación de cohortes o ensayos clínicos controlados.

2. No se cuenta con flujogramas de tratamiento en los cuales se sistematice el orden de los medicamentos, sus dosis y tiempos de duración en pacientes con SOM, por lo que los estudios se basan en la experiencia de los profesionales o en las normas institucionales de cada hospital.
3. No se aplica de manera sistematizada en los diferentes estudios la Escala de Evaluación del Síndrome de Opsoclonus Mioclonus lo que hace que la valoración clínica sea subjetiva y difícil de comparar entre diferentes poblaciones.
4. La presentación de los estudios no menciona que los tratamientos iniciales habituales son ACTH, esteroides o inmunoglobulinas y que el rituximab, mofetil micofenolato y plasmaféresis son la segunda o tercera opción terapéutica al tener presentarse recaídas.

CONCLUSIONES.

1. Debe de plantearse protocolos de cohortes prospectivos en los cuales se puedan evaluar poblaciones con características similares y en la cual se plantee de forma sistematizada los medicamentos, las dosis y la duración de los mismos.
2. Debe de estandarizarse el uso de la Escala de Evaluación de Síndrome de Opsoclonus Mioclonus para poder dar un seguimiento apropiado de la mejoría clínica de los pacientes.

ANEXO 1.

**Clasificación de los niveles de evidencia de Oxford (OCEBM)
Estudios sobre tratamiento, prevención, etiología y complicaciones**

Grado de recomendación	Nivel de evidencia	Fuente
A	1 a	Revisión sistemática de ECA, con homogeneidad, o sea que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección.
	1 b	ECA individual (con intervalos de confianza estrechos)
	1 c	Eficacia demostrada por la práctica clínica y no por la experimentación
B	2 a	Revisión sistemática de estudios de cohortes, con homogeneidad, o sea que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección.
	2 b	Estudio de cohortes individual y ensayos clínicos aleatorios de baja calidad (< 80% de seguimiento)
	2 c	Investigación de resultados en salud
	3 a	Revisión sistemática de estudios de casos y controles, con homogeneidad, o sea que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección.
	3 b	Estudios de casos y controles individuales
C	4	Serie de casos y estudios de cohortes y casos y controles de baja calidad.
*Si tenemos un único estudio con IC amplios o una revisión sistemática con heterogeneidad estadísticamente significativa, se indica añadiendo el signo (-) al nivel de evidencia que corresponda y la recomendación que se deriva es una D		

ANEXO 2.

TRATAMIENTO ABORDADO EN ESTUDIO: RITUXIMAB.

Autores	Bell Jessica, Moran Cassandra y Blatt Julie.
Año	2008
Revista	Pediatric Blood Cancer; 50: 370-371.
País de origen	North Carolina, EEUU
Diseño de estudio	Presentación de un caso
Título del artículo	<i>Response to Rituximab in a Child with neuroblastoma and Opsoclonus-myoclonus</i>
Objetivos del estudio	Presentación de un caso clínico con adecuada respuesta con tratamiento complementario con Rituximab.
Características de la población	Paciente femenina de 19 meses de edad.
Edad de inicio de síntomas	17 meses.
Etiología del SOM	Ganglioneuroblastoma en hilio renal derecho.
Tiempo para el inicio del Tratamiento	Dos meses.
Tratamiento de inicio (Dosis y duración)	Inmunoglobulina humana 1 g/Kg mensual Prednisona 2 mg/Kgdía. Ambos por dos años.
Respuesta terapéutica	Mejoría clínica rápida pero incompleta por problemas de lenguaje, agresividad, atención pobre e hiperactividad. Recaídas asociadas a procesos virales.
Efectos secundarios	No reportados
Tratamiento secundario (Dosis y duración)	A los 46 meses de vida: Rituximab 375 mg/m ² semanal, 6 dosis total. Pretratada con hidrocortisona y difenhidramina.
Efectos secundarios	Linfopenia y neutropenia
Respuesta terapéutica	Después de la 4ª dosis. Mejoría en la ataxia, mejoría habilidades motoras finas, lenguaje comprensible. Más cooperadora.
Tratamiento de seguimiento (Dosis y duración)	No
Secuelas neurológicas	Ya descritas
Nivel de Evidencia	4-C

Autores	Chang Bill, Koch Thomas, Hopkins Katharine y Malempati Suman.
Año	2006.
Revista	Pediatric Neurology; 35: 213-215
País de origen	Oregon, EEUU
Diseño de estudio	Presentación de un caso
Título del artículo	<i>Neuroblastoma found in a 4-year-old after rituximab therapy for Opsoclonus-myoclonus</i>
Objetivos del estudio	Presentación de un caso de una paciente con opsoclonus mioclonus refractario al tratamiento.
Características de la población	Paciente femenino de 48 meses de edad.
Edad de inicio de síntomas	30 meses.
Etiología del SOM	A los 20 meses de iniciado el cuadro y 4 meses de iniciado el tratamiento se detecta Neuroblastoma suprarrenal izquierdo.
Tiempo para el inicio del Tratamiento	10 meses.
Tratamiento de inicio (Dosis y duración)	Prednisona 2 mg/Kgdía y 4 semanas posterior se inicia ACTH 80 UI/día por 6 semanas; seguido de Inmunoglobulina humana 1 g/Kgdía en dos dosis.
Respuesta terapéutica	Pobre respuesta con prednisona, mejoría muy importante en ataxia, opsoclonus e irritabilidad con ACTH. Muy poco cambio con Inmunoglobulina.
Efectos secundarios	Psicosis asociada al inicio de ACTH. Recaída completa a la suspensión de la misma.

Tratamiento secundario (Dosis y duración)	Rituximab 375 mg/m ² semanal por cuatro semanas, iniciado a los 16 meses de iniciado el cuadro. Inmunoglobulina humana mensual y ACTH 16 IU días alternos (dosis baja)
Respuesta terapéutica	Resolución completa de opsoclonus-mioclonus, disminución de irritabilidad, mínimo temblor y ataxia.
Efectos secundarios	Ninguno.
Tratamiento de seguimiento (Dosis y duración)	Inmunoglobulina humana mensual (no dosis) y ACTH días alternos (no dosis).
Secuelas neurológicas	Sin secuelas neurológicas con recuperación de los hitos del desarrollo (24 meses de iniciado el cuadro).
Nivel de Evidencia	4-C

Autores	Burke Michael y Cohn Susan.
Año	2008.
Revista	Pediatric Blood Cancer.
País de origen	Chicago, EEUU.
Diseño de estudio	Presentación de un caso.
Título del artículo	<i>Rituximab for treatment of opsoclonus-myoclonus syndrome in neuroblastoma.</i>
Objetivos del estudio	Presentación de un caso de SOM asociado a neuroblastoma sin respuesta clínica al rituximab.
Características de la población	Paciente masculino de 44 meses.
Edad de inicio de síntomas	42 meses.
Etiología del SOM	Ganglioneuroblastoma suprarrenal derecho.
Tiempo para el inicio del tratamiento	Dos meses.
Tratamiento de inicio (Dosis y duración)	Prednisona 2 mgKgdía por 6 meses e Inmunoglobulina humana una dosis trimestral (no dosis) tres dosis total.
Respuesta terapéutica	Disminución de ataxia y opsoclonus que reaparecieron al suspender esteroides.
Efectos secundarios	No descritos.
Tratamiento secundario (Dosis y duración)	Prednisona 2 mgKgdía, Inmunoglobulina humana 1 gKgdosis (una mensual) y Rituximab 375 mg/m ² todo por cuatro semanas.
Respuesta terapéutica	Después de 6 semanas remisión completa de los síntomas. Con recaída: tremor y cambios de humor.
Efectos secundarios	No descritos.
Tratamiento de seguimiento (Dosis y duración)	Prednisona 2 mgKgdía e Inmunoglobulina humana (no dosis) mensual. Esteroides en descenso muy lento (no descrito).
Secuelas neurológicas	Déficit en el habla que dificulta el aprendizaje y en habilidades motoras finas.
Nivel de Evidencia	4-C

Autores	Prazantelli Michael, Tate Elizabeth, Travelstead Anna y Longee Darryl.
Año	2004.
Revista	Pediatrics; 115: e115- e119.
País de origen	Illinois, EEUU.
Diseño de estudio	Presentación de un caso.
Título del artículo	<i>Immunologic and clinical responses to rituximab in a child with opsoclonus-myoclonus syndrome.</i>
Objetivos del estudio	Presentación de un caso de SOM.
Características de la población	Paciente femenino de 30 meses de vida.
Edad de inicio de síntomas	24 meses.
Etiología del SOM	Postinfeccioso: otitis media y bronquitis.
Tiempo para el inicio del Tratamiento	6 meses
Tratamiento de inicio	Inmunoglobulina humana 1 gKgdía por dos días, Prednisona sin

(Dosis y duración)	dosis.
Respuesta terapéutica	Control moderado conductual, imposibilidad para emitir frases y correr. Empeoramiento de mioclonías.
Efectos secundarios	Intolerancia oral a prednisona por lo que no se administró.
Tratamiento secundario (Dosis y duración)	Un mes posterior se inició Rituximab 375 mg/m ² semanal por cuatro semanas, pretratado con acetaminofén y difenhidramina.
Respuesta terapéutica	Una semana después de iniciado disminución del temblor y mejora de la conducta. Cuatro meses posterior recuperado el habla, sube escaleras, pateo balón.
Efectos secundarios	Linfopenia severa, predominantemente de CD19 y CD20 por 9 meses.
Tratamiento de seguimiento (Dosis y duración)	Inmunoglobulinas humanas (no dosis) de manera periódica (no se refiere cada cuanto) hasta los 58 meses de vida.
Secuelas neurológicas	Moderada disartria, no déficit motor.
Nivel de Evidencia	4-C

Autores	Prazantelli Michael, Tate Elizabeth, Travelstead Anna, Barbosa Jerry, Bergamini Robert, Civitello Lucy, Franz David, Greffe Brian, Hanson Robin, Hurwitz Craig, Kalinyak Karen, Kelfer Howard, Khakoo Yasmin, Montovani John, Nicholson Stacy, Sanders Joann y Wegner Stephen.
Año	2006.
Revista	Pediatric Hematology Oncology; 28 (9): 585-593.
País de origen	Illinois, EEUU.
Diseño de estudio	Casos y controles.
Título del artículo	<i>Rituximab (anti-CD20) adjunctive therapy for opsoclonus-myoclonus syndrome.</i>
Objetivos del estudio	Determinar si el Rituximab disminuye los linfocitos B en el líquido cerebroespinal en el SOM y si se correlaciona con la clínica.
Características de la población	Los casos eran 16 pacientes con SOM, 44% varones, con edad de 3.2 +/- 0.5 años. Los controles eran 16 pacientes con otros diagnósticos neurológicos, con características demográficas similares a quienes por abordaje diagnóstico ameritaban punciones lumbares y toma de productos hemáticos.
Edad de inicio de síntomas	1.6 años previo al ingreso al estudio.
Etiología del SOM	Neuroblastoma en un 50% de los pacientes, resecaados previo al tratamiento.
Tiempo para el inicio del Tratamiento	No reportado en artículo.
Tratamiento de inicio (Dosis y duración)	ACTH en 11 pacientes, Inmunoglobulina humana en 13 pacientes de los cuales 7 estaban en terapia combinada. No se menciona dosis ni duración del tratamiento.
Respuesta terapéutica	Al momento de la evaluación inicial con afección motora, de comportamiento y de sueño estática. 2 severos, 5 moderados y 9 leves.
Efectos secundarios	No reportados en el estudio.
Tratamiento secundario (Dosis y duración)	Rituximab 375 mg/m ² en infusión intravenosa una vez por semana por cuatro semanas. Todos pretratados con Acetaminofén 15 mgKg dosis y Difenhidramina 1- 2.5 mgKg dosis, la mayoría también con Dexametasona 0.05- 0.08 mgKg dosis.
Respuesta terapéutica	Un 81% de los pacientes presentaron mejoría en el puntaje de afección del SOM, con reducción de la puntuación hasta en un 44%, siendo más notorio en el área de la marcha y movimientos oculares. Los CD19+ y CD 20+ en LCR estaban elevados en los casos previo al tratamiento, llegando a estar en niveles similares a los controles a los cuatro meses de tratamiento. De manera similar a nivel sérico. No hubo cambios en las Ig de LCR o sanguíneo.

Efectos secundarios	Un paciente presentó urticaria que resolvió con una dosis extra de difenhidramina, siendo en la primera infusión únicamente.
Tratamiento de terciario (Dosis y duración)	No utilizados en el estudio.
Secuelas neurológicas	No se menciona.
Nivel de Evidencia	4-C

TRATAMIENTO ABORDADO EN ESTUDIO: RITUXIMAB E INMUNOGLOBULINA HUMANA.

Autores	Leen Wilhelmina, Weemaes Corry, Verbeek Marcel, Willemsen Michel y Rotteveel Jan.
Año	2008.
Revista	Pediatric Neurology; 39: 213- 217.
País de origen	Nijmegen, Holanda.
Diseño de estudio	Serie de casos
Título del artículo	<i>Rituximab and Immunoglobulins for relapsing postinfectious opsoclonus-myoclonus syndrome.</i>
Objetivos del estudio	Describir la experiencia clínica en dos casos de SOM en los cuales se utilizó combinación de tratamientos.
Características de la población	Una paciente femenina de 17 meses de vida (A) y paciente femenina de 17 meses de vida (B).
Edad de inicio de síntomas	A: 16 meses, B: 17 meses.
Etiología del SOM	A: infección por virus sincitial respiratorio. B: gastroenteritis por virus parainfluenza.
Tiempo para el inicio del Tratamiento	A: un mes. B: tres días.
Tratamiento de inicio (Dosis y duración)	A: Metilprednisolona 15 mgKg/día, Fenitoina y Diacepam (no dosis) no menciona duración del tratamiento. B: Inmunoglobulina humana 150 mgKg/día por 3 días y clonazepam (no dosis).
Respuesta terapéutica	A: resolución de opsoclonus y mejoría de las mioclonías por un mes, recada asociada a gastroenteritis. B: poca mejoría.
Efectos secundarios	No descritos.
Tratamiento secundario (Dosis y duración)	A: Rituximab 375 mg/m ² quincenalmente por dos meses. B: Un mes posterior se administró Metilprednisolona 15mgKg/día y a los seis meses Rituximab 375 mg/m ² semanal por cuatro semanas.
Respuesta terapéutica	A: mejoría importante no descrita. B: discreta mejoría, con persistencia de mioclonus, opsoclonus y problemas conductuales.
Efectos secundarios	A: vómitos y febrícula en la primera dosis de rituximab, depleción de linfocitos B, hipogammaglobulinemia. B: no descritos.
Tratamiento de seguimiento (Dosis y duración)	A: Inmunoglobulina humana 300 mgKg/dosis, una dosis mensual por cuatro meses. B: Rituximab (8 dosis total) combinado con Inmunoglobulina humana (6 dosis total) por tres meses.
Secuelas neurológicas	A y B: descritos solamente sin recaídas en un seguimiento de 18 meses.
Nivel de Evidencia	4-C

TRATAMIENTO ABORDADO EN ESTUDIO: RITUXIMAB Y ESTEROIDES.

Autores	Corapcioglu Funda, Mutlu Hatice, Kara Bülent, Inan Nagihan, Akansel Gür, Gürbüz Yeim y Topcu Salih.
Año	2008
Revista	Pediatric hematology and oncology; 50: 370-371.
País de origen	Kocaeli, Turquía.
Diseño de estudio	Reporte de un caso.
Título del artículo	<i>Response to rituximab and prednisolone for opsoclonus-myoclonus-ataxia syndrome in a child with ganglioneuroblastoma.</i>
Objetivos del estudio	Presentación de un caso de SOM asociado a neoplasia.
Características de la población	Paciente masculino de 48 años de edad.
Edad de inicio de síntomas	46 meses.
Etiología del SOM	Ganglioneuroblastoma.
Tiempo para el inicio del tratamiento	45 días.
Tratamiento de inicio (Dosis y duración)	Inmunoglobulina humana 1 gKg/día por dos días y Prednisolona 2 mgKg/día por una semana.
Respuesta terapéutica	Empeoramiento de síntomas: ataxia, problemas de marcha y dificultad en el habla.
Efectos secundarios	No reportados.
Tratamiento secundario (Dosis y duración)	Rituximab 375 mg/m ² semanal, premedicando con Acetaminofén y Difenhidramina. Continúo con Prednisolona a 2 mgKg/día.
Respuesta terapéutica	Después de la segunda dosis de Rituximab resuelve la ataxia, después de la cuarta semana resuelven completamente los signos y síntomas.
Efectos secundarios	Linfopenia leve asintomática.
Tratamiento de seguimiento (Dosis y duración)	Prednisolona en dosis de decremento en total de 7 semanas. Rituximab semanal en total de 8 semanas.
Secuelas neurológicas	Después de 5 meses de seguimiento asintomático.
Nivel de Evidencia	4-C

TRATAMIENTO ABORDADO EN ESTUDIO: INMUNOGLOBULINA Y ESTEROIDES.

Autores	Veneselli Edvige, Conte Massino, Biancheri Roberta, Acquaviva Antonio y De Bernardi Bruno.
Año	1998.
Revista	Medical and Pediatric Oncology, 30: 15-17.
País de origen	Genova, Italia.
Diseño de estudio	Reporte de un caso.
Título del artículo	<i>Effect of steroid and high-dose immunoglobulin therapy on opsoclonus-myoclonus syndrome occurring in neuroblastoma.</i>
Objetivos del estudio	Presentación de un caso de SOM con neuroblastoma no resecable quirúrgicamente.
Características de la población	Paciente masculino de 8 meses de edad.
Edad de inicio de síntomas	8 meses.
Etiología del SOM	Neuroblastoma en región lumbo-aórtico con infiltración a los forámenes intervertebrales con compresión medular.
Tiempo para el inicio del tratamiento	Una semana.
Tratamiento de inicio (Dosis y duración)	Dexametasona 0.9 mgKg/día por tres meses.
Respuesta terapéutica	Disminución de los síntomas; pero persistencia de las mioclonías y opsoclonus.
Efectos secundarios	No reportados
Tratamiento secundario (Dosis y duración)	Inmunoglobulina humana 300 mgKg semanal combinado con Dexametasona 0.1 mgKg/día en días alternos, por un mes.

Efectos secundarios	Al intentar la reducción del esteroide ha presentado recaídas.
Tratamiento de seguimiento (Dosis y duración)	Dexametasona 0.1 mg/Kg/día en días alternos.
Secuelas neurológicas	Hiperreflexia en miembros pélvicos.
Nivel de Evidencia	4-C

TRATAMIENTO ABORDADO EN ESTUDIO: ESTEROIDES.

Autores	Rostásy K, Wilken B, Baumann M, Müller-Deile K, Bieber I, Gärtner J, Möller P, Angelini P y Hero B.
Año	2006.
Revista	Neuropediatrics; 37: 291-295.
País de origen	Göttingen, Alemania.
Diseño de estudio	Serie de casos.
Título del artículo	<i>High dose pulsatile dexamethasone therapy in children with opsoclonus-myoclonus syndrome.</i>
Objetivos del estudio	Presentar 11 casos en los cuales la base del tratamiento fue el uso de altas dosis de dexametasona.
Características de la población	2 femeninos y 9 masculinos, edad media del diagnóstico 18.5 meses (13 meses- 48 meses).
Edad de inicio de síntomas	No descrito en serie.
Etiología del SOM	4 pacientes con neuroblastomas, el resto no identificado.
Tiempo para el inicio del Tratamiento	No descrito en la serie.
Tratamiento de inicio (Dosis y duración)	En todos los pacientes Dexametasona 20 mg/m ² por tres días consecutivos. Se dividían en una o cuatro dosis al día de acuerdo al protocolo de cada institución. Un paciente recibió concomitantemente Inmunoglobulina humana debido a presentar varicela al inicio del cuadro.
Respuesta terapéutica	En promedio con mejoría clínica por un lapso de tres meses posterior a lo cual tuvieron recaídas.
Efectos secundarios	Irritabilidad en tres casos, en un caso glucosuria reversible y en otro dolor abdominal severo. En dos pacientes infecciones virales recurrentes. En un caso nefrocalcinosis reversible.
Tratamiento secundario (Dosis y duración)	Dos pacientes ameritaron dos pulsos de ciclofosfamida, sin describir dosis.
Respuesta terapéutica	Remisión en 6 pacientes y recaídas en 5 pacientes.
Efectos secundarios	No descrito en la serie.
Tratamiento de seguimiento (Dosis y duración)	Se mantuvo Dexametasona vía oral en dosis de mantenimiento en promedio por un año. Dosis variable en los pacientes, sin ser especificadas.
Secuelas neurológicas	Seis de los pacientes tuvieron remisión completa del cuadro con afección discreta de habilidades motoras finas, tres pacientes ameritaron educación especial.
Nivel de Evidencia	4-C

TRATAMIENTO ABORDADO EN ESTUDIO: ESTEROIDES Y CICLOFOSFAMIDA.

Autores	Wilken B, Baumann M, Bien C, Hero B, Rostasy K y Hanefeld F.
Año	2008.
Revista	European Journal of Paediatric Neurology; 12: 51- 55.
País de origen	Göttingen, Alemania.
Diseño de estudio	Serie de casos.
Título del artículo	<i>Chronic relapsing opsoclonus-myoclonus syndrome: Combination of cyclophosphamide and dexamethasone pulses.</i>
Objetivos del estudio	Presentar dos pacientes que presentaron múltiples recaídas y poca respuesta terapéutica por lo cual se decide usar ciclofosfamida.

Características de la población	Dos pacientes femeninas de 6 y 11 años de edad.
Edad de inicio de síntomas	P1: 2 años, P2: 2 años.
Etiología del SOM	P1: no detectada, P2: no detectada.
Tiempo para el inicio del tratamiento	P1: 4 años, P2: 9 años.
Tratamiento de inicio (Dosis y duración)	P1: Dexametasona 20 mgm ² día por tres días en intervalos de cada cuatro semanas. P2: Dexametasona 2 mgKg/día y Azatriopina 25 mg por día, Inmunoglobulina humana a 2 gKg en dos ocasiones en un lapso de 9 años.
Respuesta terapéutica	P1: Mejoría durante el tratamiento, con recaída tres semanas después del último pulso. P2: ninguna mejoría.
Efectos secundarios	No reportados en la serie.
Tratamiento secundario (Dosis y duración)	P1: Inmunoglobulina humana 2 gKg dos dosis con cuatro semanas de separación. Se continúan pulsos de Dexametasona y se dan 6 pulsos de Ciclofosfamida 25 mgKg/día. P2: Dexametasona 20 mgm ² dosis cada cuatro semanas y Ciclofosfamida 25 mgKg dosis cada cuatro semanas
Respuesta terapéutica	P1: aumento importante de la sintomatología. Al iniciar ciclofosfamida desaparecen las mioclonías y opsoclonus, mejoría de la ataxia. P2: después del segundo pulso desaparición completa de la ataxia y la irritabilidad.
Efectos secundarios	No observados.
Tratamiento de seguimiento (Dosis y duración)	P1: en observación por 2 años. P2: en observación por 18 meses.
Secuelas neurológicas	P1: amerita escuela especial, camina independientemente, libre de síntomas típicos. P2: condición clínica estable, moderada discapacidad intelectual, asiste a escuela regular con apoyo.
Nivel de Evidencia	4-C

TRATAMIENTO ABORDADO EN ESTUDIO: PLASMAFÉRESIS.

Autores	Sheela S y Mani P.
Año	2003.
Revista	Indian Pediatrics; 41: 499- 502.
País de origen	Kerala, India.
Diseño de estudio	Presentación de un caso.
Título del artículo	<i>Opsoclonus mioclonus syndrome: Response to plasmapheresis.</i>
Objetivos del estudio	Presentación de un caso de SOM refractario al tratamiento.
Características de la población	Paciente masculino de 18 meses de edad.
Edad de inicio de síntomas	12 meses de vida.
Etiología del SOM	Idiopático.
Tiempo para el inicio del tratamiento	6 meses.
Tratamiento de inicio (Dosis y duración)	Dexametasona oral y clonazepam (dosis y tiempo no especificado)
Respuesta terapéutica	Mejoría de los síntomas hasta la suspensión del esteroide.
Efectos secundarios	No reportados
Tratamiento secundario (Dosis y duración)	ACTH 20 UI diarios subcutáneos con incremento gradual hasta 40 UI diarios.
Respuesta terapéutica	Mejoría de la ataxia, con capacidad de caminar, pero persistencia del temblor en ambas manos.
Efectos secundarios	No reportados.
Tratamiento de seguimiento (Dosis y duración)	Plasmaféresis 40 mLKg/día con remplazo con plasma fresco congelado los días 1, 3 y 5 y luego dos veces por semana por dos semanas más. Concomitantemente Prednisolona a 1 mgKg/día con descenso gradual hasta por dos años y Azatriopina 1 mgKg/día por un año.
Efectos secundarios	Anemia severa y hemólisis posterior a la última plasmaféresis.

Secuelas neurológicas	Seguimiento 12 meses posteriores al retiro de todos los fármacos; habilidad motora gruesa normal, fina por debajo del promedio. Habilidades sociales normales.
Nivel de Evidencia	4-C

Autores	Armstrong Michael, Robertson Patricia y Castle Valerie.
Año	2005
Revista	Pediatric Neurology;33: 365- 367.
País de origen	Ann Arbor, EEUU
Diseño de estudio	Presentación de un caso.
Título del artículo	<i>Delayed, recurrent opsoclonus-myoclonus syndrome responding to plasmapheresis.</i>
Objetivos del estudio	Presentar un caso de SOM recurrente resistente al tratamiento farmacológico convencional.
Características de la población	Paciente masculino de 14 meses.
Edad de inicio de síntomas	17 meses.
Etiología del SOM	Ganglioneuroblastoma mediastinal estadio II.
Tiempo para el inicio del Tratamiento	Inmediato.
Tratamiento de inicio (Dosis y duración)	Prednisona 2 mg/Kgdía tres veces por semana por dos semanas y luego descenso gradual en un lapso de cinco semanas más.
Respuesta terapéutica	Resolución de los síntomas por nueve años.
Efectos secundarios	Ninguno.
Tratamiento secundario (Dosis y duración)	Inmunoglobulina humana no específica dosis y Prednisona 2 mg/Kgdía sin especificar duración.
Respuesta terapéutica	Ninguna
Efectos secundarios	Referidos como intolerancia a inmunoglobulina humana.
Tratamiento de terciario (Dosis y duración)	Prednisona 2 mg/Kgdía por siete semanas en la cuales se fue disminuyendo la dosis gradualmente, en conjunto con Plasmaféresis sin especificar volumen de recambio por siete semanas. Se mantuvo con recambios por un año sin especificar intervalos entre sesiones.
Secuelas neurológicas	Sin secuelas.
Nivel de Evidencia	4-C

Autores	Yiu Verna, Kovithavongs Ted, McGonigle Lyle y Ferreira Patrick.
Año	2001.
Revista	Pediatric Neurology; 24: 72- 74.
País de origen	Edmonton, Canada.
Diseño de estudio	Presentación de un caso.
Título del artículo	<i>Plasmapheresis as an effective treatment for opsoclonus-myoclonus syndrome.</i>
Objetivos del estudio	Presentar un caso que presentó falla al tratamiento médico convencional; pero adecuada respuesta a la plasmaféresis.
Características de la población	Paciente femenino de 72 meses de edad.
Edad de inicio de síntomas	22 meses.
Etiología del SOM	Postinfecciosa viral.
Tiempo para el inicio del tratamiento	1 mes.
Tratamiento de inicio (Dosis y duración)	ACTH 150 UI subcutáneo dos veces al día, Aziatropina 2 mg/Kgdía e Inmunoglobulina humana 2 g/Kgdosis cada cuatro semanas por 4 meses en descenso gradual de la ACTH.
Respuesta terapéutica	Mejoría importante de la marcha y el habla a las pocas semanas. Con recaída a la suspensión de ACTH.
Efectos secundarios	No reportados en artículo.
Tratamiento secundario (Dosis y duración)	ACTH 150 UI subcutáneo dos veces al día por un año.

Respuesta terapéutica	Empeoran los síntomas predominantemente marcha y habla.
Efectos secundarios	No reportados en el artículo.
Tratamiento terciario (Dosis y duración)	A los tres años de inicio del tratamiento se inicia: Prednisona 2 mg/Kg/día por 6 semanas con decrementos en los próximos 2 meses y Aziatropina 1 mg/Kg/día. Se inició Plasmáferesis con Albúmina al 5%, sin mencionar el volumen de recambio, días 1- 3 diarios, 4- 11 días alternos y 12- 47 semanal.
Respuesta terapéutica	Mejoría desde la primera semana que fueron progresivas.
Efectos secundarios	Procedimiento sin complicaciones.
Secuelas neurológicas	Asiste a escuela regular con apoyo escolar, lenguaje comprensible con mala entonación.
Nivel de Evidencia	4-C

TRATAMIENTO ABORDADO EN ESTUDIO: MOFETIL MICOFENOLATO.

Autores	Pranzatelli Michael, Tate Elizabeth, Travelstead Anna, Baumgardner Christine, Gowda Narayana, Halthore Sri, Kerstan Peter, Kossak Brian, Mitchell Wendy and Taub Jeffrey.
Año	2009.
Revista	Journal of Child Neurology.
Pais de origen	Illinois, EEUU.
Diseño de estudio	Serie de casos.
Título del artículo	<i>Insights on Chronic-relapsing Opsoclonus-myoclonus from a pilot study of mycophenolate mofetil.</i>
Objetivos del estudio	Presentar 19 casos de SOM en los cuales se administró Mofetil micofenolato y monitorizar la respuesta de los linfocitos T.
Características de la población	19 pacientes, 47% masculinos, 87% con cuadro crónico, 93% previamente tratados, 60% con antecedente de neuroblastoma ya resecaado, edad media de 4.7 años. Todos con cuadro leve.
Edad de inicio de síntomas	No descrito en el estudio.
Etiología del SOM	Neuroblastoma en un 60% de los casos. Resto no mencionado.
Tiempo para el inicio del tratamiento	6- 24 meses.
Tratamiento de inicio (Dosis y duración)	10 pacientes estaban previamente tratados con ACTH, Inmunoglobulina humana o dexametasona. 7 pacientes tratados con Rituximab. No se mencionan dosis de los fármacos ni tiempos de administración.
Respuesta terapéutica	Afección leve con recaídas.
Efectos secundarios	No descritos.
Tratamiento secundario (Dosis y duración)	Mofetil micofenolato 600 mg/m ² dos dosis al día vía oral una hora antes o después de los alimentos.
Respuesta terapéutica	Al iniciar el descenso de los tratamientos primarios que no incluían rituximab presentaron recaídas moderadas, los tratados con rituximab todos recayeron de forma leve. En líquido cerebroespinal no se registró un descenso en las células T en los pacientes con mofetil.
Efectos secundarios	En cuatro pacientes se registró intolerancia gástrica, vómito intermitente o imposibilidad para lograr niveles séricos apropiados del fármaco.
Tratamiento de terciario (Dosis y duración)	No se utilizó.
Secuelas neurológicas	Leves
Nivel de Evidencia	4-C

ANEXO 3.

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Se aplicó en cada estudio evaluado.

Autores	
Año	
Revista	
País de origen	
Diseño de estudio	
Título del artículo	
Objetivos del estudio	
Características de la población	
Edad de inicio de síntomas	
Etiología del SOM	
Tiempo para el inicio del tratamiento	
Tratamiento de inicio (Dosis y duración)	
Respuesta terapéutica	
Efectos secundarios	
Tratamiento secundario (Dosis y duración)	
Respuesta terapéutica	
Efectos secundarios	
Tratamiento de seguimiento (Dosis y duración)	
Secuelas neurológicas	
Nivel de Evidencia	

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dalmau J, Rosenfeld M. **Paraneoplastic syndromes of the CNS.** *Lancet Neurol* 2008; 7:327-340.
2. Tate E, Allison T, Pranzatelli M, Verhulst S. **Neuroepidemiologic trends in 105 US cases of Pediatric Opsoclonus-myooclonus-syndrome.** *J of Pediatric Oncology Nursing*, Vol 22 No. 1, 2005: 8-19.
3. Ramos S, Temudo T. **Síndrome de opsoclonio-mioclonio ¿hasta cuándo seguir investigando?** *Rev Neurol* 2002; 35 (4): 322-325.
4. Ki Pang K, de Sousa C, Lang B, Pike MG. **A prospective study of the presentation and management of dancing eye syndrome/opsoclonus-myooclonus syndrome in the United Kingdom.** *Eur J Paediatr Neurol.* 2009 May 5.
5. Raffaghello L, Conte M, Grandis E, Pistoia V. **immunological mechanisms in opsoclonus-myooclonus associated neuroblastoma.** *European Journal of Paediatric Neurology*, 13 (2009); 219- 223.
6. Pranzatelli MR, Travelstead AL, Tate ED, et al. **B- and T- cell markers in opsoclonus-myooclonus syndrome: immunophenotyping of CSF lymphocytes.** *Neurology* 2004; 62: 1526-32.
7. Sanjiv S, Agarwala MD. **Paraneoplastic syndromes.** *Medical Clinics of North America*; Vol 80, Issue 1 (Jan 1996).
8. Fernández E. **Trastornos del movimiento.** En: **Fejerman N, Fernández Alvarez E. Neurología Pediátrica.** 3ªed. Buenos Aires: Médica Panamericana, 2007: 506-7.
9. Sanger T, Mink J. **Movement disorders.** En: **Swaiman KF. Pediatric Neurology. Principles and practice.** 4th ed. United States of America: Mosby-Elsevier, 2006: 1294-5.
10. Pranzatelli M, Tate E, Travelstead L, Darryl L. **Immunologic and Clinical Responses to Rituximab in a Child with Opsoclonus-Myoclonus Syndrome.** *Pediatrics* 2005;115:e115- e119.
11. The Cochrane collaboration. **Manual de revisores Cochrane.** 4.1.6. Enero 2003.
12. Manterola C, Zavando D. **Cómo interpretar los “Niveles de Evidencia” en los diferentes escenarios clínicos.** *Rev. Chilena de Cirugía.* Vol 61 - Nº 6, Diciembre 2009; pág. 582-595.