

Manejo clínico del síndrome neuropsiquiátrico de inicio agudo en niños:

Parte I: Intervenciones psiquiátricas y conductuales

Margo Thienemann, MD,¹ Tanya Murphy, MD,² James Leckman, MD,³ Richard Shaw, MD, PhD,¹ Kyle Williams, MD,⁴ Cynthia Kapphahn, MD, MPH,¹ Jennifer Frankovich, MD, MPH,¹ Daniel Geller, MD,⁵ Gail Bernstein, MD,⁶ Kiki Chang, MD,¹ Josephine Elia, MD,⁷ and Susan Swedo, MD⁸

Resumen

Objetivo: Este artículo describe las directrices consensuadas para el tratamiento sintomático de los niños con síndrome neuropsiquiátrico de inicio agudo pediátrico (PANS) y trastornos neuropsiquiátricos autoinmunes pediátricos asociados con infecciones por estreptococos (PANDAS).

Métodos: Se revisó la bibliografía existente sobre tratamientos conductuales, psicoterapéuticos y psicofarmacológicos para el PANS y el PANDAS. Los miembros del Consorcio de Investigación del PANS pusieron en común sus experiencias clínicas para llegar a un acuerdo sobre el tratamiento de los síntomas del PANS y el PANDAS.

Resultados: Las directrices actuales son el resultado del consenso entre los miembros del Consorcio.

Conclusión: Aunque se tratan los procesos infecciosos e inflamatorios subyacentes en los pacientes con PANS y PANDAS, los síntomas psiquiátricos y conductuales deben tratarse simultáneamente para disminuir el sufrimiento y mejorar la adherencia a la intervención terapéutica. Las intervenciones psicológicas, conductuales y psicofarmacológicas adaptadas a la manifestación de cada niño pueden proporcionar una mejora de los síntomas y mejorar el funcionamiento durante las fases aguda y crónica de la enfermedad. En general, las intervenciones típicas basadas en la evidencia son adecuadas para los diversos síntomas del PANS y el PANDAS. Las diferencias individuales en la respuesta esperada a la medicación psicotrópica pueden requerir una reducción notable de la dosis inicial del tratamiento. Pueden estar indicados los antimicrobianos y las terapias con inmunomoduladores, como se analiza en las partes 2 y 3 de esta serie de directrices.

Palabras claves: Directrices consensuadas, síndrome neuropsiquiátrico de inicio agudo pediátrico, trastornos neuropsiquiátricos autoinmunes pediátricos asociados con infecciones por estreptococos, psicoterapia

Intervenciones psiquiátricas y conductuales

El síndrome neuropsiquiátrico de inicio agudo pediátrico (Por sus siglas en inglés PANS) se define por la aparición fulminante (repentina) de un trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) o restricciones alimentarias y síntomas comórbidos de al menos dos cognitivos; anomalías sensoriales o motoras; y signos y síntomas somáticos, como trastornos del sueño, enuresis o frecuencia urinaria (Swedo et al. 2012; Chang et al. 2015). Los casos de inicio agudo desencadenados por infecciones por estreptococos

de las siete categorías siguientes: ansiedad (en particular, ansiedad por separación); inestabilidad emocional o depresión; irritabilidad, agresividad y/o comportamientos gravemente oposicionistas; deterioro del rendimiento escolar [relacionado con comportamientos similares al trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), déficits de memoria y cambios del grupo A pueden cumplir los criterios diagnósticos tanto del PANS como del trastorno neuropsiquiátrico autoinmune pediátrico asociado al estreptococo,

¹Universidad de Stanford, Stanford, California.

²Universidad del Sur de Florida, San Petersburgo, Florida.

³Universidad de Yale, New Haven, Connecticut.

⁴Hospital General de Massachusetts, Boston, Massachusetts.

⁵Facultad de Medicina de Harvard, Boston, Massachusetts.

⁶Universidad de Minnesota, Minneapolis, Minnesota.

⁷Nemours, Hospital Infantil Alfred I duPont, Wilmington, Delaware.

⁸Instituto Nacional de Salud Mental, Bethesda, Maryland.

(Por sus siglas en inglés PANDAS) (Swedo et al. 1998). Dado que estos dos síndromes presentan síntomas muy similares, estas directrices los tratarán como una sola entidad: PANS/PANDAS.

El control directo o la minimización de los síntomas del PANS/PANDAS es esencial para disminuir el sufrimiento, aumentar la capacidad del niño para recibir otros tratamientos importantes y mejorar su recuperación general. Al igual que en el tratamiento del delirio, los procesos desencadenantes (que incluyen infecciones y enfermedades inflamatorias) y los síntomas del PANS/PANDAS deben abordarse simultáneamente. Las primeras investigaciones sobre otros tipos de lesiones cerebrales, como la conmoción cerebral, el accidente cerebrovascular y la esclerosis múltiple, sugieren que la plasticidad neural depende del uso y que la rehabilitación temprana tiene mejores resultados, lo que respalda el inicio inmediato de la psicoterapia (Liguez-Lecznar 2013; Prosperini 2015; Turner-Stokes et al. 2015; Ellis 2016). Las intervenciones psicológicas y conductuales y el tratamiento psicofarmacológico pueden mejorar los síntomas y disminuir las deficiencias tanto en la fase aguda como en la crónica de la enfermedad. Por lo tanto, las intervenciones psiquiátricas y conductuales deben comenzar tan pronto como se identifique el PANS/PANDAS.

Tratamiento individualizado

Dado que los síntomas se presentan de forma diferente, las terapias deben adaptarse a las necesidades específicas de cada niño. Por ejemplo, los niños con un malestar leve pueden no necesitar intervención farmacológica. En casos más graves, la educación y el apoyo se complementan con intervenciones conductuales y farmacológicas específicas para cada síntoma. Las intervenciones terapéuticas pueden requerir ajustes periódicos, ya que los síntomas del PANS/PANDAS cambian con frecuencia durante el curso de la enfermedad, pasando de ansiedad grave a agresividad o de inestabilidad emocional a depresión. Los tratamientos con antibióticos y basados en el sistema inmunitario suelen tener efectos notables, reduciendo los síntomas a un nivel tolerable o eliminándolos por completo. En otros casos, los tratamientos fracasan o se produce una nueva exacerbación de los síntomas antes de que el niño haya vuelto al estado inicial, lo que provoca un malestar y un deterioro aún mayores. Dada la variabilidad del curso del PANS/PANDAS, los médicos deben ser cautelosos a la hora de "seguir" la enfermedad reaccionando a exacerbaciones temporales de los síntomas o aumentando las dosis de los medicamentos antes de que se hayan obtenido los máximos beneficios del fármaco y otras intervenciones médicas. Las siguientes recomendaciones se basan en la amplia experiencia clínica de los autores y pretenden servir de guía para minimizar el malestar y la disfunción de los niños afectados. La educación, las terapias de apoyo y conductuales, y los medicamentos psicoactivos son los pilares del tratamiento sintomático del PANS/PANDAS. También pueden estar indicados los antimicrobianos y las terapias inmunomoduladoras, como se analiza en los capítulos 2 y 3 de este trabajo (Brown et al. 2017; Cooperstock et al. 2017).

Seguridad

La primera medida en el tratamiento de niños con PANS/PANDAS debe ser una evaluación diagnóstica exhaustiva, tal y como se describe en Chang et al. (2015). Al recabar los antecedentes del niño, se debe prestar especial atención a los síntomas que supongan un riesgo para él o su familia, como impulsividad, violencia física o agresividad, rechazo a comer o

beber y tendencias suicidas; si se detectan, deben abordarse inmediatamente con las medidas ambientales, educativas y farmacológicas adecuadas. El manejo de las crisis en el PANS/PANDAS es similar al de otros trastornos que presentan riesgo de autolesión (AACAP 2012).

Es posible que se requiera hospitalización para controlar y tratar comportamientos peligrosos o si el paciente necesita una supervisión médica más estrecha mientras comienza a tomar medicamentos psiquiátricos (por ejemplo, QTc límite o deshidratación secundaria a una ingesta oral restringida). Lo ideal sería que el niño fuera hospitalizado en una unidad de comportamiento pediátrico con personal familiarizado con los procedimientos e intervenciones médicas y con experiencia en el uso de técnicas de modificación del comportamiento y contención de conductas agresivas o autolesivas. Además, la unidad permitiría a los padres permanecer junto al niño durante toda la estancia, ya que más del 90 % de los pacientes presentan ansiedad por separación. Estas unidades son poco frecuentes, y los médicos a menudo deben decidir entre una sala de pediatría general y una unidad de psiquiatría pediátrica. Si bien las unidades pediátricas permiten a los padres permanecer en la habitación con el niño y ofrecen más experiencia en procedimientos médicos e intervenciones invasivas, a menudo no están bien equipadas para hacer frente a los comportamientos problemáticos del PANS/PANDAS, como la agitación grave, la agresividad física y los rituales compulsivos (por ejemplo, la negativa a vestirse). Además, las unidades médicas suelen ser demasiado luminosas, ruidosas y estar llenas de interrupciones, lo que agrava la sensibilidad sensorial de los niños con PANS/PANDAS. Por el contrario, aunque las unidades de psiquiatría infantil cuentan con protocolos establecidos para tratar los comportamientos disruptivos o peligrosos, el personal de enfermería psiquiátrica puede tener poca experiencia en procedimientos y tratamientos invasivos, como la punción lumbar o la administración de inmunoglobulina intravenosa. En tales casos, el niño puede ser trasladado a la unidad de pediatría general acompañado por personal de la unidad psiquiátrica o, si es necesario, a una unidad de cuidados intensivos donde se puedan realizar los procedimientos bajo sedación. En casos excepcionales, puede estar indicado el ingreso en una unidad de cuidados intensivos para tratar la deshidratación y la desnutrición que ponen en peligro la vida debido a la negativa a comer (Toufexis et al. 2015).

La mayoría de los niños con PANS/PANDAS necesitan algún tipo de adaptación escolar. La ansiedad, los síntomas de TOC, los tics, la micción frecuente, los síntomas de trastorno por déficit de atención, las dificultades para escribir, la falta de resistencia cognitiva y física, las dificultades con las matemáticas y la velocidad de procesamiento, los problemas de memoria, el dolor y las ausencias frecuentes causan problemas y, en combinación, suponen un gran reto para los niños y sus profesores. Muchas escuelas cuentan con recursos escasos, por lo que la persistencia, la asertividad y la creatividad en la escuela y en la familia darán mejores resultados. Una reunión del equipo de estudio del alumno para organizar la implementación de un plan 504 (Sección 504 de la Ley de Rehabilitación) o un plan educativo individualizado (PEI) puede ser de gran beneficio para el niño (Departamento de Educación de los Estados Unidos). El PEI debe proporcionar adaptaciones específicas y personalizadas que ayuden al niño con PANS/PANDAS a asistir a la escuela y beneficiarse de ella. Legalmente, el 504 o el PEI deben revisarse periódicamente, normalmente una vez al año. Las necesidades de los niños con PANS cambian de un día a otro y de un mes a otro.

Redactar los planes teniendo en cuenta los días más difíciles garantizará que el niño pueda recibir las adaptaciones adecuadas sin tener que revisar con frecuencia el proceso 504 o el PEI.

Las adaptaciones típicas durante los brotes de la enfermedad pueden incluir lo siguiente:

General—justificar las ausencias del niño y no exigirle que recupere las tareas o los exámenes.

Ansiedad por separación—permitir que uno de los padres esté en el aula o cerca de ella (quizás ayudando).

Síntomas de TOC—eximir al niño de ciertas actividades, permitirle completar las tareas utilizando métodos alternativos (por ejemplo, escribir los deberes a máquina en lugar de borrar y reescribir repetidamente; escuchar audiolibros en lugar de leer y releer).

Urgencia/frecuencia urinaria—salir de clase sin pedir permiso.

Disgrafía o dificultades para escribir—tener a alguien que tome apuntes en clase, dictar los exámenes y los deberes, ampliar las hojas de trabajo, escribir en papel cuadriculado grande y utilizar un teclado, un software de reconocimiento de voz o una grabadora de audio.

Discalculia y dificultades con las matemáticas—utilizar una calculadora o tablas de multiplicar y trabajar con un profesor de apoyo o un tutor

Ralentización de la velocidad de procesamiento—reducir el número y la duración de las tareas, conceder tiempo adicional para los exámenes y las tareas en clase, y dar instrucciones tanto de forma escrita como oral. Resistencia física y cognitiva deficiente, dolor: jornada escolar más corta con menor carga académica, menos deberes, periodos de descanso durante la jornada (quizás en la enfermería) y omisión o adaptación de los requisitos de educación física.

Cuando las exacerbaciones agudas de los síntomas del PANS/PANDAS hayan remitido, estas adaptaciones deben reevaluarse. Asistir a la escuela y realizar las tareas escolares pueden formar parte de un plan psicoterapéutico adecuado. A medida que la función del niño y sus síntomas mejoran, las adaptaciones pueden retirarse para alinearse con los objetivos terapéuticos.

Apoyo familiar y educación

Los síntomas emocionales y conductuales del PANS/PANDAS pueden causar estrés a los pacientes y a sus familias. A menudo, uno de los padres debe quedarse en casa sin ir al trabajo para cuidar al niño con PANS/PANDAS las 24 horas del día. Además de proporcionar consuelo y cuidados, los padres también deben buscar y coordinar la atención médica e interactuar con las escuelas para garantizar las adaptaciones necesarias (y el cuidado de los hermanos).

Los médicos deben asegurarse de que las familias comprendan el curso clínico del PANS/PANDAS, incluido su patrón episódico impredecible. En casos graves, no es raro que un niño insista en rituales obsesivo-compulsivos, se resista a separarse de sus padres o se enfurezca sin provocación aparente. En esos momentos, las intervenciones deben tener como objetivo mantener al niño a salvo hasta que la ansiedad o la ira remitan. Minimizar las transiciones y el número de actividades, proporcionar tiempos de descanso, disminuir los estímulos sensoriales nocivos y retirar los objetos que puedan dañar al niño o a otras personas puede ayudar a reducir el número y la gravedad de las «crisis». Una vez que el episodio haya remitido, se debe animar a los padres a reanudar sus estrategias de crianza normalmente eficaces, incluyendo el establecimiento de límites necesarios, el refuerzo de los comportamientos deseables y el ignorar o castigar los

comportamientos indeseables mediante la retirada de privilegios. A menudo, el niño afectado puede ayudar a los padres a distinguir los comportamientos indeseables que requieren intervención de aquellos que son una manifestación desafortunada de su sintomatología PANS/PANDAS (Motluck 2013).

Los propios padres sufren la carga que supone cuidar de sus hijos afectados por PANS/PANDAS. Muchos afirman sentirse traumatizados por el largo proceso que supone buscar atención médica y ver a sus hijos enfermos; a menudo viven con el miedo a una recaída. Se han creado redes de apoyo nacionales y regionales que pueden ser útiles para abordar este trauma, y también se están poniendo en marcha grupos de habilidades para PANS/PANDAS y padres.

Intervenciones conductuales y farmacológicas para el PANS/PANDAS

La terapia cognitivo-conductual (TCC) (específicamente la exposición/prevenición de la respuesta [ERP]) y la minimización de la adaptación familiar a los comportamientos obsesivo-compulsivos han demostrado repetidamente ser algunas de las intervenciones más eficaces para el TOC pediátrico (OCD 2004, Lebowitz et al. 2011). Aunque no se han realizado estudios a gran escala sobre estas intervenciones en el PANS/PANDAS, los estudios piloto sugieren que las terapias conductuales siguen siendo muy eficaces en el tratamiento de los síntomas del TOC en niños con PANS/PANDAS (Storch et al. 2006). El tratamiento con TCC/ERP debe iniciarse lo antes posible para maximizar los beneficios. Durante la fase aguda de la enfermedad, es posible que el niño no esté preparado para participar plenamente en la TCC debido a un TOC o ansiedad abrumadores, sensibilidades sensoriales, inestabilidad emocional y/o déficits cognitivos. Sin embargo, es útil que los padres aprendan estrategias para «mantener la línea» y evitar que los síntomas empeoren aún más al adaptarse inadvertidamente a los miedos irracionales del niño (March et al. 1998; Lebowitz et al. 2011, 2014; Motluck 2013; Sukhodolsky et al. 2013). Comprender y aplicar las estrategias de la TCC y la ERP reducirá el malestar y la interferencia de los síntomas a corto plazo y puede proporcionar herramientas que se pueden utilizar durante toda la vida para controlar el TOC, la ansiedad y los factores estresantes de la vida.

Los medicamentos psicoactivos también pueden ser muy útiles en el tratamiento de los síntomas del PANS/PANDAS. Aunque no se han realizado ensayos controlados, la experiencia clínica sugiere que la ansiedad, el TOC y otros síntomas del PANS/PANDAS responden a los mismos medicamentos utilizados para tratar los síntomas en casos no relacionados con el PANS/PANDAS. Sin embargo, las manifestaciones clínicas del PANS/PANDAS suelen ser más complejas, con múltiples síntomas que se presentan simultáneamente. Además, el curso episódico de los síntomas puede dificultar la discernición de las respuestas a las intervenciones farmacológicas que requieren días o semanas de administración antes de que se observen los beneficios, debido a las recaídas y remisiones independientes de los síntomas del PANS/PANDAS. Algunos médicos con experiencia informan de que los pacientes con PANS/PANDAS parecen ser más sensibles a los efectos adversos de los medicamentos psicotrópicos, como agitación, distonía o catatonía, pero no hay estudios controlados que corroboren estos informes anecdóticos. Por lo tanto, se recomienda a los médicos que "comiencen con dosis bajas y aumenten lentamente" al recetar estos medicamentos, comenzando con dosis de ¼ (o menos) de las habituales y utilizando una escala ascendente prolongada. Las benzodiazepinas pueden ser un buen

tratamiento inicial para el PANS/PANDAS, ya que pueden aliviar la ansiedad, la agitación, la agresividad, el insomnio y otros síntomas del niño. Los médicos y los padres deben ser conscientes de que los pacientes pediátricos pueden experimentar una desinhibición grave cuando se tratan con benzodiazepinas, aunque por lo demás estos medicamentos se toleran bien en los jóvenes con PANS/PANDAS.

Tratamiento de los síntomas específicos del PANS/PANDAS

Síntomas obsesivo-compulsivos (TOC)

En general, el tratamiento de las obsesiones y compulsiones sigue los estándares habituales para el TOC pediátrico (Geller y March, 2012). Las terapias basadas en la evidencia incluyen la TCC, la formación de los padres y la medicación. Un pequeño estudio de TCC intensiva con participación familiar encontró que los síntomas del TOC mejoraban en los pacientes con PANDAS durante el episodio actual y que los beneficios se mantenían en los brotes posteriores (Storch et al., 2006). La aplicación de técnicas de gestión parental (Por sus siglas en inglés PMT), que incluyen animar a las familias a no participar en comportamientos que favorezcan la evitación y los rituales del niño, reforzar positivamente los comportamientos deseados, establecer límites, expectativas y consecuencias claros, y establecer sistemas de recompensa, probablemente mejorará los síntomas y el cumplimiento del niño. Las PMT son especialmente útiles cuando los pacientes con PANS no están preparados o no están dispuestos a utilizar la TCC por sí mismos (Lebowitz et al., 2014).

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) son los medicamentos preferidos para el tratamiento del TOC en el PANS, según múltiples ensayos clínicos controlados con placebo (Geller, 2003; Grados y Riddle, 2001; Pediatric OCD Treatment Study Team, 2004, 2011) (Gabbay y Coffey, 2003; Coffey y Wieland, 2007). La fluoxetina, la sertralina, la fluvoxamina y la clomipramina están aprobadas por la Administración de Alimentos y Medicamentos (Por sus siglas en inglés FDA) para el tratamiento del TOC pediátrico y son las que cuentan con más evidencia que respalda su uso (ibíd.). La experiencia clínica sugiere que los ISRS pueden ser útiles y que el uso de dosis bajas y una titulación lenta minimizan el riesgo de efectos secundarios. Las titulaciones al alza deben ajustarse a intervalos no inferiores a dos semanas. Se recomienda un seguimiento frecuente para garantizar que los efectos secundarios no se vuelven molestos. En un estudio, 14 de 38 niños con PANDAS experimentaron activación conductual cuando fueron tratados con un ISRS; los síntomas incluyeron hiperactividad, manía, comportamiento desinhibido, empeoramiento del comportamiento obsesivo-compulsivo, agresividad, irritabilidad, agitación y tendencias suicidas (Murphy et al. 2006). En un niño con PANS, cuando se suspendió la fluoxetina 5 mg/día, cesaron los comportamientos suicidas y pudo tolerar 2 mg/día de fluoxetina cuando se reintrodujo el medicamento (Murphy et al. 2006). Los efectos secundarios de los ISRS pueden coincidir con los síntomas que se intentan aliviar, por lo que es necesario prestar mucha atención a la relación entre la dosis del medicamento y el momento en que se producen los cambios en los síntomas, además de controlar el curso del PANS subyacente, para optimizar el tratamiento con ISRS.

Los medicamentos antipsicóticos, como la risperidona (0,125-1 mg) o el aripiprazol (0,5-2,0 mg), deben reservarse para los casos de TOC incapacitante. Se debe realizar un electrocardiograma (ECG) antes y durante el tratamiento con antipsicóticos para

controlar el intervalo QTc, ya que una prolongación excesiva (QTc > 450 milisegundos) es una contraindicación para el uso de medicamentos antipsicóticos.

Restricción de la ingesta de alimentos o líquidos

La aparición repentina de una ingesta reducida y restringida de alimentos cumple el primer criterio para el PANS, incluso en ausencia de síntomas más típicos del TOC (Swedo et al. 2012; Toufexis et al. 2015). Se debe realizar una evaluación médica para descartar otros trastornos médicos (por ejemplo, esofagitis eosinofílica, causas estructurales o neurológicas de disfagia y náuseas) y evaluar la inestabilidad médica relacionada con la restricción de la ingesta de alimentos y/o líquidos. En el caso de las personas con una ingesta oral muy limitada, la evaluación debe incluir la comprobación de los signos vitales ortostáticos, un electrocardiograma y los electrolitos, incluidos el fósforo y el magnesio, así como la monitorización del síndrome de realimentación. Puede ser necesaria la hospitalización de los niños que se encuentren en estado de inestabilidad médica debido a la restricción de la ingesta de alimentos y/o líquidos (Chang et al. 2015; Golden et al. 2015).

En el tratamiento de niños con trastornos de la ingesta relacionados con el PANS, se debe hacer hincapié en mantener una nutrición e hidratación adecuadas mientras se trata la inflamación cerebral subyacente. Puede ser necesario el uso de sondas de alimentación, al menos durante las fases agudas de la enfermedad. La gravedad y la duración de los trastornos alimentarios pueden variar. Por ejemplo, en cuatro casos descritos de anorexia nerviosa desencadenada por una infección, el tratamiento con antibióticos mejoró notablemente los síntomas (Sokol 2000). Sin embargo, muchos pacientes con PANS experimentan anomalías alimentarias continuas y requieren intervenciones utilizadas en otros tratamientos de trastornos alimentarios para abordar directamente otros factores que contribuyen a las restricciones alimentarias (Lock 2015).

Para los pacientes con ansiedad elevada y comportamientos compulsivos, puede resultar útil un enfoque de exposición y prevención de la respuesta. Esto implica una exposición gradual a los alimentos o situaciones que causan ansiedad o miedo, dentro de un marco de apoyo que fomenta el progreso gradual hacia la ampliación de la dieta y el aumento de la ingesta. Las intervenciones de terapia ocupacional que incluyen el trabajo de la postura, la respiración y la relajación pueden ser complementos útiles, especialmente para los pacientes que temen atragantarse o vomitar. Cuando los problemas alimentarios implican obsesiones o compulsiones, puede ser útil un enfoque psicofarmacológico similar al utilizado para el TOC. Sin embargo, en casos de desnutrición significativa, la medicación puede no ser eficaz hasta que el niño haya recuperado el peso, y los pacientes desnutridos pueden tener un mayor riesgo de sufrir efectos secundarios adversos.

Tics

Según estudios preliminares, hasta un 70 % de los pacientes con PANS/PANDAS presentan o desarrollan tics (Murphy et al. 2015; Swedo et al. 2015). Se ha observado que los pacientes con PANS y tics se ven más afectados en casa y en la escuela, con un peor rendimiento escolar, una peor caligrafía, una memoria visoespacial más deficiente y una autoestima más baja (Murphy et al., 2015). Los tics de algunos pacientes con PANS/PANDAS se presentan inicialmente como tics motores y vocales complejos, en lugar de progresar de tics simples a tics motores y fónicos complejos, lo cual es típico del síndrome de Tourette (Tucker et al. 1996).

En la mayoría de los casos, los tics no se consideran un objetivo del tratamiento a menos que causen dolor, interfieran significativamente en el funcionamiento o provoquen vergüenza o burlas irresolubles. La intervención conductual integral para los tics (CBIT), el entrenamiento para la reversión de hábitos (HRT) y la farmacoterapia cautelosa y supervisada son los tratamientos de elección (Piacentini et al. 2010; Murphy et al. 2013). En el HRT, los niños aprenden a ser conscientes de sus tics y de la necesidad premonitoria que los precede. Ayudan a diseñar una «respuesta competitiva», que es un comportamiento motor que hace imposible realizar el tic. Cuando los niños practican esto, resistiendo o suprimiendo el tic, como en la prevención de respuestas para el TOC, dejan de reforzar la necesidad y la frecuencia de esta disminuye. Algunos ejemplos de respuestas competitivas son mirar fijamente o mirar hacia arriba para extinguir un tic de parpadeo y la respiración diafragmática lenta y rítmica para los tics vocales. El entrenamiento en relajación, el análisis y el abordaje de las situaciones que empeoran los tics y el refuerzo familiar en la aplicación de las estrategias de TRH son otros elementos de la CBITC. La exposición con prevención de respuesta también puede ser una intervención eficaz para los tics graves (Wile y Pringsheim, 2013).

Muchos médicos consideran que los agonistas alfa-2 adrenérgicos, la clonidina y la guanfacina son la intervención farmacológica de primera línea para los tics. Sin embargo, un metaanálisis reciente ha sugerido que los agonistas alfa-2 pueden tener un beneficio mínimo en pacientes con tics sin TDAH (Weisman et al. 2013). Los antipsicóticos pueden estar indicados para los tics graves, aunque su uso debe restringirse al tiempo mínimo necesario. El haloperidol, la pimozida y el aripiprazol están aprobados por la FDA para el tratamiento del síndrome de Tourette. De los antipsicóticos atípicos, la risperidona también cuenta con pruebas que respaldan su uso para el tratamiento de los tics, pero no tiene indicación de la FDA (Budman 2014). Además, un metaanálisis reciente de la literatura científica disponible no encontró diferencias significativas en la eficacia de los cuatro agentes antipsicóticos evaluados (risperidona, pimozida, haloperidol y ziprasidona) (Weisman et al. 2013). Como se ha descrito anteriormente, se debe realizar un ECG antes y durante el tratamiento con medicamentos antipsicóticos para descartar un QTc prolongado.

Irritabilidad y agresividad

La irritabilidad, la agresividad y los comportamientos violentos sin motivo aparente se encuentran entre los síntomas más preocupantes del PANS. Los padres suelen informar de cambios de humor y agresividad impulsiva en los niños con PANS/PANDS. La sensibilidad sensorial, la irritabilidad, la fatiga, la ansiedad y los cambios cognitivos pueden hacer que el niño se adapte mal a los cambios ambientales, lo que lo hace vulnerable a comportamientos agresivos. Los episodios pueden durar entre 45 y 60 minutos o más, pero a los pocos minutos de que la rabia remita, el niño «vuelve» y expresa remordimiento por su rabietta, a menudo sin saber o recordar por qué se comportó así.

Las intervenciones ambientales pueden reducir la frecuencia de los comportamientos agresivos. Modular la estimulación, minimizar las exigencias y promover una nutrición y un sueño adecuados pueden ser de ayuda. En el momento, la distracción puede ser una de las herramientas más eficaces, por ejemplo, el uso de juguetes favoritos (que no puedan utilizarse como armas), cantar, bailar, ver la televisión, comer, llorar y hacer bromas pueden volver a activar el "cortex" del niño y acortar el

episodio. Es importante diseñar un plan para pedir ayuda en casa y no castigar al niño. Aunque llamar al 911 puede parecer una solución extrema al comportamiento de un niño, a veces es necesario para que los padres se protejan a sí mismos y a sus hijos de cualquier daño, para tranquilizar a los niños y hacerles saber que su comportamiento puede controlarse, y para no socavar los planes de comportamiento establecidos. Si los ataques de ira son frecuentes, puede valer la pena informar a los agentes de policía locales sobre la naturaleza de la enfermedad, ya que, como es comprensible, la policía podría malinterpretar los episodios de ira como un comportamiento disruptivo.

Para la irritabilidad relacionada con la ansiedad, las benzodiazepinas pueden ser los psicofármacos más seguros y eficaces con los que iniciar el tratamiento. Se ha demostrado que los medicamentos antipsicóticos o estabilizadores del estado de ánimo reducen la frecuencia y la intensidad de los comportamientos agresivos. A pesar de sus efectos adversos asociados, pueden estar indicados para niños cuyo comportamiento agresivo supone un riesgo para ellos mismos o para los demás. Los medicamentos pueden recetarse según sea necesario (si es posible administrarlos en ese momento) o de forma regular. Risperidona y aripiprazol están aprobados por la FDA para tratar la irritabilidad en niños autistas.

Para los pacientes con agresividad secundaria a encefalitis, las intervenciones útiles incluyen las siguientes:

- Difenhidramina en dosis de 12,5 a 50 mg. Los efectos secundarios incluyen excitación paradójica o confusión. Se puede administrar por vía oral, intramuscular (IM) o intravenosa (IV).
- Benzodiazepinas: Lorazepam en dosis que comienzan con 0,5 mg. También puede causar agitación y desinhibición. Se puede administrar por vía oral, IM o IV.
- Antipsicóticos: La risperidona, el aripiprazol o el haloperidol pueden ser útiles para niños con agresividad y rabia. El haloperidol se inicia con 0,025 mg/kg/día en dosis divididas hasta un máximo de 0,05 mg/kg/día en dosis divididas (en comparación con la dosis inicial típica de 0,5 mg para niños más grandes y adolescentes). Se puede administrar por vía oral, intramuscular o intravenosa. Cuando se administra por vía oral o intramuscular, debe acompañarse de difenhidramina. Debido al riesgo de efectos farmacológicos y de interacciones entre medicamentos, se debe realizar un electrocardiograma para detectar una prolongación del intervalo QTc cuando se utilizan antipsicóticos.

Ansiedad

La ansiedad por separación suele interferir en el bienestar de los niños con PANS y en el funcionamiento familiar, lo que limita tanto la actividad del niño como la de los padres. Afortunadamente, con el tratamiento de las causas subyacentes del PANS, el sufrimiento y la carga pueden ser de corta duración. Si los síntomas están remitiendo, puede ser tolerable adaptarse a la ansiedad durante un breve periodo de tiempo. Tan pronto como sea posible, el niño debe volver a su dormitorio y a su clase. Cuando la ansiedad por separación persiste, los padres pueden agotarse y necesitar un respiro, por lo que se debe intentar integrar a otras figuras de apego en el cuidado del niño. Los padres también pueden beneficiarse de intervenciones conductuales para cuidadores, si la adaptación familiar forma parte del cuadro clínico (Jones et al. 2015; Norman et al. 2015).

La TCC es útil tanto para la ansiedad generalizada como para la ansiedad por separación y puede implicar las habilidades cognitivas de reevaluación y resolución de problemas. Los niños aprenden a evaluar la probabilidad y la gravedad probable de los acontecimientos temidos y a generar planes de contingencia en caso de que surja el problema. Por ejemplo, un niño podría analizar la probabilidad de que nadie lo recoja del colegio, expresar resultados realistas de quedarse solo en el colegio y enumerar las posibles acciones que podría tomar si se quedara solo. El niño podría representar esas acciones y, junto con sus padres, diseñar un plan de exposición gradual con recompensas por cumplirlo. Notificar al colegio el problema e identificar personas «seguras» y formas de acceder a ellas puede ayudar en este esfuerzo.

Si fuera necesario recurrir a la farmacoterapia, se pueden utilizar benzodiazepinas de forma temporal. Los antihistamínicos, la gabapentina o la clonidina pueden ser de ayuda; las dosis de estos fármacos no se han establecido empíricamente, por lo que se recomienda comenzar con dosis pequeñas y ajustarlas en función de los efectos y los efectos secundarios. La administración de ISRS debe seguir las directrices descritas en la sección anterior sobre el TOC.

Síntomas del TDAH

Algunos síntomas del TDAH observados en el PANS/PANDAS pueden ser manifestaciones de un TDAH subyacente. La hiperactividad de los niños con PANS/PANDAS puede reflejar ansiedad, secuencias complejas de tics, inquietud exacerbada por la fatiga cognitiva y física, sobrecarga sensorial, dolor o necesidad urgente de orinar, o catatonía agitada (Elia et al. 2005). La falta de atención puede reflejar privación del sueño, inestabilidad del estado de ánimo, pensamientos intrusivos de TOC o la «niebla» cognitiva que describen algunos pacientes con PANS/PANDAS. Las frustraciones académicas pueden contribuir a la impulsividad y a los comportamientos disruptivos.

Si el equipo de tratamiento considera que los síntomas son compatibles con el TDAH, el manejo de los síntomas del TDAH en el contexto del PANS/PANDAS se basa en nuestra comprensión del manejo del TDAH en general. Las adaptaciones típicas en el aula, posiblemente con farmacoterapia, pueden ayudar al niño a tolerar el aula y ayudar al aula a tolerar al niño. Entre los cambios útiles se incluyen asientos preferenciales (delante y a un lado), permiso para tomar descansos sin interrumpir la clase y sin interrupciones (por ejemplo, para hacer recados ficticios para el profesor), tiempo adicional para los exámenes y recursos de apoyo y formación en matemáticas y funciones ejecutivas.

Los estimulantes (compuestos de metilfenidato y anfetamina), el medicamento de primera línea para el TDAH idiopático, pueden ser tolerados y útiles. El metilfenidato puede ser preferible a los preparados de anfetamina, ya que pueden tener un menor riesgo de exacerbar los tics o los comportamientos compulsivos en niños con TDAH no PANS/PANDAS (Borcherding 1990; Castellanos 1997; Pringsheim 2011). Algunos han sugerido que las formulaciones de anfetamina presentan un mayor riesgo de neurotoxicidad, por lo que son preferibles los preparados de metilfenidato (Berman et al. 2009). La atomoxetina, un tratamiento de segunda línea para los síntomas del TDAH, parece poseer propiedades antiinflamatorias a través de la modulación de la señalización de la noradrenalina, y así reduce la expresión de citocinas proinflamatorias, regula a la baja las moléculas de adhesión

celular importantes en la infiltración de leucocitos y refuerza la barrera hematoencefálica (O'Sullivan et al. 2010). Los agonistas adrenérgicos alfa-2, la guanfacina y la clonidina son menos útiles para los síntomas del TDAH, pero pueden ser el "tratamiento de elección" para la hiperactividad y la impulsividad del PANS/PANDAS, ya que también pueden producir mejoras en los tics, la ansiedad y las alteraciones del sueño

Trastornos del sueño

Los trastornos del sueño en el PANS/PANDAS pueden ser consecuencia de la ansiedad por separación, los rituales obsesivos compulsivos a la hora de acostarse, la enuresis, las pesadillas, la desregulación de la temperatura, la apnea del sueño (a veces con amígdalas grandes) o el trastorno del comportamiento del sueño con movimientos oculares rápidos (Por sus siglas en inglés REM). En este último caso, el tono muscular se mantiene durante el sueño REM, lo que permite el movimiento durante los sueños. El trastorno del comportamiento del sueño REM, asociado a la neuroinflamación en otros trastornos, se ha observado en 12 de los 15 niños con PANS/PANDAS estudiados en el NIMH (Gaughan et al. 2016). El trastorno del comportamiento del sueño REM también puede aparecer como efecto adverso del tratamiento con ISRS (Lloyd et al. 2012).

Llevar una buena higiene del sueño mejora las probabilidades de dormir bien, incluso en niños con PANS/PANDAS. Los principios de la higiene del sueño incluyen los siguientes:

- Establecer horarios regulares para acostarse y levantarse (incluso los fines de semana) y fijar ritmos circadianos y de sueño-vigilia.
- Hábitos de sueño saludables (por ejemplo, tener una rutina para acostarse constante, breve y agradable).
- Entorno cómodo para dormir (por ejemplo, fresco, oscuro y tranquilo).
- Evitar la cafeína por la noche y "relajarse" antes de acostarse, restringiendo el ejercicio, los juegos muy activos y las comidas pesadas (Moore 2010).
- Restringir el uso de juegos y juguetes electrónicos por la noche y apagar los televisores al menos una hora antes de acostarse, ya que la luz azul de las pantallas electrónicas puede retrasar la conciliación del sueño y acortar su duración (Hale y Guan 2015).

Si las intervenciones conductuales no logran mejorar el sueño, pueden ser útiles la difenhidramina, la melatonina, la ciproheptadina, la clonidina, la trazodona o el zolpidem; cada uno de ellos tiene informes anecdóticos de beneficios en el PANS. Sin embargo, faltan estudios controlados y ninguno de estos medicamentos está aprobado por la FDA para su uso en niños. Una dosis baja puede ser adecuada y deseable para minimizar los efectos secundarios.

Depresión

La disforia y los síntomas depresivos son comunes en el PANS/PANDAS, especialmente durante las últimas etapas de la enfermedad (Frankovich et al. 2015; Murphy et al. 2015; Swedo et al. 2015). Para los síntomas leves del estado de ánimo, pueden ser suficientes las intervenciones de apoyo, como la terapia individual o familiar. Sin embargo, los niños con depresión grave, ideas suicidas o conductas autolesivas requieren un tratamiento más intensivo. La psicoterapia o la psicoterapia combinada con un ISRS es el tratamiento estándar para los jóvenes con episodios

depresivos graves (Hopkins et al., 2015). Los elementos de las psicoterapias con evidencia para la depresión parecen especialmente útiles para los niños con PANS. En la terapia interpersonal para adolescentes, el terapeuta, la familia y la escuela reconocen que el niño está "enfermo" y es incapaz de funcionar con su capacidad habitual (Mufson et al. 2004). En la TCC para la depresión, la planificación de experiencias agradables (y, en el caso de los pacientes con PANS, probablemente discretas) forma parte del elemento conductual.

Cuando los síntomas depresivos son persistentes y/o incapacitantes, la experiencia clínica sugiere que el tratamiento con un ISRS o bupropión puede ser útil. Los medicamentos se comienzan con una dosis baja y se aconseja a los padres que estén atentos a los efectos adversos emergentes, en particular el empeoramiento del estado de ánimo, la irritabilidad, la agitación, la hiperactividad, los pensamientos suicidas o el insomnio. Del mismo modo, cuando los síntomas del niño son compatibles con un trastorno bipolar, los medicamentos indicados para esta afección, administrados con la misma precaución, podrían ser beneficiosos. En familias con antecedentes de trastorno bipolar, los antidepresivos deben utilizarse con extrema precaución debido al aumento del riesgo de precipitar la manía.

Psicosis

Al menos el 25 % de los niños con PANS/PANDAS refieren alucinaciones auditivas, olfativas o visuales (distintas de las imágenes intrusivas del TOC, Frankovich et al. 2015). Si son perturbadoras o incapacitantes, puede estar justificado el uso de medicamentos antipsicóticos, a pesar de sus efectos adversos asociados. Estos se utilizan normalmente durante un periodo breve para controlar la psicosis aguda y la agitación. La elección de la medicación debe tener en cuenta la minimización de los efectos adversos y las interacciones con otros medicamentos. En caso de síntomas psicóticos crónicos, es necesario reevaluar el diagnóstico y el tratamiento en curso. En otras encefalitis, se ha informado de que lo siguiente resulta útil: (Kup- puswamy et al. 2014)

- Aripiprazol (lupus, anti-NMDAR)
- Risperidona (enfermedad de Wilson, enfermedad de Hashimoto, anti-NMDAR)
- Olanzapina (anti-NMDAR)
- Haloperidol (anti-NMDAR)
- Quetiapina

Dolor

Aunque no suele mencionarse como motivo de queja, al preguntar a los pacientes se ha descubierto que el dolor es una comorbilidad frecuente en los pacientes con PANS (Frankovich et al., 2015). El dolor musculoesquelético en el PANS está causado, en términos generales, por dos factores: inflamatorio (artritis) o un síndrome de amplificación del dolor debido a anomalías en el procesamiento del dolor. El dolor debido a la artritis suele preceder o presentarse simultáneamente con los síntomas del PANS. El dolor generalizado y otros síndromes de amplificación del dolor se presentan con mayor frecuencia durante la fase de recuperación del PANS. Si el trastorno del dolor no se diagnostica y trata a tiempo, puede convertirse en un síndrome de dolor refractario. Cuando hay dolor generalizado, los pacientes suelen referir otras formas de amplificación sensorial (aumento de la sensibilidad a la luz, al sonido y, en ocasiones, a los olores), dolor abdominal, dolores de cabeza, dolores musculares, despertarse sin sentirse descansado, fatiga diurna, "niebla mental" y depresión. La exploración física puede

revelar zonas sensibles a la palpación en la distribución clásica de la fibromialgia. Los pacientes que refieren dolor y rigidez al despertarse o después de permanecer en posiciones estacionarias prolongadas deben ser evaluados más a fondo para descartar artritis, entesitis y dolor de espalda inflamatorio. Para tratar estas afecciones dolorosas es necesaria la participación de un reumatólogo pediátrico y/o un especialista en dolor, un terapeuta ocupacional y un fisioterapeuta. El alivio del dolor mejorará de forma secundaria el funcionamiento emocional y físico.

Conclusión

El tratamiento del PANS/PANDAS se basa en los síntomas y es muy similar al de las enfermedades mentales infantiles de etiología idiopática. Los pilares del tratamiento incluyen intervenciones psicoeducativas, psicoterapéuticas, conductuales, familiares, escolares y farmacológicas, que reducen el sufrimiento y mejoran el funcionamiento hasta que se tratan los procesos inmunológicos e infecciosos. Afortunadamente, muchos pacientes con PANS/PANDAS se recuperan por completo y se pueden suspender los tratamientos sintomáticos. Otros son menos afortunados y presentan síntomas persistentes que requieren una intervención y una adaptación continuas. En la actualidad, no podemos predecir las diferencias individuales en la evolución y el pronóstico de cada caso de PANS/PANDAS. Se necesitan más investigaciones para comprender la heterogeneidad clínica asociada a estos casos.

Importancia clínica

Hasta que nuevas investigaciones proporcionen a los médicos información sobre tratamientos eficaces para las intervenciones conductuales y psiquiátricas en niños con PANS y trastornos neuropsiquiátricos autoinmunes pediátricos asociados con infecciones por estreptococos (PANDAS), la literatura actual y la experiencia clínica deben guiar a los médicos que tratan a estos niños. Este artículo llena el vacío existente entre la terapia empírica y los conocimientos actuales, al transmitir unas directrices consensuadas para el tratamiento sintomático de los niños con PANS y PANDAS.

Divulgaciones

T.M. declara haber recibido subvenciones de Auspex Pharmaceuticals, del Instituto Nacional de Salud Mental, Shire Pharmaceuticals, Pfizer, Inc., F. Hoffmann-La Roche Ltd., AstraZeneca Pharmaceuticals, los Centros para el Control de Enfermedades, el Hospital General de Massachusetts, Sunovion Pharmaceuticals, Neurocrine Biosciences, Psydon Pharmaceuticals y PANDAS Network, así como honorarios personales de la Fundación Internacional para el TOC y la Asociación del Síndrome de Tourette. J.L. "No considero que tenga ningún conflicto de intereses con respecto a las directrices. Dicho esto, esto es lo que JAACAP me exige que informe: J.F.L. ha recibido subvenciones o apoyo para la investigación de los Institutos Nacionales de Salud, la Fundación UBS Optimus y la Open Road Alliance. Ha formado parte de los consejos asesores de la Brain and Behavior Research Foundation, la Fondazione Child, el European Multicentre Tics in Children Studies y How I Decide. Es autor de la herramienta de evaluación Yale Global Tic Severity Scale, de acceso libre. Ha recibido honorarios de la European Society for the Study of Tourette Syndrome y la Brazilian Psychiatric Association. Ha recibido regalías de John Wiley and Sons, McGraw Hill y Oxford University Press. Ha recibido gastos de viaje de la Universidad de Illinois-Chicago, el Cornell Weill Medical College, la Universidad Médica de Carolina del Sur, la Universidad Rutgers,

la Academia Británica y la Asociación Brasileña de Psiquiatría. Ha recibido apoyo adicional de Anne Cxocuk Egitim Vakfı (ACxEV; Fundación para la Educación de Madres e Hijos) y donantes privados". K.C. es consultor no remunerado de GSK, Lilly y BMS. Forma parte del DSMB de Sunovion. En los últimos tres años, ha recibido apoyo para la investigación de GSK y Merck y ha sido consultor de Actavis y Janssen. El resto de autores no tienen ningún conflicto de intereses.

Referencias bibliográficas

- Berman SM, Kuczenski R, McCracken JT, London ED: Potential adverse effects of amphetamine treatment on brain and behavior: A review. *Mol Psychiatry* 14:123–142, 2009.
- Borcherding BG, Keysor CS, Rapoport JL, Elia J, Amass J: Motor/ vocal tics and compulsive behaviors on stimulant drugs: Is there a common vulnerability? *Psychiatry Res* 33:83–94, 1990.
- Brown K, Farmer C, Farhadian B, Hernandez J, Thienemann M, Frankovich J: Pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome (PANS)-response to oral corticosteroid burts: An observational study. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2017 [Epub ahead of print]; DOI: 10.1089/cap.2016.0139.
- Budman CL: The role of atypical antipsychotics for treatment of Tourette's syndrome: An overview. *Drugs* 74:1177–1193, 2014. Castellanos FX, Giedd JN, Elia J, Marsh WL, Ritchie GF, Hamburger
- SD, Rapoport JL: Controlled stimulant treatment of ADHD and comorbid Tourette's syndrome: Effects of stimulant and dose. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 36:589–596, 1997.
- Chang K, Frankovich J, Cooperstock M, Cunningham MW, Latimer ME, Murphy TK, Pasternack M, Thienemann M, Williams K, Walter J, Swedo SE: Clinical evaluation of youth with pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome (PANS): Recommendations from the 2013 PANS Consensus Conference. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 25:3–13, 2015.
- Coffey B, Wieland N: Tics, anxiety, and possible PANDAS in an adolescent. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 17:533–538, 2007.
- Cognitive-behavior therapy, sertraline, and their combination for children and adolescents with obsessive-compulsive disorder: The Pediatric OCD Treatment Study (POTS) randomized controlled trial. *JAMA* 292:1969–1976, 2004.
- Cooperstock MS, Swedo SE, Pasternack MS, Murphy TK: Clinical management of pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome: Part III—Treatment and prevention of infections. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 2017 [E-pub ahead of print]; DOI: 10.1089/cap.2016.0151.
- Elia J, Dell ML, Friedman DF, Zimmerman RA, Balamuth N, Ahmed AA, Pati S: PANDAS with catatonia: A case report. Therapeutic response to lorazepam and plasmapheresis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 44:1145–1150, 2005.
- Ellis MJ, Leddy J, Willer B: Multi-disciplinary management of athletes with post-concussion syndrome: An evolving pathophysiological approach. *Front Neurol* 7:136, 2016.
- Frankovich J, Thienemann M, Pearlstein J, Crable A, Brown K, Chang K: Multidisciplinary clinic dedicated to treating youth with pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome: Presenting characteristics of the first 47 consecutive patients. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 25:38–47, 2015.
- Gabbay V, Coffey B: Obsessive-compulsive disorder, tourette's disorder, or pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with Streptococcus in an adolescent? Diagnostic and therapeutic challenges. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 13:209–212, 2003.
- Gaughan T, Buckley A, Hommer R, Grant P, Williams K, Leckman JF, Swedo SE: Rapid eye movement sleep abnormalities in child with Pediatric Acute-Onset Neuropsychiatric Syndrome (PANS). *J Clin Sleep Med* 12:1027–1032, 2016.
- Geller DA, Biederman J, Stewart SE, Mullin B, Martin A, Spencer T, Faraone SV: Which SSRI? A meta-analysis of pharmacotherapy trials in pediatric obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 160:1919–1928, 2003.
- Geller DA, March J: Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with obsessive-compulsive disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 51:98–113, 2012.
- Golden NH, Katzman DK, Sawyer SM, Ornstein RM, Rome ES, Garber AK, Kohn M, Kreipe RE: Update on the medical management of eating disorders in adolescents. *J Adolesc Health* 56:370–375, 2015. Grados MA, Riddle MA: Pharmacological treatment of childhood obsessive-compulsive disorder: From theory to practice. *J Clin Child Psychol* 30:67–79, 2001.
- Hale L, Guan S: Screen time and sleep among school-aged children and adolescents: A systematic literature review. *Sleep Med Rev* 21:50–58, 2015.
- Hopkins K, Crosland P, Elliott N, Bewley S: Diagnosis and management of depression in children and young people: Summary of updated NICE guidance. *BMJ* 350:h824, 2015.
- Jones JD, Lebowitz ER, Marin CE, Stark KD: Family accommodation mediates the association between anxiety symptoms in mothers and children. *J Child Adolesc Mental Health* 27:41–51, 2015.
- Kuppuswamy PS, Takala CR, Sola CL: Management of psychiatric symptoms in anti-NMDAR encephalitis: A case series, literature review and future directions. *Gen Hospital Psychiatry* 36:388–391, 2014. Lebowitz ER, Omer H, Hermes H, Scahill L: Parent training for childhood anxiety disorders: The SPACE Program. *Cogn Behav Pract* 21:456–469, 2014.
- Lebowitz ER, Vitulano LA, Mataix-Cols D, Leckman JF: Editorial perspective: When OCD takes over the family! Coercive and disruptive behaviours in paediatric obsessive compulsive disorder. *J Child Psychol Psychiatry* 52:1249–1250, 2011.
- Lloyd R, Tippmann-Peikert M, Slocumb N, Kotagal S: Characteristics of REM sleep behavior disorder in childhood. *J Clin Sleep Med* 8:127–131, 2012.
- Lock J: An update on evidence-based psychosocial treatments eating disorders in children and adolescents. *J Clin Child Adolesc Psychol* 44:707–721, 2015.
- March JS, Mulle K: OCD in Children & Adolescents: A Cognitive-Behavioral Treatment Manual. New York, Guilford Press, 1998. Moore M: Bedtime problems and night wakings: Treatment of behavioral insomnia of childhood. *J Clin Psychology* 66:1195–1204, 2010.
- Motluc A: A feverish debate: Are common bacterial infections making children mentally ill? *Walrus* 6:38–47, 2013.
- Mufson L, Dorta K, Wickramaratne P, Nomura Y, Olfson M, Weissman MM: A randomized effectiveness trial of interpersonal psychotherapy for depressed adolescents. *Arch Gen Psychiatry* 61: 577–584, 2004.

- Murphy TK, Lewin AB, Storch EA, Stock S: Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with tic disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 52:1341–1359, 2013.
- Murphy TK, Parker-Athill EC, Lewin AB, Storch EA, Mutch PJ: Cefdinir for recent-onset pediatric neuropsychiatric disorders: A pilot randomized trial. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 25:57–64, 2015.
- Murphy TK, Storch EA, Strawser MS: Selective serotonin reuptake inhibitor-induced behavioral activation in the PANDAS subtype. *Primary Psychiatry* 13:87, 2006.
- Norman KR, Silverman WK, Lebowitz ER: Family accommodation of child and adolescent anxiety: Mechanisms, assessment, and treatment. *J Child Adolesc Psychiatry Nurs* 28:131–140, 2015.
- O'Sullivan JB, Ryan KM, Harkin A, Connor TJ: Noradrenaline re-uptake inhibitors inhibit expression of chemokines IP-10 and RANTES and cell adhesion molecules VCAM-1 and ICAM-1 in the CNS following a systemic inflammatory challenge. *J Neuroimmunol* 220:34–42, 2010.
- Piacentini J, Woods DW, Scahill L, Wilhelm S, Peterson AL, Chang S, Ginsburg GS, Deckersbach T, Dziura J, Levi-Pearl S, Walkup JT: Behavior therapy for children with Tourette disorder: A randomized controlled trial. *JAMA* 303:1929–1937, 2010.
- Pringsheim T, Steeves T: Pharmacological treatment for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children with comorbid tic disorders. *Cochrane Database Syst Rev* 13:CD007990, 2011.
- Prosperini L, et al. Functional and structural brain plasticity enhanced by motor and cognitive rehabilitation in multiple sclerosis. *Neural Plasticity* 48:1574, 2015.
- Sokol MS: Infection-triggered anorexia nervosa in children: Clinical description of four cases. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 10: 133–145, 2000.
- Storch EA, Murphy TK, Geffken GR, Mann G, Adkins J, Merlo LJ, Duke D, Munson M, Swaine Z, Goodman WK: Cognitive-behavioral therapy for PANDAS-related obsessive-compulsive disorder: Findings from a preliminary waitlist controlled open trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 45:1171–1178, 2006.
- Sukhodolsky DG, Gorman BS, Scahill L, Findley D, McGuire J: Exposure and response prevention with or without parent management training for children with obsessive-compulsive disorder complicated by disruptive behavior: A multiple-baseline across-responses design study. *J Anxiety Disord* 27:298–305, 2013.
- Swedo SE, Leckman JF, Rose NR: From research subgroup to Exposure and response prevention with or without parent management training for children with obsessive-compulsive disorder complicated by disruptive behavior: A multiple-baseline across-responses design study. *J Anxiety Disord* 27:298–305, 2013.
- Swedo SE, Leonard HL, Garvey M, Mittleman B, Allen AJ, Perlmutter S, Lougee L, Dow S, Zamkoff J, Dubbert BK: Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections: Clinical description of the first 50 cases. *Am J Psychiatry* 155:264–271, 1998.
- Swedo SE, Seidnitz J, Kovacevic M, Latimer ME, Hommer R, Lougee L, Grant P: Clinical presentation of pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections in research and community settings. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 25:26–30, 2015.
- Toufexis MD, Hommer R, Gerardi DM, Grant P, Rothschild L, D'Souza P, Williams K, Leckman J, Swedo SE, Murphy TK: Disordered eating and food restrictions in children with PANDAS/PANS. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 25:48–56, 2015.
- Tucker DM, Leckman JF, Scahill L, Wilf GE, LaCamera R, Cardona L, Cohen P, Heidmann S, Goldstein J, Judge J, Snyder E, Bult A, Peterson BS, King R, Lombroso P: A putative poststreptococcal case of OCD with chronic tic disorder, not otherwise specified. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 35:1684–1691, 1996.
- Turner-Stokes L, Pick A, Nair A, Disler PB, Wade DT: Multi-disciplinary rehabilitation for acquired brain injury in adults of working age. *Cochrane Database Syst Rev* 12:CD004170, 2015.
- U.S. Department of Education. Protecting Students With Disabilities Frequently Asked Questions About Section 504 and the Education of Children with Disabilities. Available at www2.ed.gov/about/offices/list/ocr/504faq.html. Accessed December 11, 2016.
- Weisman H, Qureshi IA, Leckman JF, Scahill L, Bloch MH: Systematic review: Pharmacological treatment of tic disorders—efficacy of antipsychotic and alpha-2 adrenergic agonist agents. *Neurosci Biobehav Rev* 37:1162–1171, 2013.
- Wile DJ, Pringsheim TM: Behavior therapy for tourette syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Curr Treat Options Neurol* 15:385–395, 2013.

Dirigir la correspondencia a:

Margo Thienemann, MD Universidad de Stanford
700 Welch Road, Suite 301 Palo Alto, CA 94305

Correo electrónico: mthiene@stanford.edu

Estas traducciones han sido proporcionadas por **The Alex Manfull Fund**, en colaboración con **Virtually Present**, con el objetivo de aumentar la concienciación y promover la educación sobre **PANS** y **PANDAS** en la comunidad hispanohablante. Se ofrecen únicamente con fines informativos. Ni **The Alex Manfull Fund** ni sus colaboradores se hacen responsables de errores, omisiones o el uso posterior de la información contenida en estas traducciones.

