



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

---

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN  
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

SEGUIMIENTO DE CONDICIONES CLÍNICO-NEUROLÓGICAS  
EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON SÍNDROME DE  
KINSBOURNE ATENDIDOS EN EL HOSPITAL INFANTIL DE  
MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

T E S I S  
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:  
NEUROLOGÍA PEDIÁTRICA

P R E S E N T A  
DRA. ALEJANDRA CASTAÑÓN GONZÁLEZ

TUTOR DE TESIS:  
Dr. Eduardo Javier Barragán Pérez

Ciudad de México, Febrero 2017.





Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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



**DRA. REBECA GÓMEZ CHICO VELASCO**  
**DIRECTORA DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO**

**TUTOR DE TESIS:**  
**DR. EDUARDO BARRAGAN PEREZ**  
**JEFE DE DEPARTAMENTO DE NEUROLOGIA PEDIÁTRICA**  
**HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**

## **DEDICATORIAS**

Agradezco a cada uno de mis pacientes porque cada niño del Hospital Infantil de México ha dejado una marca en mi vida.

Gracias a mis compañeros Diana, Cynthia, Judmila, Marisol, Josué y Lalo por su amistad incondicional y por acompañarme en los mejores años de mi vida compartiendo su amor por la neurología.

Gracias a todos mis maestros por sus valiosas enseñanzas y por siempre querer compartir sus conocimientos y experiencia.

## ÍNDICE

1. RESUMEN .....	5
2. INTRODUCCIÓN.....	6
3. MARCO TEÓRICO.....	7
4. ANTECEDENTES.....	26
5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	27
6. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	28
7. JUSTIFICACIÓN.....	28
8. OBJETIVOS.....	29
Objetivo general.....	29
Objetivos específicos.....	29
9. HIPÓTESIS.....	29
10. MÉTODOS.....	30
11. CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	31
12. PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	31
13. DESCRIPCIÓN DE VARIABLES.....	32
14. RESULTADOS FINALES.....	37
15. DISCUSIÓN.....	46
16. CONCLUSIÓN.....	48
17. LIMITACIÓN DEL ESTUDIO.....	49
18. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	49
19. IMPACTO Y RELEVANCIA DE LA TESIS.....	49
20. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	50
21. ANEXOS.....	52

## 1. RESUMEN

**Introducción:** El Síndrome de Kinsbourne (SK) es una patología neurológica rara, crónica y recurrente, su incidencia máxima es a los 14 meses por lo que puede interrumpir una etapa crítica del neurodesarrollo. Entre el 70 y 80% de los pacientes pueden tener secuelas neurológicas: déficit cognitivo, visual, motor, lenguaje y conductual, dependiendo de la severidad, edad de inicio, inicio temprano del tratamiento, remisión y número de recaídas. No contamos con literatura que describa cuales son las estrategias que lograron una menor cantidad de comorbilidades por lo que es un desafío ensayar nuevas estrategias de diagnóstico, tratamiento y vigilancia del neurodesarrollo. **Objetivo:** conocer cual fue el resultado posterior al tratamiento en cuanto a la evolución clínica de cada uno de los pacientes, es decir clasificarlos de acuerdo con los criterios de SOMA previo a tratamiento y posteriormente volver a realizar dicha clasificación con cortes a los 3, 5 y 10 años dependiendo de la evolución individual y con esto determinar las estrategias que resultaron más exitosas en la gama de tratamientos y las modificaciones realizadas a los mismos a lo largo del tiempo. **Material y métodos:** se realizó un estudio transversal y retrospectivo a través de un muestreo en expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de SK, utilizando la escala de evaluación de SOMA establecidos por Genoa. Se registraron datos epidemiológicos de interés y los datos obtenidos se analizaron mediante estadística descriptiva utilizando herramientas estadísticas como Excel y SPSS y se obtuvieron medidas de tendencia central, tablas de distribución de frecuencia y porcentaje. **Resultados:** Variables (frecuencia máxima): género: femenino, 6/11 (54.5%); tiempo entre el inicio de los síntomas y el tratamiento: un mes, 5/11 (45.5%); manifestación clínica inicial: ataxia, 8/11 (88%); etiología: paraneoplásico, 5/11 (45.5%); neuroblastoma: ausente, 6/11 (54.5%); localización del neuroblastoma: paravertebral, 3/5 (60%); opsoclonus: moderado a severo (91%); mioclonus: moderado, 7/11 (63.6%); ataxia/marcha: severo, 10/11 (90.9%); ataxia/postura: severo, 9/11 (81.8%); estado de ánimo: moderado, 5/11 (45.5%); primer tratamiento: farmacológico, 10/11 (90.9%); tratamiento farmacológico: esteroide, 10/11 (90.9%), esteroide + gammaglobulina + quimioterapia + verapamilo + BDZ, 3/11 (27,3%); farmacológico + intervención quirúrgica, 5/11 (45.5%); rehabilitación: todos recibieron terapia física, de lenguaje y cognitivo/conductual; evolución a 3 años: con mejoría, 3/11 (27.3%). Análisis de variables numéricas utilizando medidas de tendencia central. Edad de diagnóstico: promedio 26 meses (DE 14.8); edad de inicio de los síntomas: promedio 23.3 meses (DE 15.1); edad de inicio del tratamiento: promedio 21 meses (DE 13.4); duración del tratamiento:

promedio 32.3 meses (DE 26.9); ciclos de gammaglobulina: promedio 4.5 (DE 5.4); ciclos de quimioterapia: promedio 3.73 (DE 4.3); duración de tratamiento con verapamilo: promedio 5.8 meses (DE 8); número de recaídas: promedio 1.45 (DE 0.6); **Conclusión:** Encontramos que no hay asociación significativa entre la reevaluación del paciente con mejoría a 3, 5 y 10 años según la escala de SOMA porque se perdió el seguimiento ó porque el paciente se mantuvo constante en la evaluación. Conocimos los datos demográficos de nuestro grupo de estudio, logramos determinar los tratamientos requeridos, es decir, qué medicamentos fueron utilizados, así como otras terapias coadyuvantes requeridas durante la evolución y de forma independiente a los criterios de evaluación de Genoa. Por último encontramos que dentro de los diez años estudiados no se seguía un protocolo estandarizado por lo que el registro de datos tanto cuantificables como cualitativos es muy variable, lo que no permite identificar una tendencia en cuanto a la relación causa, tratamiento y evolución. Se deberá llevar un mejor registro de éstos pacientes con el protocolo de tratamiento establecido en nuestro hospital para poder realizar otro estudio que nos dé resultados estadísticamente significativos.

## 2. INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Kinsbourne es una patología neurológica rara, adquirida, crónica y recurrente. Su incidencia no está definida y es poco común; en Reino Unido se estimó una incidencia de 0,18 nuevos casos pediátricos por millón de habitantes por año (8). Afecta más frecuentemente a niños entre 1.5 y 2 años no teniendo, según varias series publicadas, predominio de sexo (8), ocurre en su mayoría en la edad pediátrica, principalmente del lactante y del niño pequeño previamente sanos, en el rango de los 6 a los 36 meses, con una incidencia máxima hacia los 14 meses. Puede interrumpir una etapa crítica de su desarrollo cognitivo y motor. (4) Se caracteriza por la presencia de opsoclonus (movimientos sacádicos espontáneos oculares rápidos, irregulares, de gran amplitud ocurriendo en todas las direcciones de la mirada sin intervalos, antes conocido como sacadomanía); mioclonías que pueden afectar el tronco, las cuatro extremidades o la cara y ataxia cerebelosa (1).

### **3. MARCO TEÓRICO**

#### **Epidemiología**

La incidencia de SOM es estimada de 1 en 10 millones, ocurriendo el síndrome en el 2-3% del total de pacientes con neuroblastoma. Más del 50% de los niños con SOM lo tiene en el contexto de un neuroblastoma; algunos investigadores especulan que la incidencia de neuroblastoma en niños con SOM es más alta, pero una respuesta inmunológica celular o mediada por anticuerpos destruye el tumor antes de su detección. El SOM en niños se ha reportado en algunas infecciones incluyendo el virus de Epstein-Barr, *Streptococcus Sp*, y *Mycoplasma pneumoniae*. (15)

La incidencia de SOM era de 0.18 casos por millón de población al año en un estudio prospectivo realizado en el Reino Unido en todos los hospitales de neurología pediátrica. (16)

#### **Manifestaciones clínicas**

La edad de inicio es típicamente en el segundo año de vida, y solo ocasionalmente se reporta el síndrome al final de la infancia o después de los 3 años de vida. Usualmente le ocurre a lactantes justo después del inicio de la marcha, con pérdida de la habilidad para caminar y sentarse en pocos días. (13)

El cuadro clínico suele instaurarse de forma rápida en una o dos semanas, pero su evolución puede ser más lenta. El tiempo que transcurre entre la presentación de los síntomas y el diagnóstico de la enfermedad es en promedio de 3.8 meses (2). El signo inicial en 88.5% de los pacientes es la ataxia (4). La clínica dominante es un temblor que aumenta con la acción y que se asocia a discinesias oculares con movimientos oculares rápidos irregulares y caóticos (opsoclonus), puede persistir durante el sueño, asociados con frecuencia a mioclonías que son descritas como contracciones breves y súbitas de diversos grupos musculares (cara, cabeza, cuello, dedos de las extremidades y tronco). El mioclonus generalmente desaparece durante el sueño, aunque puede permanecer incluso durante el sueño en algunos casos, en algunos niños es sensible a diferentes estímulos (luz, ruido, estímulos dolorosos) y frecuentemente se incrementa con la acción (11); se acompaña de movimientos palpebrales rápidos, cuando las oscilaciones están limitadas



sólo al plano horizontal se denomina aleteo o flutter palpebral (10); la ataxia consiste en movimientos involuntarios, irregulares, incoordinados tanto del tronco como de las extremidades asociados a temblor de intención, conservando otras funciones cerebelosas (3).

El inicio es agudo o subagudo con ataxia limitando o impidiendo la habilidad para caminar o sentarse en un período generalmente de días. Los disturbios del sueño se presentan en el período inicial mientras que la irritabilidad extrema es otro síntoma precoz y persistente.(10)

Los signos neurológicos van a variar ampliamente en su forma de expresión y no necesariamente todos se presentan juntos. El opsoclonus, en particular, puede ser intermitente o iniciar de forma tardía, en ocasiones apareciendo semanas después de la ataxia. Por el contrario, algunos cambios discretos en la conducta se pueden observar semanas antes del inicio de los síntomas típicos. (13)

Durante su evolución, el SOM puede tener un curso oscilante con remisiones y recaídas de todos los síntomas o de algunos de ellos, en ocasiones desencadenados por situaciones de estrés, cuadros infecciosos o reducción de la dosis de esteroides. (12)

Se han documentado características mentales y emocionales como la ansiedad, irritabilidad, letargo, malestar general que puede diferenciarse de las anomalías motoras que pueden durar más. Aproximadamente la mitad de los casos pediátricos, independientemente de la etiología, son considerados como encefalopatía, pero la obnubilación mental no suele ser una característica de los niños. En los adultos, la encefalopatía va de irritabilidad o labilidad emocional leve a coma y muerte. Se asocia con el cuadro la presencia de cefalea, mal estado general, disminución en la agudeza visual, vómitos, sialorrea, letargia y alteraciones del sueño (1).

Se han reportado otros problemas inespecíficos en la exploración neurológica involucrando el lenguaje como disfasia, disartria con el habla ininteligible o mutismo. Existe discrepancia en la bibliografía en cuanto a los reflejos de estiramiento muscular, refiriéndose desde abolidos, disminuidos, normales o incrementados así como tono muscular (normal, disminuido o incrementado) y reflejos patológicos (presentes o ausentes). La mayoría de los autores considera el examen sensitivo normal (1).

La conjugación de estos eventos, da como resultado la incapacidad física del

individuo para la deambulaci3n o la sedestaci3n, acompa1ados de la p3rdida de habilidades motoras adquiridas (10) y cognitivas como comprensi3n y el lenguaje (10).

La evoluci3n puede ser cr3nica, con reca3das y secuelas mentales y motoras. Los estudios neuropatol3gicos del S3ndrome de Kinsbourne no han clarificado su patogenia (2).

Existen diferentes escalas para realizar el diagn3stico y para valorar la severidad del SOM seg3n diferentes bibliograf3as.

<b>TABLA 4. ESCALA DE SEVERIDAD DEL SOM (8)</b>				
<b>ESTÁTICA</b>	<b>MARCHA</b>	<b>FUNCIÓN DEL BRAZO Y MANO</b>	<b>OPSOCLONUS</b>	<b>COMPORTAMIENTO</b>
0 - Equilibrio normal para la edad sentado y de pie.	0 - Normal para la edad.	0 - Normal para la edad.	0 – Ausente.	0 – Normal.
1 - Leve inestabilidad con aumento de la base de sustentaci3n.	1 - Logra marcha independiente pero con aumento de la base de sustentaci3n.	1 - Temblor o mioclon3as le ves in frecuentes sin repercusi3n funcional.	1 - Infrecuente o solo con los cambios en la fijaci3n.	1 - Algo irritable pero se consuela. Perturbaci3n leve del sue1o. sensitiva-motora
2 - Imposibilidad de estar de pie sin soporte. Logra estar sentado sin ayuda.	2 - Marcha con ayuda.	2 - Alteraci3n en la motricidad fina, logra manipulaci3n de objetos de mayor tama1o.	2 - Frecuente. Interfiere en la fijaci3n y el seguimiento.cerebelosa	2 - Irritabilidad y perturbaci3n del sue1o que interfiere en la vida del ni1o y de la familia. sensitiva-motora
3 - Imposibilidad de mantenerse sentado sin usar las manos u otro soporte.	3 - No logra marcha aun con ayuda.	3 - Importante dificultad en las tareas de manipulaci3n.	3 - Persistente, interfiere constantemente en la fijaci3n y seguimiento.	3 - Gran irritabilidad y disconfort gastrointestinal/Neuropat3a auton3mica*

<b>TABLA 5. CRITERIOS DE EVALUACION DE SOM</b>		
<b>GRADO DE OPSOCLONUS</b>		
0	NADA	
1	LEVE	
2	MODERADO	
3	SEVERO	
<b>GRADO DE MIOCLONUS/FUNCION MANO BRAZO</b>		
0	NADA	
1	LEVE	
2	MODERADO	
3	SEVERO	
<b>GRADO DE ATAXIA/MARCHA</b>		
0	NADA	
1	LEVE	
2	MODERADO	
3	SEVERO	
<b>GRADO DE ATAXIA/POSTURA</b>		
0	NADA	
1	LEVE	
2	MODERADO	
3	SEVERO	
<b>ESTADO DE ANIMO/ALTERACIONES DEL SUEÑO</b>		
0	NORMAL	
1	SE LEVANTA DURANTE LA NOCHE, DESPERTARES OCASIONALES	
2	POBRE SUEÑO/IRRITABILIDAD Y ENOJO/TRASTORNO DE SU VIDA QUE INTERVIENE CON SU VIDA DAIRIA	
3	SEVERA ALTERACION DEL SUEÑO Y PROBLEMAS DEL ESTADO DE ANIMO	

## **Etiología**

Hasta en 27% de los casos no se consigna algún antecedente patológico relacionado al inicio de los síntomas. Aunque se pueden encontrar las siguientes causas:

**1. PARANEOPLÁSICO:** Está frecuentemente asociado a neuroblastomas (en más del 50% de los casos), ganglioneuroblastomas y raramente a hepatoblastomas en niños. En adultos se ha asociado a tumores de mama y pulmón, ovario, vejiga, melanoma, tiroides, renal, timo, neurofibrosarcoma, condrosarcoma y enfermedad de Hodgkin. El carcinoma de ovario ha sido relacionado de manera excepcional con Síndrome de Opsoclonus Mioclonus (5).

**2. POSTINFECCIOSO:** El cuadro puede ser precedido por diferentes infecciones virales subagudas (virus Epstein-Barr, Citomegalovirus, virus de la encefalitis de St. Louis, Coxsackie B3, parotiditis, varicela zoster, rubéola, enterovirus) (9); infecciones bacterianas (infección por *Mycoplasma pneumoniae*, *Salmonella*, *Rickettsia*), otros: agentes de la Malaria (*Plasmodium*) (2), *Borrelia* y *Mycobacterium tuberculosis* (9).

**3. FARMACOLÓGICAS:** Ketamina, litio, diazepam, fenitoína, antidepresivos tricíclicos (amitriptilina). (9)

**4. TÓXICAS:** Cocaína, anfetaminas, organofosforados, tolueno, talio.

**5. DESMIELINIZANTES:** Esclerosis múltiple (5).

**6. METABÓLICAS:** Coma hiperosmolar no cetósico (9).

**7. OTRAS ETIOLOGÍAS:** Posterior a inmunizaciones (SABIN) (2), meningitis aséptica y otros procesos autoinmunes, tumor intracraneal con invasión del tronco encefálico.

El síndrome de Kinsbourne aparece entre un 2% a un 3% de los casos de neuroblastoma, Su localización habitual es la abdominal, pero puede aparecer a lo largo de toda la cadena simpática. Normalmente el tumor es pequeño, localizado y bien diferenciado, con un buen pronóstico. El compromiso metastásico para los linfonodos localizados en la región del tumor es común, aunque las metástasis a distancia sean raras. Puede haber una remisión de la sintomatología después de la retirada de la neoplasia, aunque esta remisión no se presenta en todos los casos (1).

TABLA 6. CAUSAS DEL SÍNDROME DE OPSOCLONUS MIOCLONUS (5)	
ETIOLOGÍA	IDX DIFERENCIALES
Paraneoplásico	- Neuroblastomas - Ganglioneuromas - Hepatoblastomas en niños. - En adultos se ha asociado a tumores de mama, pulmón, tumores ováricos, mama, ginecológico, vejiga, melanoma, tiroides, renal, tímico, neurofibrosarcoma, condrosarcoma, enfermedad de Hodgkin y cáncer de pulmón.
Postinfeccioso	- Infecciones virales subagudas: virus Epstein-Barr, Citomegalovirus, virus de la encefalitis de St. Louis, Coxsackie B3, parotiditis, varicela zoster, rubéola, enterovirus - Infecciones bacterianas: infección por Mycoplasma pneumoniae, Salmonella, Rickettsia. - Otros: agentes de la Malaria (Plasmodium), Borrelia y Mycobacterium tuberculosis.
Tóxicas	Cocaína, anfetaminas, organofosforados, tolueno, talio.
Desmielinizantes	Esclerosis múltiple (5)
Metabólicas	Coma hiperosmolar no cetósico (9)
Otras etiologías	Posterior a inmunizaciones (SABIN) (2), meningitis aséptica y otros procesos autoinmunes, tumor intracraneal con invasión de tronco encefálico, hemorragia en protuberancia o tálamo, traumatismo craneoencefálico, hidrocefalia, y sarcoidosis (9).
Causa desconocida (idiopática)	

## Fisiopatología

### Neurobiología de los movimientos sacádicos

El opsoclonus es un trastorno de los movimientos sacádicos. Los movimientos sacádicos son movimientos oculares voluntarios rápidos usados para redirigir la mirada de un punto de interés a otro. Este movimiento debe ser rápido, breve y exacto para permitir una visión clara. En el humano los movimientos sacádicos son rápidos, breves (típicamente duran entre 30-100), exactos y se frenan abruptamente. Durante la búsqueda visual el punto de fijación se mueve entre distintos objetos que están en diferentes direcciones y profundidades. El movimiento sacádico generalmente tiene componentes conjugados, en los que ambos ojos giran en la misma dirección y componentes desconjugados (versivos) en los que los ojos giran o rotan en distinta dirección. En el tronco cerebral se localiza la maquinaria esencial para generar estos movimientos aunque aún los mecanismos no están totalmente aclarados. Las neuronas de la protuberancia están especialmente dedicadas a los componentes horizontales sacádicos, mientras que en el mesencéfalo se controlan los componentes verticales y rotatorios. Diversos modelos

han sido diseñados para comprender los mecanismos neuronales de estos movimientos, modelos que por una parte son desafiados por los distintos trastornos del movimiento sacádico, pero por otra generan la posibilidad de un tratamiento racional.

Dos tipos de neuronas son críticas para generar los movimientos sacádicos: las neuronas paroxísticas premotoras (NPP) que se proyectan en forma directa a los núcleos oculomotores III-IV-VI y las neuronas omnipausa. Las NPP “excitatorias” horizontales se localizan en la formación pontina reticular paramediana que se proyecta sobre el núcleo homolateral del nervio motor ocular externo y a una red de neuronas del núcleo prepósito del hipogloso y el núcleo vestibular medial adyacente. La lesión de esta formación anula los movimientos sacádicos horizontales. El segundo grupo de NPP son “inhibitorias”; las horizontales se localizan en la formación reticular bulbar, y se proyectan especialmente sobre el núcleo del motor ocular externo contralateral. Las NPP excitatorias relacionadas con los movimientos verticales y rotatorios se localizan en el pedúnculo cerebral y también se proyectan a los núcleos oculomotores del pedúnculo (motor ocular común y patético) y al núcleo intersticial de Cajal. Las NPP inhibitorias también relacionadas con estos movimientos se ubican en los núcleos intersticiales del fascículo longitudinal medial.

El segundo grupo de neuronas que intervienen en los movimientos sacádicos son las neuronas omnipausa. Estas neuronas se encuentran cerca de la línea media en el núcleo interpósito del rafe entre las raíces del VI par y sus arborizaciones dendríticas y cruzan la línea media. Estas neuronas son glicinérgicas e inhibirían las neuronas premotoras excitatorias que, como se mencionó se proyectan en forma monosináptica sobre las neuronas de los nervios oculomotores. Las neuronas omnipausa descargan continuamente inhibiendo las NPP excitatorias y dejarían de actuar inmediatamente antes del movimiento sacádico, o sea cuando reciben la orden del comando sacádico de otras estructuras del tronco cerebral o de la corteza. Se postula también que actuarían como un neuromodulador para aumentar el estado de respuesta de las neuronas relacionadas con este movimiento ocular. Las NPP inhibitorias también descargarían simultáneamente con las excitatorias para asegurar la ley de Sherrington de inervación recíproca. La integración de todos estos grupos neuronales no está aún bien dilucidada.

Otras estructuras que están también involucradas en los movimientos sacádicos son: los tubérculos cuadrigéminos superiores, (cuya función especial sería identificar el objetivo a ser dirigida la mirada), la formación reticular mesencefálica central probablemente relacionada con la iniciación y finalización del movimiento, el cerebelo

(relacionada con la exactitud del movimiento), las células de Purkinje del vermis, el núcleo fastigio (neuronas de este núcleo se conectan con las NPP en el tronco cerebral contralateral) y finalmente varias áreas de la corteza cerebral están involucradas en identificar y seleccionar blancos.

### **Fisiopatología del Síndrome de Opsoclonus Mioclonus Ataxia:**

Anteriormente se creía que las neuronas omnipausa han sido involucradas en la fisiopatología del opsoclonus, sin embargo, las evidencias neuropatológicas de pacientes con opsoclonus y carcinoma de pulmón no apoyaron esta hipótesis ya que no se detectaron cambios histopatológicos en estas células. Por otra parte, la lesión específica de estos grupos celulares no produce oscilaciones sacádicas. Wong et al, propusieron que una desinhibición más que una inactivación del núcleo fastigio en el cerebelo sería la causa del opsoclonus. Entre las evidencias que soportan esta hipótesis se podría mencionar la activación bilateral del núcleo fastigio demostrada por resonancia magnética funcional (fMRI) en dos pacientes con opsoclonus. La disfunción del vermis cerebeloso desde donde células de Purkinje ejercen una acción inhibitoria sobre el núcleo fastigio ha sido detectada en dos pacientes con opsoclonus por tomografía de emisión de fotones simples. Sin embargo se reportaron los hallazgos de un paciente con lesión quirúrgica de los núcleos fastigos confirmada por MRI que presentaba oscilaciones de alta frecuencia durante los movimientos sacádicos de convergencia. Finalmente, Ramat et al, elaboraron un modelo que sugiere que una disfunción de las NPP inhibitorias serían la causa del opsoclonus y flutter ocular. (10).

Los hallazgos anatomopatológicos tampoco han sido muy claros. Se reportó una pérdida difusa de células de Purkinje y neuronas en el núcleo dentado, pérdida de células de Purkinje y granulosas o sólo un infiltrado perivascular de linfocitos ampliamente distribuido en todo el encéfalo. Estos escasos hallazgos anatomopatológicos apoyarían la hipótesis de una disfunción neuronal transitoria más que de una lesión en una estructura o grupo celular. (10)

El otro síntoma cardinal del SOM es el mioclonus. Los hallazgos clínicos y electrofisiológicos del mioclonus en pacientes con SOM son consistentes con un origen en el tallo cerebral con anomalías simultáneas en los circuitos cerebelosos. (10)

## **Inmunopatogénesis**

Numerosas evidencias apoyan que un mecanismo autoinmune está involucrado en la patogénesis de esta entidad. Niños con SOM y más frecuentemente adultos presentan un aumento de diversos autoanticuerpos contra estructuras del sistema nervioso. Anticuerpos antineuronales contra proteína Hu han sido detectados en algunos pacientes con SOM especialmente en niños con neuroblastoma. Anticuerpos antineuroleukina se encontraron en niños con SOM asociado a infección postestreptocócica, y anticuerpos antigliadina y antiendomiso en un niño con enfermedad celíaca. Además, los padres de niños con SOM tienen una elevada prevalencia de trastornos autoinmunes y de autoanticuerpos, como se observa también en otras enfermedades autoinmunes. Otro hallazgo a favor de un mecanismo autoinmune es el hallazgo de pleocitosis en el LCR con proteínas totales elevadas y bandas oligoclonales en algunos pacientes. Finalmente, estos pacientes responden generalmente a ACTH, esteroides, inmunoglobulina endovenosa o agentes quimioterapéuticos. (10)

Actualmente se considera que los linfocitos T que responden a antígenos asociados con el tumor, llevan a la activación de linfocitos B. Esto se basa en la presencia de linfocitos T en el neuroblastoma, aumento de la población de células CD5 B en el líquido cefalorraquídeo y anticuerpos en suero con propiedades citotóxicas en niños con SOM. Un aumento de neopterinina en el LCR ha sido reportado recientemente también en estos pacientes apoyando el rol de la activación inmune celular en las etapas iniciales de la enfermedad. Otro aspecto a ser también considerado es que niños con SOM tienen una mayor frecuencia de HLA clase II DRB1\*01 indicando que un factor genético predispone a que ciertos niños desarrollen SOM y explicaría por qué sólo un pequeño porcentaje de los pacientes con neuroblastoma lo presentan. El pronóstico de los pacientes con neuroblastoma asociado con SOM es mejor que el de aquellos que no lo tienen. (10)

Korfei et al., demostraron que la IgG de pacientes con SOM pero no la IgG de pacientes con neuroblastoma sin SOM se unen a antígenos de superficie de células del neuroblastoma y que estos anticuerpos tienen efectos apoptóticos y antiproliferativos sobre distintas líneas celulares del neuroblastoma.(10)

La posible relación con una alteración del sistema inmunitario tiene su base en la eficacia de la respuesta al tratamiento con ACTH y corticoides. Se ha sugerido que estos anticuerpos podrían ser directamente responsables de la patogenia del SOM por reacción cruzada entre epítomos tumorales y antígenos neuronales. Sin embargo, la relación entre



anticuerpos antineuronales y cáncer subyacente no es directa ya que estos anticuerpos anti-Ri han sido descritos en pacientes con SOM sin cáncer y a la inversa se han detectado casos de SOM asociado a cáncer sin anticuerpos circulantes. La presencia de anticuerpos anti Ri o del SOM en un paciente obligaría a investigar la existencia de un cáncer subyacente. Además, la presencia de SOM en un paciente con neoplasia diagnosticada y tratada, obligaría a descartar una reactivación de su enfermedad tumoral (5).

TABLA 7. SÍNDROMES PARANEOPLÁSICOS, TUMORES ASOCIADOS Y ANTICUERPOS. (17)		
SÍNDROME CLÍNICO	TUMORES ASOCIADOS	ANTICUERPOS ASOCIADOS*
<b>Encefalitis límbica</b>	SCLC, Ca. testicular, timoma, teratoma, Enfermedad de Hodgkin, no SCLC	Anti-Hu (ANNA-1), anti-Yo (PCA-1), anti-Ri (ANNA-2), ANNA-3, anti-Ma1, anti-Ma2 (Ta), anti-ampifisina, anti-CRMP5s, anti-CV2, PCA-2, anti-CRPM3, 4, anti NR2B, NR2A, Ac GABA B, AMPAR (anti-Rec GABA B, anti Rec-AMPA)
<b>Degeneración cerebelar</b>	Ca de mama, Ca de ovario, SCLC, Enfermedad de Hodgkin.	Anti-Yo (PCA-1), anti-Hu (ANNA-1), anti-Tr, anti-Ri(ANNA-2), anti-mGluR1, anti-VGCC, anti-Ma1, anti-RMP5 (CV2), anti-Zic4
<b>Opsoclonus mioclonus</b>	Neuroblastoma, SCLC, Ca. de mama	Anti-Ri (ANNA-2), anti-Yo (PCA-1), anti-Hu (ANNA-1), anti-Ma1, anti Ma2 (Ta), anti-ampifisina, anti-CRMP5 (CV2).
<b>Síndrome de Stiff person</b>	Ca de mama, SCLC, enfermedad de Hodgkin.	Anti-ampifisina, anti-GAD, anti-Ri (ANNA-2), anti-gefrina.
<b>Retinopatías</b>	SCLC, melanoma y Ca. de mama	Anti-recoverina anti-enolasa, anti-TULP1, anti-prot.PTB-like, anti-fotoreceptor celular nuclear específico, anti-CRMP5 (CV2).
<b>Síndrome de neurona motora</b>	Síndromes linfoproliferativos, SCLC, Ca de mama y Ca de ovario.	Anti-Hu (ANNA-1), anti-Yo (PCA-1), anti-MAG, anti-SGPS, anti-gangliosidos GM1, GM2, GD1a, and GD1b.
<b>Neuropatía periférica</b>	SCLC, timoma, síndromes linfoproliferativos.	Anti-Hu (ANNA-1), anti-CRMP5 (CV2), anti-MAG, anti-SGPS, anti-gangliosidos GM1, GM2, GD1a, and GD1b.
<b>Neuromiotonía</b>	Timoma, Enfermedad de Hodgkin, SCLC	Anti-VGKC, anti-Hu (ANNA-1).
<b>Síndrome de Lambert Eaton</b>	SCLC	Anti-P/Q VGCC
<b>Miastenia gravis</b>	Timoma	Anti-AChR, anti-titin, anti-rianodina
<b>Miopatías inflamatorias</b>	Linfoma No-Hodgkin, Ca. de ovario, Ca, de pulmón, Ca. gástrico, Ca. de páncreas, Ca. de vejiga.	Anti-Jo-1, anti-JO, anti-Mi-2, anti-p155

AMPA, alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor; ANNA, antineuronal nuclear antibody; CRMP, collapsin response mediator protein; GABA<sub>B</sub>, gamma-aminobutyric acid type B receptors; GAD, glutamic acid decarboxylase; MAG, myelin-associated glycoprotein; NR, N-methyl- d -aspartate (NMDA) receptor; PCA, Purkinje cell autoantibody; PTB, polypyrimidine tract binding; SCLC, small-cell lung cancer; SGPS, sulfated glucuronic acid paragloboside; TULP1, tubby-like protein 1; VGCC, voltage-gated calcium channels; VGKC, voltage-gated potassium channel.

### **Ubicación de la lesión en el Síndrome de Opsoclonus Mioclonus.**

El lugar de la lesión causante del opsoclonus es desconocido. Anteriormente se creía el SOM era resultado de la anomalía en el control inhibitorio tónico ejercido por las “células omnipausa” localizadas en la formación reticular pontina paramediana (PPRF) sobre las neuronas que desencadenan los movimientos sacádicos horizontales y verticales, siendo el sitio más probable de lesión la región pretectal del tronco. (5).

Sin embargo, estudios de autopsia en pacientes con SOM no han demostrado daño en la región de las células omnipausa. Por el contrario, se han encontrado las lesiones en las células de Purkinje del vermis cerebeloso dorsal. Además, lesiones generadas experimentalmente a las neuronas omnipausa, no producen opsoclonus sino enlentecimiento de los movimientos sacádicos. (9)

Aunque el mecanismo fisiopatológico exacto responsable del opsoclonus permanece incierto, la mayoría de evidencia actual apunta hacia el núcleo fastigio del cerebelo. (9) Actualmente, se considera que la generación del opsoclonus es el resultado de la desinhibición del núcleo fastigio, específicamente la región oculomotora del mismo. Se considera también que hay una alteración en el funcionamiento de las células de Purkinje gabaérgicas del cerebelo y sus vías (10). La porción posterior del vermis (lóbulo VII) y la porción caudal del núcleo fastigio (región oculomotora) contienen neuronas relacionadas con el funcionamiento de las sacadas; estas neuronas se proyectan a las neuronas en estallido o descarga (burst neurons) excitatorias e inhibitorias, que son las responsables de la generación de las sacadas, incrementando su tasa de descarga, también se proyectan a las células omnipausa inhibiendo su descarga. Al activarse la región oculomotora del vermis, se inhibe la porción oculomotora del núcleo fastigio durante las sacadas lo que permite la fijación visual. Si el vermis se lesiona, se desinhibe el núcleo fastigio cuyas proyecciones excitan las células generadoras de movimientos sacádicos (células de disparo excitatorias e inhibitorias) generando éstos movimientos en todas las direcciones, además, inhiben a las células omnipausa. (9)

Un estudio con resonancia magnética funcional confirma esta hipótesis al demostrar activación exagerada del núcleo fastigio en dos pacientes con opsoclonus. Igualmente, los estudios con resonancia magnética funcional sugieren la pérdida del control inhibitorio de las células de Purkinje sobre el núcleo fastigio. (9)

## Diagnóstico

Con respecto al diagnóstico, éste se establece clínicamente. Las pruebas clínicas, electroencefalograma, examen de líquido cefalorraquídeo y resonancia magnética suelen encontrarse dentro de la normalidad. (9) Sin embargo, es necesario investigar intensivamente la presencia de un neuroblastoma asociado mediante exámenes radiológicos, nucleares y bioquímicos, sin olvidar que la normalidad de los niveles de catecolaminas no descartará la presencia del mismo (2).

Se debe priorizar en el plan de estudios la situación clínica epidemiológica, por lo tanto estará basado en los antecedentes del paciente (uso de drogas- enfermedades preexistentes, contacto accidental o no accidental con tóxicos) y se deberá considerar aquellas patologías que puedan requerir un tratamiento inmediato, por lo que una RMN y punción lumbar son prioritarios. Hattori et al describieron lesiones pontinas en dos pacientes con SOMA postinfeccioso y en la evolución de este síndrome puede detectarse atrofia cerebelosa (10)

El diagnóstico de las etiologías infecciosas o parainfecciosas solo puede realizarse con el estudio de serología y PCR de LCR de los posibles agentes etiológicos (9)

El análisis del LCR puede mostrar leve pleocitosis y aumento de proteínas. Si estos resultados son negativos se deberá buscar un neuroblastoma oculto (Tabla 2). Si la evaluación inicial es negativa se deberá repetir después de algunos meses. (10)

El protocolo de screening incluye: Resonancia Magnética o Tomografía Computada de alta resolución de tórax, abdomen y pelvis, en los casos en que presentan un síndrome de Horner hay que realizar también imagen cervical; dosificación urinaria de catecolaminas (ácido vanilmandélico y homovanilmandélico) y centellograma con I123-metiliodobenzilguanidina (MIBG) este último con elevada sensibilidad y especificidad (5), lo que permite la detección de las lesiones neoplásicas no observadas por otros métodos de imagen. Debido a que el SOM puede preceder la aparición del neuroblastoma, de no encontrarse al momento del diagnóstico, se recomienda continuar su búsqueda realizando Resonancia Magnética cada 6 meses por 2 años. (4, 8)

A diferencia de otros síndromes paraneoplásicos, los anticuerpos antineuronales específicos no son encontrados habitualmente en el SOM paraneoplásico, haciendo imprescindible la utilización de protocolos estandarizados para el abordaje, tratamiento y

seguimiento adecuado del paciente (5).

<b>TABLA 8. PARACLÍNICOS EN SÍNDROME DE KINSBOURNE (VER ALGORITMO)</b>	
<b>PARACLÍNICOS SÍNDROMES PARANEOPLÁSICOS QUE AFECTAN SNP</b>	
- Hemoglobina, leucocitos y plaquetas, creatinina y nitrógeno de urea, pruebas para la determinación de la función renal, transaminasas.	
- Radiografías de tórax; ultrasonido abdominal, TAC abdominal	
- Neuroimagen: tomografía axial computada (TAC) de cráneo, Resonancia Magnética de encéfalo, (Pueden existir lesiones pontinas tegmentarias en la RMN, infarto lacunar en putámen derecho.	
- Punción lumbar con el fin de descartar infecciones (9). El líquido cefalorraquídeo (LCR) de 80% de los pacientes se reportó dentro de límites normales para la edad; en dos pacientes se constataron valores alterados de proteínas (119 mg/dL) y de leucocitos (22 células/mm <sup>3</sup> ) respectivamente, que arrojaron una frecuencia relativa de 7.7% de LCR patológico, con cultivos virales negativos (para Epstein-Barr, Coxsackie y adenovirus).	
- Determinaciones de catecolaminas en orina, obteniéndose resultados normales en la mayoría de los casos.	
- Gammagrafía con 131 I-MIBG en búsqueda de tejido cromafin en flanco izquierdo, como confirmatorio de neuroblastoma en región suprarrenal.	
- Electroencefalograma (EEG)	
- Punción y Biopsia de médula ósea (10)	
- Potenciales evocados	
- Electromiografía	
- Marcadores tumorales y factores de crecimiento	
- Test inmunológicos específicos	
- Genética clínica y molecular	

### **Diagnóstico diferencial (1)**

- Otro tipo de discinesias oculares
- Dismetrias oculares
- Oscilaciones sacádicas
- Flutter ocular aislado
- Malformaciones congénitas
- Trastornos vasculares genéticos, metabólicos, degenerativos y otros trastornos adquiridos.
- Cerebelitis postinfecciosa (9)

**TABLA 9. OTRAS CAUSAS DE OPSOCLONUS / MIOCLONÍAS**

**OTRAS CAUSAS DE OPSOCLONUS / MIOCLONÍAS (1)**

- Amaurosis congénita de Leber
- Trastornos vertebro-basilares
- Disrrafia tectocerebelar con encefalocele posterior
- Esclerosis múltiple
- Hemorragia pontina
- Ataxia de Friedrich
- Dismorfia craneofacial
- Síndrome de Smith-Lemli-Opitz
- Atrofia del vermis cerebeloso familiar
- Enfermedad desmielinizante
- Deficiencia de carboxilasa múltiple
- Hidrocefalia
- Enfermedad de Lafora
- Traumatismo craneoencefálico

### **Tratamiento**

Los objetivos del tratamiento son, por un lado, evitar las frecuentes recaídas de los síntomas neurológicos cuando se disminuye el tratamiento inmunosupresor y, por otro lado, mejorar el pronóstico neurológico, cognitivo y conductual a largo plazo. (8)

La variedad de diagnósticos relacionados con el SK implica también un número plural de tratamientos (2). Varios fármacos son útiles, pero deben ser seleccionados de acuerdo con cada caso particular. Las drogas más frecuentemente utilizadas son inmunosupresores e inmunomoduladores. Los esteroides (prednisona 0.5-3 mg/kg/día), y el ACTH son las drogas inmunomoduladoras más frecuentemente utilizadas. (10) Desde la publicación del Kinsbourne se conoce el efecto beneficioso de la ACTH y de los corticoides, siendo éstas las drogas más frecuentemente utilizadas y constituyendo esto un rasgo típico del síndrome. Junto con la inmunoglobulina, se utilizan para reducir la respuesta linfocitaria, fagocitaria y la producción de interleucinas. Esta respuesta frente a corticoides es frecuente aunque no sistemática, produciéndose en algunos pacientes una cortico dependencia que obliga a un tratamiento crónico que puede originar importantes efectos secundarios (5).

El tratamiento con inmunosupresores es a menudo usado en pacientes con el síndrome de Kinsbourne independientemente de la etiología y tiene el objetivo de reducir la formación de anticuerpos, posiblemente involucrados en la fisiopatogenia (5).

En algunos casos el tratamiento es dirigido al control de la neoplasia relacionada, aunque el tratamiento de la neoplasia puede no tener influencia sobre la evolución del

síndrome, en otros casos dirigido al control específico de los síntomas. Otras opciones terapéuticas son: clonazepam, gabapentina (9), ácido valpróico, azatioprina o procedimientos como la plasmaféresis. El objetivo del tratamiento de estos pacientes es la regresión de los síntomas clínicos. La repetición de las pruebas de tamizaje está sujeta a las etiologías más comunes, por ello la importancia de entender las diversas patologías, lo cual puede favorecer el establecer patrones de seguimiento adecuados (5, 6).

#### **Esteroides:**

**Prednisona:** El tratamiento se inicia a 2 mg/kg/día. Si los síntomas mejoran se mantiene esta dosis durante 2-3 meses y luego se descende gradualmente en un período de 9-12 meses. Si los síntomas reaparecen se retorna a la dosis inicial.

**Dexametasona:** Pulsos de dexametasona de 20 mg/m<sup>2</sup> disueltos en dextrosa al 5% durante tres días consecutivos como mínimo 6 pulsos separados cada 28 días o por vía oral con el mismo régimen, o en combinación con ciclofosfamida, han demostrado ser útiles en pacientes resistentes a otros tratamientos. Algunos de estos pacientes requirieron hasta 60 pulsos.

**ACTH:** Un protocolo sugerido es: ACTH gel 75 UI/m<sup>2</sup> vía intramuscular dos veces por día durante una semana, una vez por día durante la segunda semana, cada dos días en las dos semanas siguientes y luego descender lentamente a 40 UI/m<sup>2</sup> durante dos meses y posteriormente descender 5 UI/m<sup>2</sup> por mes hasta una dosis final de 5UI/m<sup>2</sup>. Los pacientes deben recibir además ranitidina, calcio, vitamina D y dieta baja en sodio. Si hay una recaída en los síntomas el descenso se interrumpe y se vuelve a la dosis previa que había logrado mantener al paciente asintomático. A favor del uso de ACTH se detectó una mayor concentración de cortisol en el LCR de pacientes tratados con ACTH que en aquellos tratados con esteroides por vía oral.

**Inmunoglobulina G IV.** En algunos centros se utiliza IgG IV a 2 gr/kg como dosis de inducción y seguido de dosis mensuales de 1 gr/kg. (10)

Si a pesar de estos esquemas terapéuticos el paciente no responde se pueden utilizar algunas de las opciones siguientes:

- Plasmaféresis
- Ciclofosfamida (1-5 mg/kg)
- Azatioprina

- Ciclosporina A (1)

- En 1994, el grupo de expertos del National Pediatric Myoclonus Center (EE.UU.) recomendó la terapia multimodal agregando un tercer fármaco: ciclofosfamida, micofenolato mofetil o ahorradores de corticoides como la azatioprina (8).

- Rituximab, un anticuerpo monoclonal anti CD-20 administrada a una dosis de 375 mg/m<sup>2</sup> endovenoso una vez por semana durante 4 semanas consecutivas.

Las recaídas con el descenso de las dosis son frecuentes, o incluso se pueden observar cuando el niño presenta intercorrientes infecciosas, siendo necesario entonces retomar el tratamiento a dosis previas más elevadas. Un protocolo que utiliza en forma escalonada pulsos de dexametasona, agregando luego IgG endovenosa y en segundo lugar ciclofosfamida en pacientes con respuesta insuficiente, se está desarrollando en países europeos (10)

El tratamiento sintomático del nistagmus y oscilopsia es raramente utilizado en niños pequeños pero si el síntoma resultase muy molesto se podría intentar nitrazepan, clonazepan, propanolol, baclofeno. Un bloqueante de NMDA o un bloqueante de los canales T de calcio podría reducir las oscilaciones sacádicas (8). Agentes psicotrópicos pueden ser utilizados en pacientes que persisten con severos trastornos de conducta o del sueño. (10)

Algunos pacientes responden rápida y definitivamente a la administración de esteroides pero en la mayor parte de los casos la evolución es crónica, con recaídas ligeras también a procesos víricos interrecurrentes. Es muy común en los casos crónicos el que haya secuelas neurocognitivas y psiquiátricas como déficit intelectual y del lenguaje, dificultad en el aprendizaje, ataxia y torpeza motora, lo cual hablaría a favor de una disfunción más amplia. (10)

En los casos de ineficacia terapéutica o de marcada corticodependencia el arsenal terapéutico alternativo es escaso. Se han utilizado también, ciclo de inmunoglobulinas inespecíficas intravenosas en el tratamiento del síndrome opsoclono mioclonos, debido a la posibilidad de una base autoinmune de la enfermedad (6).

La trazodona puede ser útil como alternativa terapéutica en los pacientes con síndrome de Kinsbourne sin respuesta a esteroides y especialmente en aquéllos que

hayan desarrollado una acusada corticodependencia con efectos adversos. Es una molécula con potente acción antidepresiva, que difiere de los habituales fármacos antidepresivos tanto por su estructura química (triazolopiridina) como por su mecanismo de acción. Sus indicaciones son psiquiátricas (depresiones orgánicas, endógenas, psicógenas, sintomáticas o involutivas y trastornos psicósomáticos), neurológicas (temblores y discinesias), geriátricas (trastornos emotivo-afectivos y de la conducta) y quirúrgicas (medicación preanestésicas, preendoscópica y postoperatoria) así como también ha sido utilizada para el tratamiento de ciertos trastornos extrapiramidales en el paciente adulto (discinesias tardías por L-DOPA, discinesias orofaciales., temblor alcohólico y parkinsoniano) y con menor frecuencia en el paciente pediátrico en el cual se ha utilizado exitosamente en varias patologías con trastornos extrapiramidales como: síndrome de Lesch-Nyhan, enfermedad de Halleworden – Spatz y alteraciones de los movimientos oculares, presentando el fármaco una buena tolerancia tanto en las dosis administradas en adolescentes y adultos (100-600mg/día) como en las dosis pediátricas (0.3-1mg/kg/día). (3)

Con el descubrimiento, por Pranzatelli y colaboradores (11) del rol de la expansión de células B en el LCR como biomarcador de actividad de enfermedad en el SOM, se inicia el uso de rituximab (anticuerpo monoclonal anti-CD20) como fármaco de primera línea junto con los corticoides y la IgIV. De acuerdo con este estudio, se sugiere el uso de la terapia multimodal con rituximab o ciclofosfamida al momento del diagnóstico asociada al tratamiento con corticoides (preferiblemente ACTH) e IgIV en pacientes con SOMA. Por otro lado, se ha reportado la eficacia de un plan de tratamiento multimodal que incluya Rituximab en casos de SOMA refractarios y con un tiempo de evolución prolongado de la enfermedad (10).

La ketamina en el manejo anestésico de pacientes portadores de Kinsbourne deberá ser evitada porque puede agravar el cuadro de mioclonía y opsoclonía. Igualmente, fármacos que puedan desencadenar o agravar mioclonías como el etomidato deberán ser evitados en esos pacientes (4).



**Tabla 11. Tratamiento disponible en pacientes con SOMA. (9)**

<b>INMUNOMODULADOR E INMUNOSUPRESOR</b>		
	ESTEROIDES	Prednisona Dexametasona Metilprednisolona
	ACTH	
	INMUNOGLOBULINA	
	OTROS FÁRMACOS	Azatioprina Ciclofosfamida Ciclosporina A Micofenolato mofetil
<b>SINTOMÁTICO</b>		Clonazepam Nitrazepam Gabapentina Ácido Valproico Propranolol Baclofen
<b>CASOS DE SOM REFRACTARIOS</b>	PLASMAFÉRESIS	
	OTRAS OPCIONES FARMACOLÓGICAS	Trazodona
	ANTICUERPOS MONOCLONALES	Rituximab

**\* Ver especificaciones para dosificación y especificaciones sobre su administración.**

### **Pronóstico**

El tiempo en el cual el paciente, luego del inicio de los síntomas, recibió un diagnóstico y tratamiento es en extremo variable; sin embargo, es evidente que la demora de uno a dos meses para el diagnóstico de la enfermedad denota la falta de criterios clínicos adecuados para detectar la tríada del Síndrome de Kinsbourne en nuestra población, al igual que el desconocimiento que existe de esta entidad (2).

El diagnóstico clínico y etiológico precoz, es imprescindible para instaurar el manejo oportuno y específico, no sólo del síndrome en sí, sino de la posible enfermedad de base (12) sobre todo por la asociación a neoplasias.

En general la evolución es variable e impredecible y se puede producir remisiones espontáneas parciales o totales, la enfermedad puede tener también un curso fluctuante o remitir espontáneamente (3). En algunos casos se producen recaídas con agravamiento del cuadro precipitado por infecciones respiratorias o por la disminución o supresión del tratamiento. Los casos paraneoplásicos son los que tienen mayor índice de recaídas y de

secuelas (motoras, cognitivas, del lenguaje y del comportamiento). (12) Sin embargo, otros autores reportan que los niños con SOMA asociado a neuroblastoma tienen un buen pronóstico: 90% de sobrevivida a dos años. Las recaídas están asociadas con la presencia de recaída tumoral, tratamiento de neoplasias o a cambios en medicamentos. (9)

Se ha observado que las secuelas neurológicas de etiología viral son menos severas y no requieren tratamientos tan prolongados como en el caso del Kinsbourne paraneoplásico. Existen reportes que evidencian mejoría espontánea entre los 9 y los 24 días posteriores al inicio de los síntomas en los casos de SOMA secundarios a infecciones (9).

A cinco años de seguimiento, se puede encontrar un proceso neoplásico, lo cual también puede redefinir el pronóstico en general de estos pacientes. (2)

Dos evoluciones han sido reportadas en niños con SOMA. Una forma más benigna pero poco frecuente, sin recaídas y con buena evolución neurocognitiva y conductual y una forma más severa con recaídas y secuelas importantes tanto a nivel de las habilidades motoras, del lenguaje, de los movimientos oculares como neurocognitivas y psiquiátricas. Esta evolución es independiente de la asociación con neuroblastoma o del retraso en la iniciación del tratamiento.

El pronóstico depende de la severidad y la edad al inicio del cuadro, del inicio temprano del tratamiento, de la remisión y del número de recaídas. Entre 70% y 80% de los casos pueden tener secuelas neurológicas: déficit cognitivo, alteraciones visuales, motoras, práxicas, del lenguaje y conductuales. (8)

En conclusión, el SOMA es una entidad poco frecuente en la infancia pero que por su posible asociación con un neuroblastoma oculto y un pronóstico neurocognitivo reservado requiere una adecuada evaluación y tratamiento.

La asociación con neuroblastoma es hoy bien reconocida pero debemos tener en cuenta que una primera evaluación negativa no descarta su presencia y que debemos considerar la necesidad de repetir las investigaciones específicas. Por otra parte, el elevado porcentaje de pacientes con secuela neurocognitiva como ha sido recientemente reconocido es un desafío para ensayar nuevas y más agresivas estrategias terapéuticas. (10)

#### 4. ANTECEDENTES

Los síndromes paraneoplásicos se han descrito desde hace tiempo, en el siglo XIX el médico francés Armand Trousseau tiene el crédito de describir el primer síndrome paraneoplásico en 1865, estableciendo la asociación entre cáncer y trombosis. En 1948, Derek Denny-Brown publicó un artículo donde describe la presencia de neuropatía sensitiva en dos pacientes con cáncer de pulmón .

El término “síndrome paraneoplásico” fue usado por primera vez en 1956 por Cabanne y cols quienes reportaron tres pacientes con polineuritis paraneoplásica en el contexto de cáncer.

Henson y Urich describieron en 1965 el primer caso de encefalomielitis y carcinoma.

En las pasadas 2 décadas se han identificado 16 síndromes y 10 anticuerpos paraneoplásicos.

El neuroblastoma asociado a opsoclonus-mioclonus fue el primer síndrome paraneoplásico descrito en niños en 1968 por Solomon y Chutorian.(11)

En 1913, Orzechowski realizó la descripción original de una afección neurológica adquirida aguda que consistía en movimientos caóticos de los ojos, a lo que denominó ocozoplas u opsoclonos. Posteriormente, Kaplan y cols., en 1959, describieron una ataxia cerebelosa adquirida en la infancia asociada a temblores oculares.(2)

Fue hasta 1962 cuando Marcel Kinsbourne, añade la asociación con ciertos patrones de movimientos inusuales, enmarcando el cuadro en una tríada caracterizada por opsoclonos, mioclonos y ataxia cerebelosa haciendo evidente las características que separaban dicho cuadro de la epilepsia mioclónica y de otros síndromes cerebelosos. (2)

En 1968, Dyken y Kolar, lo denominaron como “dancing eyes-dancing feet syndrome” (ojos bailarines-pies bailarines) (5). Otros nombres con el que se conoce al Síndrome de Opsoclonus Mioclonus (SOM) o Síndrome de Kinsbourne (SK) son Polimioclonía infantil (11), Encefalopatía mioclónica de la infancia, Síndrome opsoclonos – mioclonos – ataxia cerebelar o Síndrome de los ojos y pies danzantes. (12)

Hasta el momento, el síndrome de Kinsbourne continúa siendo un reto para pediatras, oncólogos, neurooftalmólogos, neurólogos, especialistas en trastornos del movimiento, inmunólogos, genetistas y especialistas en farmacología. (1)

Existen diferentes clasificaciones de síndromes paraneoplásicos, entre los que se encuentran las siguientes tablas que los definen con definitivos o posibles.

<b>TABLA 1. DEFINICIONES DE SÍNDROME PARANEOPLÁSICO DEFINITIVO. (11)</b>	
<b>SÍNDROME PARANEOPLÁSICO DEFINITIVO SÍNDROMES PARANEOPLÁSICOS QUE AFECTAN SN</b>	
Síndrome clásico y cáncer que se desarrolla dentro de los 5 años posteriores al diagnóstico de la patología neurológica.	
Síndrome no clásico que se resuelve de forma significativo después del tratamiento de cáncer sin terapia inmunológica, por lo que el síndrome no es susceptible a remisión espontánea.	
Síndrome inmunológico no clásico con anticuerpos oncológicos (bien definidos o no), y que se desarrolla cáncer dentro de los siguientes 5 años posteriores al diagnóstico de alteración neurológica.	
Síndrome neurológico (Clásico o no clásico) con anticuerpos positivos, bien establecidos (anti-Hu, Yo, CV2, Ri, Ma2, ampicina) sin cáncer diagnosticado.	

<b>TABLA 2. DEFINICIONES DE SÍNDROME PARANEOPLÁSICO POSIBLE. (11)</b>	
<b>SÍNDROME PARANEOPLÁSICO POSIBLE SÍNDROMES PARANEOPLÁSICOS QUE AFECTAN SN</b>	
Síndrome clásico, sin anticuerpos oncológicos positivos, sin cáncer pero con alto riesgo de tener un tumor.	
Síndrome neurológico (clásico o no clásico) con anticuerpos oncológicos parcialmente positivos pero sin diagnóstico de	
Síndrome no clásico, sin anticuerpos oncológicos positivos, y con diagnóstico de cáncer en los 2 años posteriores al diagnóstico de alteración neurológica.	

<b>TABLA 3. SÍNDROMES PARANEOPLÁSICOS</b>	
<b>SÍNDROMES PARANEOPLÁSICOS QUE AFECTAN SNC</b>	<b>SÍNDROMES PARANEOPLÁSICOS QUE AFECTAN SNP</b>
Encefalitis límbica	Neuropatía sensitiva
Encefalomielititis	Neuropatía aguda sensitiva-motora
Degeneración cerebelosa	Neuropatía crónica sensitiva-motora
Opsoclonus-Mioclonus	Pseudoobstrucción gastrointestinal/Neuropatía autonómica
Retinopatía/Neuropatía óptica	Síndrome miasténico de Lambert-Eaton
Encefalitis del tallo cerebral	Miastenia gravis
Síndrome de Stiff Person	Miopatía infalatoria
Enfermedad de neurona motora	
Mielopatía Necrotizante	

## 5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Como hemos comentado anteriormente el Síndrome de Kinsbourne u Opsoclonos-Mioclonus se continua considerando una patología de presentación rara con una prevalencia mundial baja, pero que a lo largo del tiempo hemos tenido la oportunidad de atender en nuestra unidad, diversos tratamientos han sido establecidos durante la historia natural de la enfermedad.

El pronóstico depende de la severidad y la edad al inicio del cuadro, del inicio temprano del tratamiento, de la remisión y del número de recaídas. Entre 70% y 80% de

los casos pueden tener secuelas neurológicas: déficit cognitivo, alteraciones visuales, motoras, práxicas, del lenguaje y conductuales. (8)

No se cuenta en la literatura nacional con estudios de seguimiento para conocer la evolución clínica de estos pacientes posterior a tratamiento y cuales estrategias lograron una menor cantidad de comorbilidades, lo anterior crea un desafío para nuestro grupo con el fin de determinar cual ha sido la evolución de dicha población sobre todo en cuanto a secuelas físicas y neurocognitivas.

El elevado porcentaje de pacientes con secuelas neurocognitivas como ha sido recientemente reconocido es un desafío para ensayar nuevas estrategias de diagnóstico, tratamiento y vigilancia del neurodesarrollo. (10)

## **6. PREGUNTA DE INVESTIGACION**

¿Cuál es la evolución clínica-neurológica a lo largo del tiempo en pacientes tratados por Síndrome de Kinsbourne en nuestra Institución según los criterios de severidad previamente establecidos?

## **7. JUSTIFICACION**

Como ya lo comentamos las publicaciones nacionales e internacionales resultan limitadas, respecto a incidencia así como a seguimiento en los pacientes tratados para esta entidad, resulta al día de hoy muy necesario poder conocer cual fue el resultado posterior a tratamiento en cuanto a la evolución clínica de cada uno de los pacientes, es decir clasificarlos de acuerdo con los criterios de evaluación de SOMA establecidos en Genoa previo a tratamiento y posteriormente volver a realizar dicha clasificación con cortes a los 3, 5 y 10 años dependiendo la evolución individual y con esto determinar las estrategias que resultaron mas exitosas en la gama de tratamientos y las modificaciones realizadas a los mismos a lo largo del tiempo.

## **8. OBJETIVOS**

### **Objetivo general:**

Clasificar a los pacientes atendidos en nuestra institución con diagnóstico de Síndrome de Kinsbourne según los criterios de evaluación de Genoa previo a tratamiento y realizar una reclasificación según la evolución individual en tiempo.

### **Objetivos específicos:**

1. Clasificar por medio de los criterios de evaluación de SOMA de Genoa a cada paciente con Sx de Kinsbourne atendido en nuestra institución previo a tratamiento de 2006 a 2016.
2. Reclasificar a los mismos pacientes con los mismos criterios de evaluación a los 3, 5 y 10 años posterior a tratamiento de 2006 a 2016
3. Conocer los datos demográficos de este grupo de estudio.
4. Determinar los tratamientos utilizados así como otras terapias coadyuvantes utilizadas durante la evolución.
5. De forma independiente a los criterios de evaluación de Genoa, determinar la evolución Neurocognitiva actual de cada paciente.

## **9. HIPOTESIS**

La escala de evaluación de SOMA se verá modificada de forma individual posterior al tratamiento, con mejoría en la mayoría de sus parámetros y presentará mejoría subsecuente respecto al seguimiento a los 3, 5 y 10 años.

## 10. MÉTODOS

Se realizará un estudio transversal y retrospectivo a través de una muestreo por conveniencia en expedientes clínicos de la unidad que cuenten con diagnóstico de Síndrome de Kinsbourne ó Síndrome de Opsoclonus-mioclonus.

Se aplicarán los criterios de Evaluación de SOMA establecidos en Genoa, por el grupo de expertos en la materia con los datos obtenidos en las descripciones clínicas registradas en el expediente clínico.

El ejercicio se realizará previo a tratamiento y posterior a los 3, 5 y 10 años del mismo modo obteniendo los datos clínicos de lo registrado en los expedientes.

Se registrarán otros datos epidemiológicos de interés para el estudio como lo son edad actual, sexo, edad de inicio de los síntomas, edad del diagnóstico, tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico, manifestación clínica inicial, etiología, presencia de neuroblastoma y su localización, criterios de evaluación de SOMA inicial y posterior a 3, 5 y 10 años, tratamiento farmacológico y/o quirúrgicos utilizados, duración del tratamiento, rehabilitación y de qué tipo, así como número de recaídas. Lo anterior será capturado en la hoja de registro la cual puede revisar en la zona de anexos de este trabajo.

Los datos se presentarán analizados mediante estadística descriptiva, presentando gráficos y figuras correspondientes cuando así lo amerite, utilizando herramientas convencionales estadísticas tipo Excel, así como análisis en el Software estadístico SPSS para Windows, versión 19.0. La información obtenida, se analizará a través de tablas de distribución de frecuencia y porcentaje.

### **Criterios de Inclusión:**

- Pacientes con diagnóstico de Síndrome de Kinsbourne o SOMA
- Todos los pacientes con 10 años de haber hecho el diagnóstico hasta la fecha actual.
- Ambos sexos
- Cualquier etiología, incluyendo desconocida.
- Pacientes con tratamiento médico establecido.

**Criterios de exclusión:**

- Pacientes con retraso en el desarrollo psicomotor previo al diagnóstico.

**Criterios de eliminación:**

- Pacientes con expediente incompleto.
- Fallecidos durante el periodo de estudio.
- Pacientes con sospecha diagnóstica quienes nunca cumplieron criterios clínicos.

Las variables a considerar son: antecedentes perinatales y heredofamiliares, edad, género, edad de inicio de los síntomas, edad del diagnóstico, edad de inicio del tratamiento, etiología del diagnóstico, presencia o ausencia de neuroblastoma, síntomas, severidad de los síntomas agudos (Escala de severidad del SOMA), evolución con el inicio del tratamiento, tratamiento de recaídas, número de recaídas, tipo de tratamiento, presencia de secuelas neurológicas

La información se obtendrá del expediente clínico.

**11. CONSIDERACIONES ÉTICAS**

Se trata de estudio transversal y retrospectivo utilizando los expedientes clínicos, no se realizaron procedimientos invasivos ni no invasivos a los pacientes por lo cual no amerita consentimiento informado. Ni existen limitaciones éticas para su realización.

**12. PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

El primer proceso estadístico al que se someterán las variables será al cálculo de la frecuencia máxima esperada, dicho cálculo se aplicará sólo en las variables categóricas con el objetivo de obtener conocimiento sobre el comportamiento de las variables y por ende de nuestra muestra. El objetivo del cálculo de la frecuencia máxima es el de facilitar la lectura de la muestra, así como el de lograr un primer acercamiento a los resultados para poder generar propuestas al manejo de los datos.



Después se realizará el cálculo de las contingencias que es el método que optamos para el cumplimiento de los objetivos, así como la validación de la hipótesis, bajo este método calcularemos el valor del coeficiente de contingencia cuadrática ( $\chi^2$ ) y su significancia; la asociación entre las variables sometidas, el coeficiente Phi y V de Cramer nos permitirán medir la relación que se logró al realizar la contingencia.

### **13. DESCRIPCIÓN DE VARIABLES**

El primer proceso estadístico al que se sometieron nuestras variables fue al cálculo de la frecuencia máxima esperada, dicho cálculo se aplicó sólo en las variables categóricas con el objetivo de obtener conocimiento sobre el comportamiento de nuestras variables y por ende de nuestra muestra. El objetivo del cálculo de la frecuencia máxima es el de facilitar la lectura de la muestra, así como el de lograr un primer acercamiento a los resultados para poder generar propuestas al manejo de los datos.

La primera variable que se sometió fue Sexo del paciente encontramos la frecuencia máxima en la categoría Femenino conteniendo a 6 de los 11 pacientes incluidos en nuestra muestra equivalentes al 54.5% del total, mientras que los 5 pacientes restantes se localizan en la categoría Masculino siendo estos el 45.5% faltantes al total. (ver Graf. 1)

Nuestra siguiente variable es Tiempo entre el inicio de los síntomas y el tratamiento donde hallamos la frecuencia máxima en la categoría Un mes conteniendo a 5 de los 11 pacientes incluidos en nuestra muestra siendo estos equivalentes al 45.5%, las categorías Dos y Cuatro meses contienen a 2 pacientes cada una equivalente al 18.2% de la muestra; los dos pacientes restantes se encuentran en las categorías Tres y Seis meses refiriendo al 9.1% del total porcentual. (ver Graf. 2)

El cálculo de la frecuencia máxima esperada en la variable Manifestación clínica inicial se localiza en las categorías Ataxia estando presente en 8 de nuestros 11 pacientes ya sea por sí sola o con otra manifestación clínica siendo equivalente al 88% del total de la muestra, le sigue la categoría Opsoclonus con 6 pacientes (66%), Mioclonus y Estado de Animo como manifestaciones clínicas se localizaron en 3 pacientes equivalentes al 33% (ver Graf. 3)

En la variable Etiología identificamos la frecuencia máxima en la categoría Paraneoplásico que ocupa a 5 de los 11 pacientes incluidos en la muestra (45.5%), le sigue la categoría Postinfeccioso con 4 pacientes correspondientes al 36.4% y por último la categoría Idiopáticas con 2 pacientes equivalentes al 18.2% (ver Graf. 4)

Sobre la variable Neuroblastoma hallamos la frecuencia máxima en la categoría Ausente, donde 6 de los 11 pacientes dieron negativo a la presencia de Neuroblastoma en las pruebas clínicas equivalentes al 54.5% de la muestra, mientras que los 5 restantes se localizan en la categoría contraria (Presente) donde el 45.5% restante anunciaron positivo a la prueba clínica a Neuroblastoma. (ver Graf. 5)

La siguiente categoría es Localización del Neuroblastoma donde en los pacientes positivos se encontró que éste era paravertebral siendo estos 3 de 5 equivalentes al 60% del total positivos y el 27.3% del total de la muestra, mientras que en los 2 pacientes restantes el Neuroblastoma fue suprarrenal equivalentes al 40% de los pacientes positivos y el 18.2% del total de la muestra. (ver Graf. 6)

Nuestra siguiente variable es Opsoclonus donde encontramos la frecuencia máxima en las categorías Moderado y Severo que ocupan a 5 pacientes cada una y el 91% en conjunto. (ver Graf. 7)

La siguiente variable que sometimos al cálculo de la frecuencia máxima es Mioclonus donde la frecuencia máxima se localizó en la categoría Moderado con 7 de los 11 pacientes en nuestra muestra equivalentes al 63.6%, mientras que las categorías Leve y Severo conservan los 4 pacientes restantes (2 cada categoría) correspondiendo al 18.2% cada par. (ver Graf. 8)

En la variable Ataxia/Marcha hallamos la frecuencia máxima en la categoría Severo con 10 de los 11 pacientes siendo estos equivalentes al 90.9% del total de nuestra muestra mientras que el paciente restante (9.1%) se situó en la categoría Moderado. (ver Graf. 9)

La siguiente variable sujeta al análisis de frecuencias es Ataxia/Postura donde 9 pacientes presentaron un grado Severo equivalentes al 81.8% de la muestra, mientras que las categorías Leve y Moderado ocupan los dos pacientes restantes. (ver Graf. 10)

Estado de ánimo es nuestra siguiente variable donde la frecuencia máxima la localizamos en la categoría Moderado con 5 de los 11 pacientes siendo estos equivalentes al 45.5%; los seis pacientes restantes se dividen en dos grupos de 3 pacientes cada uno (27.3%) que ocupan las categorías Leve y severo respectivamente. (ver Graf. 11)

Para la variable Primer tratamiento localizamos la frecuencia en la categoría Farmacológico que contiene a 10 de los 11 pacientes incluidos siendo estos el 90.9% y sólo un paciente necesitó tratamiento quirúrgico ocupando el 9.1% restante. (ver Graf. 12)

La frecuencia máxima de la variable Tratamiento se localiza en la categoría conjunta de las opciones terapéuticas Esteroide, Gammaglobulina, Quimioterapia, Verapamilo y Benzodiacepina conteniendo a 3 pacientes con esta misma opción (27.3%), cabe resaltar que el tratamiento con esteroide se localizó en 10 de 11 pacientes donde el 90.9% de la muestra fue tratada con esta opción terapéutica. (ver Graf. 13)

Similar al comportamiento de la variable Primer tratamiento encontramos la variable Tipo de Tratamiento donde la categoría Farmacológico con 6 pacientes equivalentes al 54.5% y los 5 restantes ocupan la categoría Farmacológico más intervención quirúrgica (45.5%) vemos que la opción quirúrgica se suma posterior al primer tratamiento. (ver Graf. 14)

Sobre la variable Frecuencia del tratamiento Farmacológico hallamos la distribución máxima en las categorías Único y Cada Mes con 4 pacientes cada una que en conjunto suman el 72.8% mientras que los 3 pacientes restantes se localizan en la categoría irregular equivalentes al 27.3%. (ver Graf. 15)

En la variable Tipo de rehabilitación encontramos que todos los pacientes necesitaron rehabilitación Física, de Lenguaje y Cognitiva/Conductual

La variable Evolución del tratamiento a 3 años arrojó una frecuencia positiva sobre la reclasificación del paciente con el Síndrome Kinsbourne en la categoría de 6 a 10 con 3 pacientes de los 11 equivalentes al 27.3%, le sigue la categoría de reclasificación de 1 a 5 con 2 pacientes siendo estos el 18.2%, la categoría de 11 a 15 de reclasificación del síndrome sólo ocupa a un paciente que representa el 9.1%; los 5 pacientes del total de la muestra localizados en la categoría No hay Dato indican que no obtuvieron reclasificación del síndrome en la evolución el tratamiento al mismo los 3 años póstumos al diagnóstico. (ver Graf. 17)

La variable Evolución del tratamiento a 5 años muestra la frecuencia máxima en la categoría No hay Dato con 9 de los 11 pacientes donde equivalen al 81.8%; los dos pacientes restantes se separan entre las categorías de reclasificación del síndrome de 1 a 5, y de 11 a 15 que equivalen al 9.1% cada paciente. (ver Graf. 18)

El siguiente proceso estadístico se aplicó a las variables numéricas donde se calcularon las medidas de tendencia central (media, mínimo, máximo, desviación estándar); las variables sometidas fueron Edad del paciente en meses donde el valor mínimo es 26 meses (2 años 2 meses), el valor máximo es de 105 meses (8 años 8 meses), el promedio de edad entre nuestros pacientes fue de 70.91 (6 años), la desviación estándar para esta variable numérica fue de 24.558

La siguiente variable numérica es Edad del diagnóstico en meses donde 11 meses es la edad mínima, 54 meses el valor máximo de edad en nuestros pacientes, la edad promedio es de 26 meses y el resultado calculado de la desviación estándar es de 14.880

Para la variable Edad al inicio de los síntomas en meses es de 9 meses, la edad máxima para esta variable fue de 52 meses, la edad promedio se situó en los 23.36 meses y la desviación estándar calculada se localizó en 15.174

La variable Edad de inicio de tratamiento en meses muestra un valor mínimo calculado en 11 meses, la edad máxima en meses fue de 53, el promedio de edad es de 21.09 meses y la desviación estándar se calculó en 13.472

En la variable numérica Duración del tratamiento en meses tiene un cálculo mínimo de 0 meses (menos de 30 días), el cálculo máximo es de 84 meses, el valor promedio en meses es de 32.36 meses, y la desviación calculada para esta variable resultó en 26.953

La variable Ciclos tiene un valor mínimo de 0 (aun no inician ciclos), el valor máximo de 16, ciclos promedios en nuestra población de 2.73 y la desviación estándar calculada es de 4.692

Segundo ciclo calculó el valor mínimo de 0 ciclos aún no son inducidos, el valor máximo de pacientes en su segundo ciclo es de 10, en promedio 2.27 pacientes se localizan en su segundo ciclo, para esta variable el cálculo de la desviación estándar es de 3.952

Sobre la variable Ciclos de gammaglobulina encontramos 0 ciclos como valor mínimo, 16 ciclos como valor máximo, 4.55 ciclos en promedio en nuestra población, un cálculo de la desviación estándar de 5.429

Sobre la variable Ciclos de quimioterapia encontramos 0 ciclos como valor mínimo, 13 ciclos como valor máximo, 3.73 ciclos en promedio en la muestra obtenida y un cálculo de la desviación estándar de 4.384

La variable Duración de Verapamilo en meses en el paciente tiene un valor mínimo de 0 meses (menos de 30 días), un valor máximo de 24 meses, el valor promedio en meses de Verapamilo en el paciente es de 5.82 meses y la desviación estándar calculada para nuestra muestra es de 8.072

Por último, la variable número de recaídas registra un valor mínimo de una recaída, 3 recaídas como máximo, el promedio son 1.45 recaídas en nuestra muestra y la desviación estándar para la esta variable fue de .688

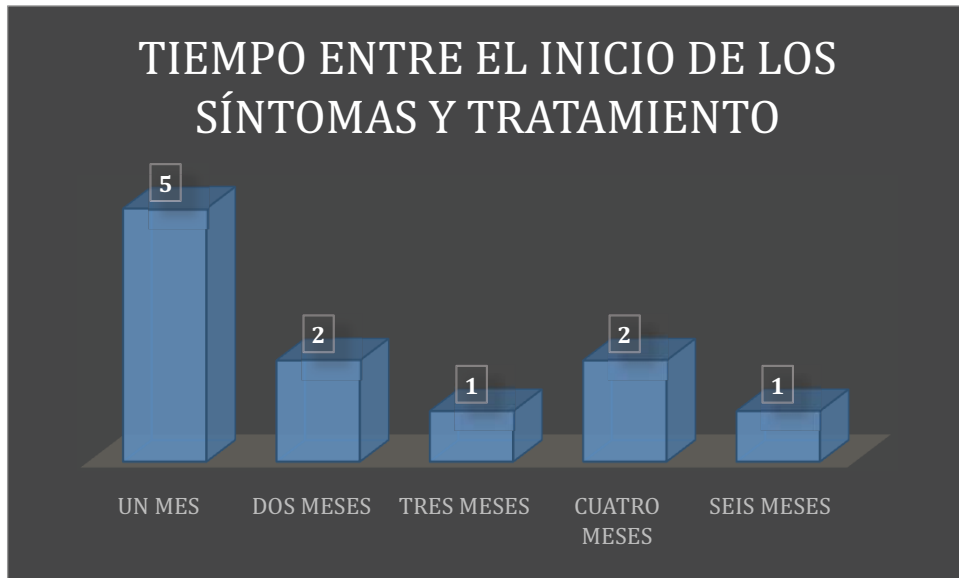
Cumplimos el objetivo específico de clasificar por medio de los criterios de evaluación de SOMA de Genoa a cada paciente con Síndrome de Kinsbourne atendido en nuestra institución previo a tratamiento de 2006 a 2016. Reclasificar a los mismos

pacientes con los mismos criterios de evaluación a los 3, 5 y 10 años posterior a tratamiento de 2006 a 2016, en estos últimos no hubo ningún seguimiento de reclasificación del paciente. Conocer los datos demográficos de este grupo de estudio. Determinar los tratamientos requeridos, así como otras terapias coadyuvantes utilizados durante la evolución y de forma independiente a los criterios de evaluación de Genoa, determinar la evolución Neurocognitiva actual de cada paciente.

#### 14. RESULTADOS FINALES



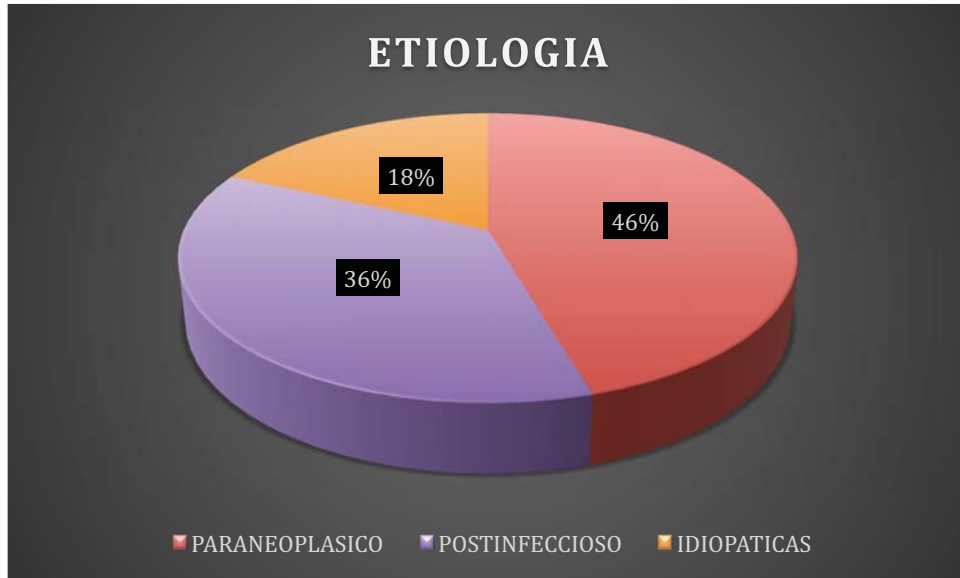
Graf. 1 Distribución del cálculo de la frecuencia máxima esperada en la variable cualitativa Sexo del Paciente



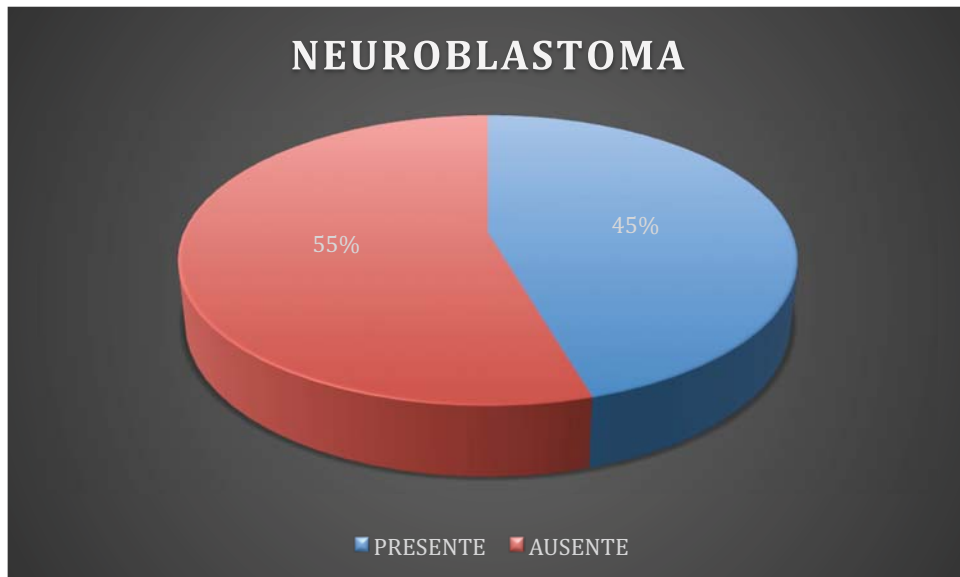
Graf. 2 Distribución del cálculo de la frecuencia máxima esperada en la variable cualitativa Tiempo entre el inicio de los síntomas y tratamiento



Graf. 3 Distribución del cálculo de la frecuencia máxima esperada en la variable cualitativa Manifestación Clínica Inicial

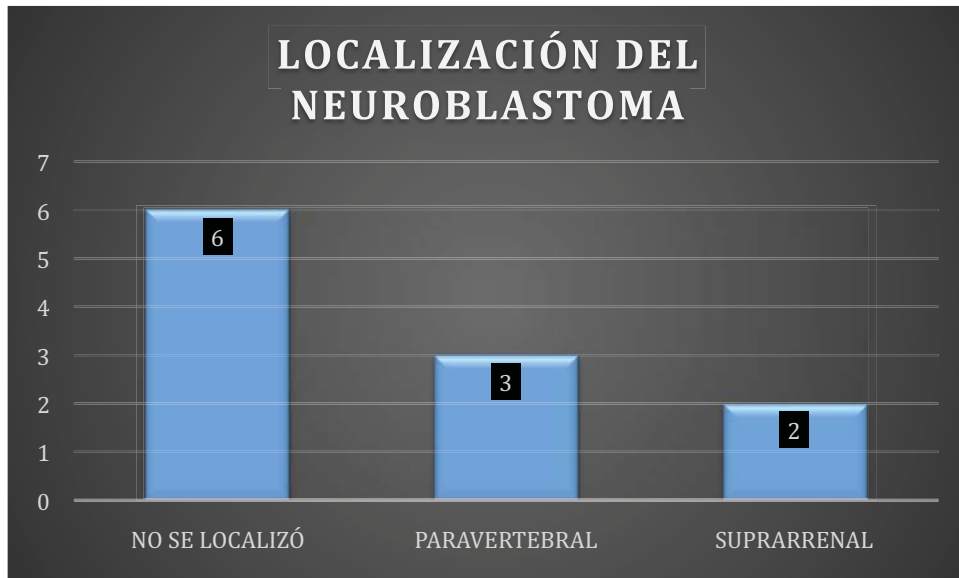


Graf. 4 Distribución del cálculo de la frecuencia máxima esperada en la variable cualitativa Etiología



Graf. 5 Distribución del cálculo de la frecuencia máxima esperada en la variable cualitativa Neuroblastoma

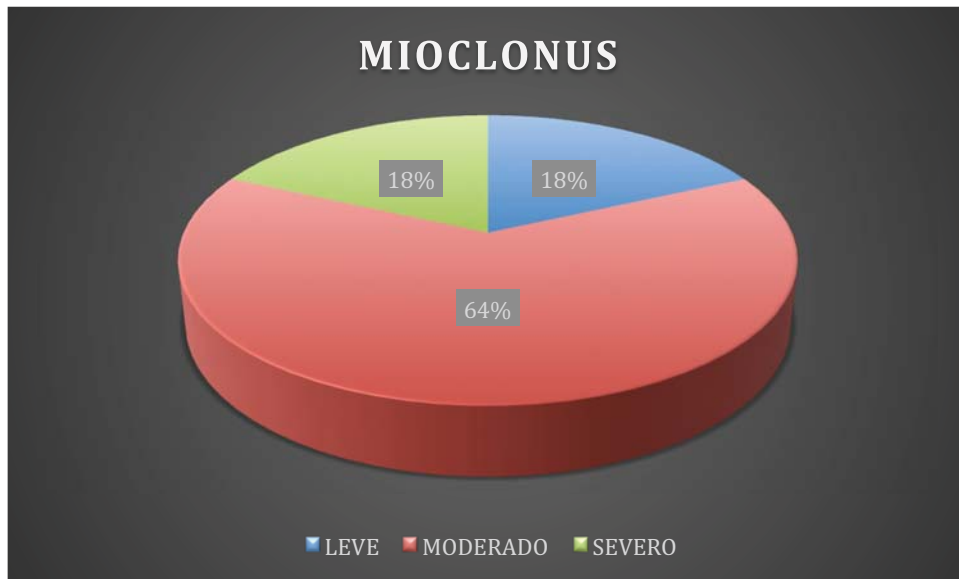




Graf. 6 Distribución del cálculo de la frecuencia máxima esperada en la variable cualitativa Localización del Neuroblastoma



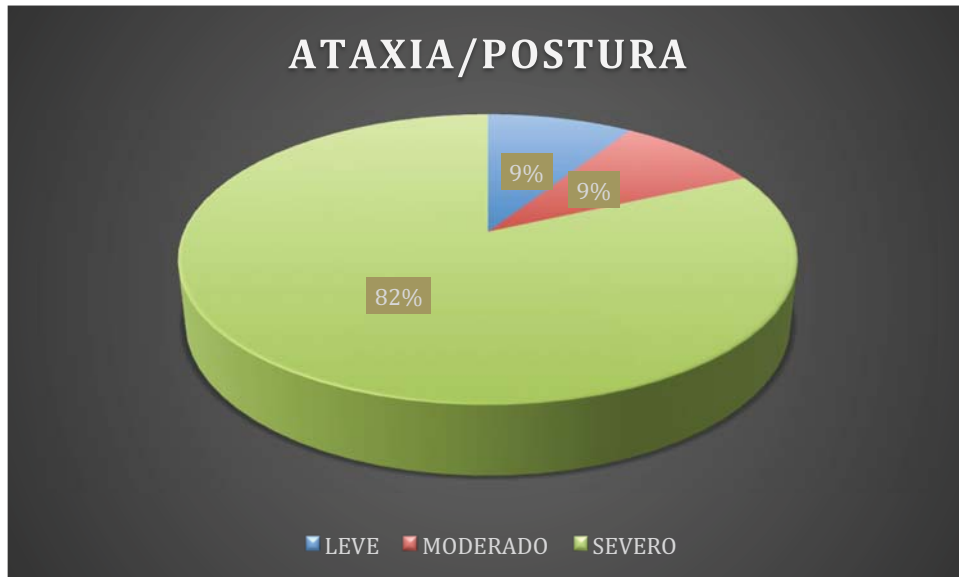
Graf. 7 Distribución del cálculo de la frecuencia máxima esperada en la variable cualitativa Opsoclonus



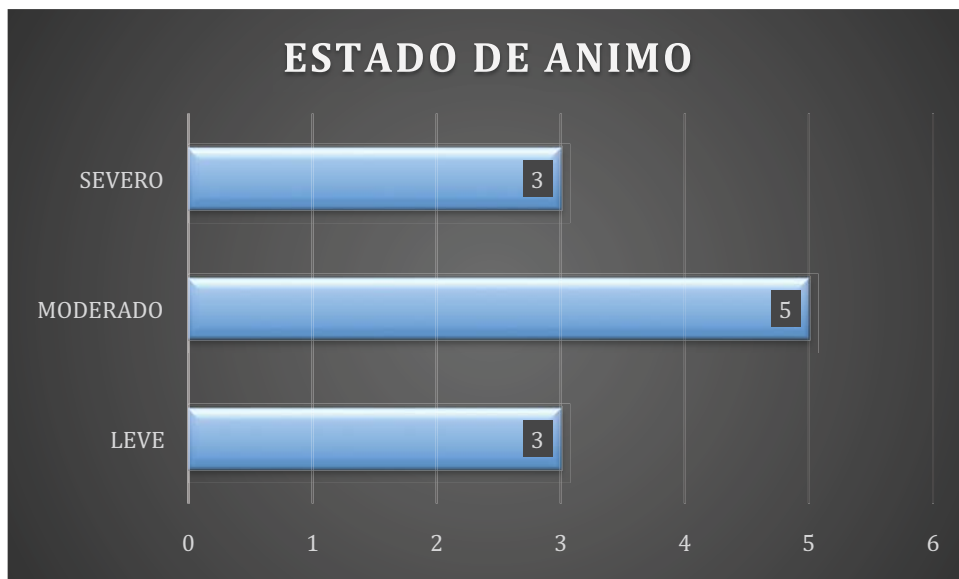
Graf. 8 Distribución del cálculo de la frecuencia máxima esperada en la variable cualitativa Mioclonus



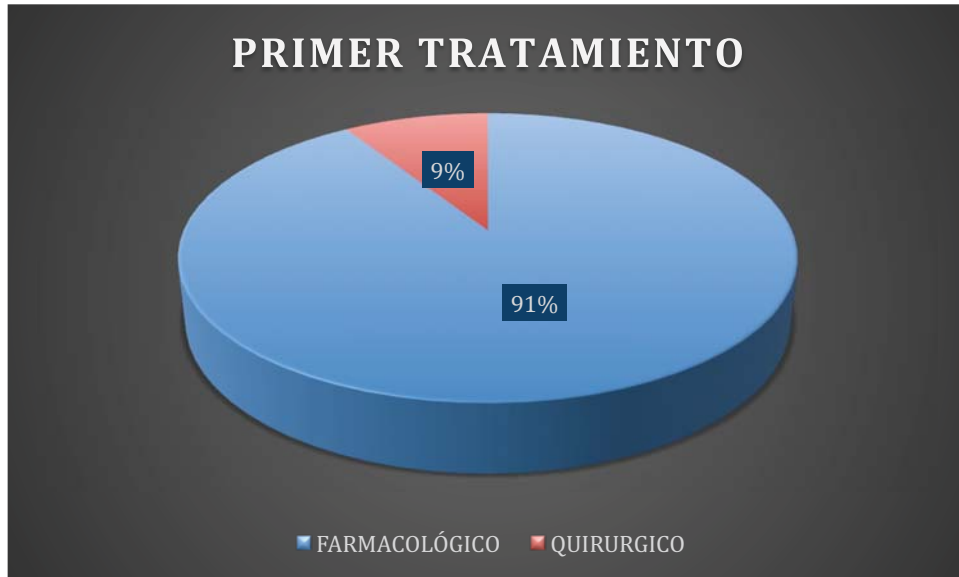
Graf. 9 Distribución del cálculo de la frecuencia máxima esperada en la variable cualitativa Ataxia/Marcha



Graf. 10 Distribución del cálculo de la frecuencia máxima esperada en la variable cualitativa Ataxia/Postura



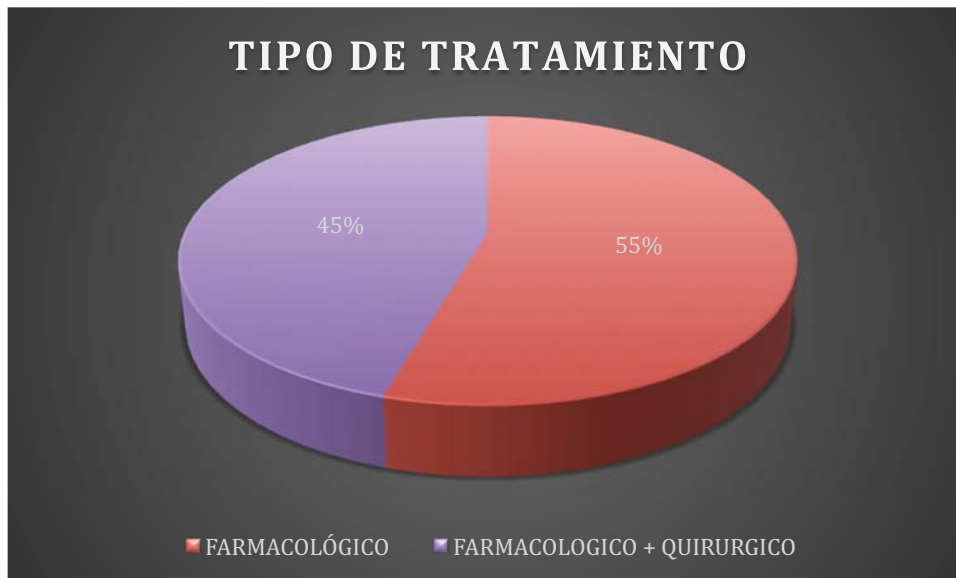
Graf. 11 Distribución del cálculo de la frecuencia máxima esperada en la variable cualitativa Estado de Animo



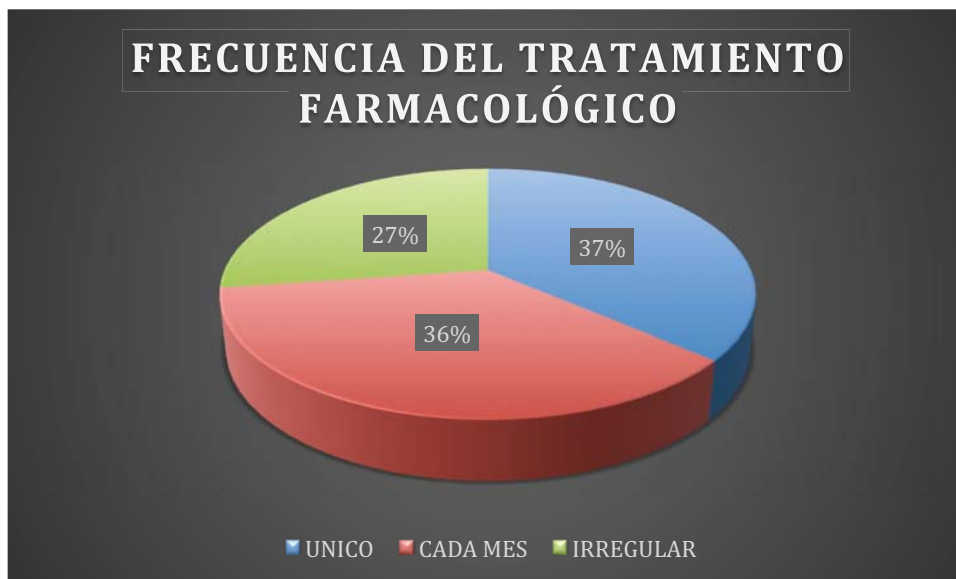
Graf. 12 Distribución del cálculo de la frecuencia máxima esperada en la variable cualitativa Primer Tratamiento



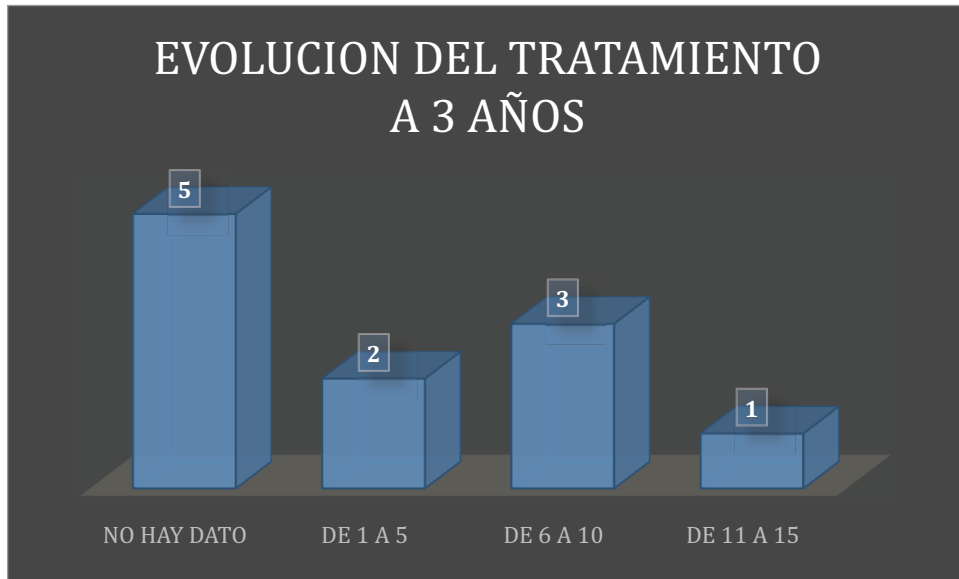
Graf. 13 Distribución del cálculo de la frecuencia máxima esperada en la variable cualitativa Tratamiento



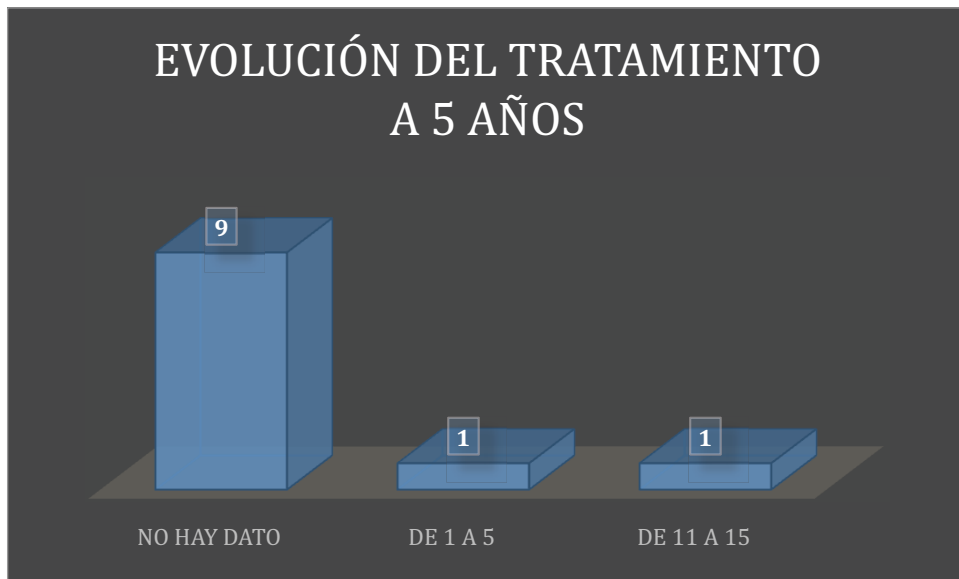
Graf. 14 Distribución del cálculo de la frecuencia máxima esperada en la variable cualitativa Tipo de Tratamiento



Graf. 15 Distribución del cálculo de la frecuencia máxima esperada en la variable cualitativa Frecuencia del Tratamiento farmacológico



Graf. 17 Distribución del cálculo de la frecuencia máxima esperada en la variable cualitativa Evolución del tratamiento a 3 años



Graf. 18 Distribución del cálculo de la frecuencia máxima esperada en la variable cualitativa Evolución del tratamiento a 5 años

## 15. DISCUSIÓN

El cálculo de la contingencia es el método que optamos para el cumplimiento de los objetivos, así como la validación de la hipótesis, bajo este método calcularemos el valor del coeficiente de contingencia cuadrática ( $\chi^2$ ) y su significancia; la asociación entre las variables sometidas, el coeficiente Phi y V de Cramer nos permiten medir la relación que se logró al realizar la contingencia.

Antes de dar paso al desarrollo descriptivo de este cálculo vale la pena recordar que nuestra hipótesis consta en demostrar que la escala de evaluación de SOMA se verá modificada de forma individual posterior al tratamiento, con mejoría en la mayoría de sus parámetros y presentará mejoría subsecuente respecto al seguimiento a los 3, 5 y 10 años.

Los objetivos generales pretenden, clasificar a los pacientes atendidos en nuestra institución con diagnóstico de Síndrome de Kinsbourne según los criterios de evaluación de Genoa previo a tratamiento y realizar una reclasificación según la evolución individual en tiempo

### CALCULO DE LAS CONTINGENCIAS

El proceso de análisis estadístico tiene como tarea satisfacer nuestra hipótesis de investigación que consta de demostrar que la escala de evaluación de SOMA se verá modificada de forma individual posterior al tratamiento, con mejoría.

El grupo de variables al que sometimos el cálculo de la contingencia fue Evolución del tratamiento a 3 años y Evolución de tratamiento a 5 años (ver Fig. 20) donde encontramos la frecuencia máxima en la contingencia de la categoría Reclasificación de 6 a 10 en la evolución a 3 años y no hay dato de reclasificación de evolución a 5 años, es decir, que el paciente se mantuvo constante en la evolución al menos de los 3 a los 5 años de evolución del tratamiento.

El cálculo de la contingencia cuadrática nos arroja un valor de 12.222 (ver Fig. 20.1) en 6 grados de libertad con una significancia de .057 (regular) donde la regla para éste coeficiente indica que si la  $\chi^2$  calculada es mayor a la  $\chi^2$  de tablas se acepta la

hipótesis de investigación  $H_1$  de lo contrario, si la  $\chi^2$  calculada es menor a la  $\chi^2$  de tablas se acepta la hipótesis alternativa  $H_0$ ; el valor de la  $\chi^2$  en tablas para los mismos grados de libertad con 95% de confianza es de 12.5916 es decir, “esta asociación fue negativa a la validación de la hipótesis” donde como hipótesis planteamos que la escala de evaluación de SOMA se verá modificada de forma individual posterior al tratamiento.

El coeficiente de Phi (ver Fig. 20.2) tiene la función de determinar si existe una relación lineal entre dos variables a nivel nominal con dos valores cada una (dicotómico) y que esta relación sea estadísticamente significativa; la regla de decisión de phi es: Si  $p$  es menor 0.05 se acepta  $H_1$ , si  $p$  es mayor 0.05 se acepta  $H_0$ . El valor obtenido de Phi es de 1.054 y una significancia de .057, asumiendo la regla “no hay relación estadística significativa y perfecta entre las variables sometidas” de igual manera funciona el coeficiente complementario  $V$  de Cramer con un  $p$  valor de .745 y una significancia idéntica a la de Phi.

El coeficiente de contingencia expresa la intensidad de la relación entre dos (o más) variables cualitativas. Se basa en la comparación de las frecuencias efectivamente calculadas de dos características con las frecuencias que se hubiesen esperado con independencia de estas características. La regla de decisión para este coeficiente es: mientras el  $p$  valor sea 0 o cercano indica una variable independiente, mientras más alejado se encuentre de dicho valor y más cercano a uno indica una relación de variables con mayor dependencia característica. El  $p$  valor para este coeficiente es de .771 y una significancia aproximada de .057 por lo que la dependencia característica entre las variables sometidas es nula y poco representativa.

El coeficiente de correlación de Spearman es una medida de correlación o asociación entre dos variables aleatorias continuas. La interpretación del Spearman oscila entre -1 y +1, indicándonos asociaciones negativas o positivas respectivamente; 0 (cero), significa no correlación, pero no independencia, el  $p$  valor arrojado es de .100 y la significancia asintótica es de .769 por lo cual entendemos que la asociación entre las variables Evolución del tratamiento según la evaluación de SOMA en 3 y 5 años es negativa.



## 16. CONCLUSIÓN

Nuestro objetivo pretendía, con el análisis de contingencia, demostrar que la escala de evaluación de SOMA se verá modificada de forma individual posterior al tratamiento, con mejoría en los pacientes con el diagnóstico de Síndrome de Kinsbourne del año 2006 al año 2016 del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Hallamos que no hay asociación significativa entre la reevaluación del paciente con mejoría a 3, 5 y 10 años según la escala SOMA ya que la categoría que mantuvo la frecuencia máxima esperada es No hay dato de reevaluación de la evolución del paciente con el tratamiento, ya sea porque no se dio seguimiento o porque el paciente se mantuvo constante en la evaluación.

Identificamos que no hay registro de nuestros 11 pacientes sobre la evolución del tratamiento en 10 años confirmando el Síndrome Kinsbourne no forma parte de la comorbilidad de la población de pacientes de nuestro hospital, atendiendo a esto que nuestra muestra fue recuperada de un lapso de 10 años, es decir, aproximadamente un paciente por cada año.

Con este estudio conocimos los datos demográficos de nuestro grupo de estudio, logramos determinar los tratamientos requeridos, es decir, qué medicamento o grupo de medicamentos fueron utilizados, así como otras terapias coadyuvantes requeridos durante la evolución y de forma independiente a los criterios de evaluación de Genoa, conocimos que la rehabilitación física y Neurocognitiva está presente en todos los pacientes.

Por último encontramos que dentro de los diez años estudiados no se seguía un protocolo estandarizado por lo que el registro de datos tanto cuantificables como cualitativos es muy variable, lo que no permite identificar una tendencia en cuanto a la relación causa, tratamiento y evolución. Se deberá llevar un mejor registro de éstos pacientes con el protocolo de tratamiento establecido en nuestro hospital para poder realizar otro estudio que nos dé resultados estadísticamente significativos.

## 17. LIMITACIÓN DEL ESTUDIO

La retroalimentación y propuesta después de nuestro análisis es la de generar mejores registros y mayor extensión sobre los casos de los pacientes con este síndrome ya que, si bien este síndrome es poco común según la morbilidad propia de nuestro hospital, los registros médicos sobre los pacientes con el diagnóstico son escasos dejando inconclusos varios vértices de análisis fructífero y óptimo.

También ahora que existe un protocolo de tratamiento para éstos pacientes en nuestro hospital, podremos medir mejor la respuesta a nuevos tratamientos así como el pronóstico a largo plazo.

## 18. CRONOGRAMA DEL ESTUDIO

ACTIVIDAD	FECHA
DESARROLLO DEL MARCO TEORICO	SEPTIEMBRE – NOVIEMBRE DE 2015
PRESENTACION DE ANTEPROYECTO DE TESIS	10 DE DICIEMBRE DE 2015
RECABAR INFORMACION DE EXP. CLINICO	01 DE ENERO – 31 DE MARZO 2015
ANALISIS DE LA INFORMACION	01 ABRIL – 30 JUNIO DE 2015
ENTREGA DE RESULTADOS	JUNIO 2015

## 19. IMPACTO Y RELEVANCIA DE LA TESIS

La identificación de los factores de riesgo y su asociación con las secuelas neurológicas o la gravedad de las mismas ayudará a implementar estrategias para actuar de forma temprana en el tratamiento, así como corregir todos los factores que sean modificables, para de esta forma disminuir el sesgo en la evaluación clínica con la administración de nuevos esquemas de tratamiento y su comparación con los tratamientos actuales.

Existen pocas publicaciones que estudien la relación entre el Síndrome de Kinsbourne y las secuelas en el neurodesarrollo. En el Hospital Infantil de México “Federico Gómez” tenemos pacientes con este diagnóstico en los cuales se observará la evolución en 5 años, para así implementar medidas y realizar intervenciones eficaces para mejorar el pronóstico neurocognitivo y psiquiátrico a mediano y largo plazo.

## 20. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Michael R. Pranzatelli. **Review The Neurobiology of the Opsoclonus-Myoclonus Syndrome.** Departments of Neurology, Pediatrics, and Pharmacology, The George Washington University, Washington, DC, U.S.A. Clinical Neuropharmacology Vol. 15, No. 3, pp. 18(-228 C 1992Raven Press, Ltd., New York.
2. Eduardo Barragán Pérez, Dra. Silvia Velarde-Espinosa. Dr. Saúl Garza Morales, Dr. Juan Hernández Aguilar. **Causas No Oncológicas de Síndrome de Kinsbourne.** Dr. Departamento de Neurología. Hospital Infantil de México Federico Gómez. México D.F.
3. Albiñana Pérez MS, Farmacéutico residente II, Campo Angora M. Farmacéutico residente II. **Trazodona, ¿Una nueva opción en el tratamiento de Síndrome de Kinsbourne?** Servicio de Neurología pediátrica. Hospital Universitario 12 de octubre. Madrid. 1999.
4. Marcius Vinícius M. Maranhão 1, Allana Cavalcanti Fulgino de Holanda, Felipe Lira Tavares. **Síndrome de Kinsbourne: Relato de Caso.** Revista Brasileira de Anestesiología.
5. E. Rubio Nazábal, J. Marey López, P. Álvarez Pérez, S. López Facal, Alonso Magdalena. **Síndrome Opsoclonus-Mioclono en Paciente con Cáncer de Ovario.** Servicio de Neurología. Hospital Juan Canalejo. Medicina Familiar y Comunitaria. Consultorio La Torre. La Coruña. [0212-7199 (2003) 20: 7; pp 370-372] ANALES DE MEDICINA INTERNA. 2003 ARAN EDICIONES, S.L. AN. MED. INTERNA (Madrid) Vol. 20, N.º 7, pp. 370-372, 2003
6. S. Ramos a, T. Temudo. **Síndrome de Opsoclono-Mioclono: ¿Hasta cuándo seguir investigando?**
7. Dra. Dessireé Torres Mayagoitia \*, Dr. Guillermo Dávila Gutiérrez \*\*, Dr. Víctor Manuel Hernández Bautista \*\*\*, Dra. Patricia Vázquez Estrada \*\*\*\*, Dra. Jazmín Rodríguez Tapia \*\*\*\*. **Tratamiento de la Encefalopatía Mioclónica de la Infancia (Síndrome de Kinsbourne) con Metotrexate y Gammaglobulina Endovenosa.** INP. Acta Pediatr Mex. 2013;34:370-373
8. Dres. Virginia Pedemonte, Alfredo Cerisola. **Síndrome de Opsoclonus-Mioclono Secundario a Neuroblastoma Torácico. Presentación de un Caso Clínico y**

**Discusión de Nuevas Estrategias Terapéuticas.** CLÍNICO Arch Pediatr Urug 2013; 84(3): 210-214.

9. Luis Zarco, Laura Gil, Sonia Patricia Millán, Felipe Pretelt. **Síndrome de opsoclonus-mioclonus-ataxia (OMA) parainfeccioso secundario a infección por citomegalovirus,** Acta Neurol Colomb 2011;27:237-242.

10. Hugo A. Arroyo, Natalia Tringler, Cecilia de los Santos. **Síndrome de opsoclonus-mioclonus.** Servicio de Neurología, Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan, Buenos Aires. MEDICINA (Buenos Aires) 2009; 69 (1/1): 64-70

11. Kenneth F. Swaiman, MD, Stephen Ashwal, MD, Donna M Ferriero, MD and Nina F Schor, MD. **Swaiman's Pediatric Neurology.** 5th Edition, Chapter 84, 1388-1394.

12. Gelder Zaldívar Pascua. Neurólogo Pediatra, **Kinsbourne syndrome.** Hospital del Valle, San Pedro Sula, Cortes, Honduras.

13. Neuropediatrics 2013; 44:324–329.

14. Murray KK, Blaes F, Hero B, Plantaz D, D Alarcon P, Mitchell WG, et al, **Opsoclonus Mioclonus Syndrome in Neuroblastoma: a report from a workshop on de Dancing Eyes Syndrome at the advances in neuroblastoma meeting in Genoa, Italy 2004,** Cancer Letters 2005;228 (1-2):275-82).

15. Huber et al., 2010 ]. **OMA is paraneoplastic in 20 percent of adults. Typically, patients have breast or gynecologic cancers.**

16. Current Opinion in Pediatrics 2010, 22:745–750.

17. Adapted with permission from Toothaker TB, Rubin M. **Paraneoplastic neurological syndromes: a review.** Neurologist Jan 2009;15[1]:21–33.

## 21. ANEXO I

FECHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS:		NOMBRE DEL MÉDICO:
REGISTRO		
EDAD ACTUAL		MESES
GENERO	MASCULINO=1; FEMENINO=2	
<b>PADECIMIENTO</b>		
EDAD DE INICIO DE LOS SÍNTOMAS		MESES
TIEMPO ENTRE INICIO DE SÍNTOMAS Y DIAGNÓSTICO	<1 MES=1; 1-2 MESES=2; 2-3 MESES=3; 3-4 MESES=4; 4-5 MESES=5; 5-6 MESES=6	MESES
EDAD DE INICIO DEL TRATAMIENTO		MESES
MANIFESTACIÓN CLÍNICA INICIAL	ATAXIA=1 OPSOCLONUS=2 MIOCLONIAS=3 ESTADO DE ÁNIMO=4 OTROS=5	
ETIOLOGIA	PARANEOPLASICO=1; POSTINFECCIOSO=2; POSTVACUNACIÓN=3; TÓXICAS=4; DESMIELINIZANTE=5; METABÓLICAS=6; OTRAS=7; IDIOPÁTICAS=8	
NEUROBLASTOMA	PRESENTE=1; AUSENTE=2	
LOCALIZACIÓN DEL NEUROBLASTOMA	PARAVERTEBRAL=1; SUPRARRENAL=2	
<b>CRITERIOS DE EVALUACION DE SOMA AL DIAGNÓSTICO (GENOA ITALIA 2004)</b>		
OPSOCLONUS	4=NADA; 1=LEVE; 2=MODERADO; 3=SEVERO	ANEXO 1
MIOCLONUS/FUNCION MANO-BRAZO	4=NADA; 1=LEVE; 2=MODERADO; 3=SEVERO	ANEXO 1
ATAXIA/MARCHA	4=NADA; 1=LEVE; 2=MODERADO; 3=SEVERO	ANEXO 1
ATAXIA/POSTURA	4=NADA; 1=LEVE; 2=MODERADO; 3=SEVERO	ANEXO 1
ESTADO DE ANIMO /ALTERACIONES DEL SUEÑO	4=NADA; 1=LEVE; 2=MODERADO; 3=SEVERO	ANEXO 1
<b>TRATAMIENTO</b>		
PRIMER TRATAMIENTO	FARMACOLÓGICO=1 QUIRÚRGICO=2	
TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO	ESTEROIDE=1 GAMMAGLOBULINA=2 ESTEROIDE+QUIMIOTERAPIA=3 VERAPAMILO=4 BENZODIACEPINA=5 FAE=6 OTROS=7	
TIPO DE TRATAMIENTO	FARMACOLÓGICO=1; QUIRÚRGICO=2; FARMACOLÓGICO + QUIRÚRGICO=3	
DURACIÓN DEL TRATAMIENTO EN MESES	<6 MESES=1; 6-12 MESES=2; 12-24 MESES=3; 24-36 MESES=4; 36-48 MESES=5	
FRECUENCIA DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO	ÚNICO=1; CADA MES=2; IRREGULAR=3	
VERAPAMILO	SI=1; NO=2	
REHABILITACIÓN	SI=1; NO=2	
TIPO DE REHABILITACIÓN	FÍSICA=1; DE LENGUAJE=2; COGNITIVO-CONDUCTUAL=3; OTRAS=4	
<b>RECLASIFICACIÓN POSTERIOR AL TRATAMIENTO SEGÚN EVOLUCIÓN (GENOA ITALIA 2004)</b>		
EVOLUCION 3 AÑOS	1-5=1; 6-10=2; 11-15=3	ANEXO 1
EVOLUCION 5 AÑOS	1-5=1; 6-10=2; 11-15=3	ANEXO 1
EVOLUCION 10 AÑOS	1-5=1; 6-10=2; 11-15=3	ANEXO 1
<b>RECAIDAS</b>		
NUMERO DE RECAIDAS	NIGUNA=1; UNO=2; DOS O MAS=3	