

Manejo clínico del síndrome neuropsiquiátrico de inicio agudo en niños:

Parte II: Uso de terapias inmunomoduladoras

Jennifer Frankovich, MD, MS,^{1,2} Susan Swedo, MD,³ Tanya Murphy, MD, MS,⁴ Russell C. Dale, MD,⁵ Dritan Agalliu, PhD,⁶ Kyle Williams, MD, PhD,⁷ Michael Daines, MD,⁸ Mady Hornig, MD, MA,⁹ Harry Chugani, MD,¹⁰ Terence Sanger, MD, PhD,¹¹ Eyal Muscal, MD, MS,¹² Mark Pasternack, MD,¹³ Michael Cooperstock, MD, MPH,¹⁴ Hayley Gans, MD,¹⁵ Yujuan Zhang, MD,¹⁶ Madeleine Cunningham, PhD,¹⁷ Gail Bernstein, MD,¹⁸ Reuven Bromberg, MD,¹⁹ Theresa Willett, MD, PhD,¹ Kayla Brown, BA,^{1,2} Bahare Farhadian, MSN, RN, FNP-C,¹ Kiki Chang, MD,^{1,20} Daniel Geller, MD,²¹ Joseph Hernandez, MD, PhD,^{1,2} Janell Sherr, MD,^{1,2} Richard Shaw, MD,²⁰ Elizabeth Latimer, MD,²² James Leckman, MD, PhD,²³ and Margo Thienemann, MD,^{1,20}; PANS/PANDAS Consortium

Resumen

Introducción: El síndrome neuropsiquiátrico de inicio agudo pediátrico (PANS) es un trastorno clínicamente heterogéneo con diversas etiologías y mecanismos patológicos. Las manifestaciones inflamatorias y autoinmunes postinfecciosas del PANS son frecuentes, y algunas series clínicas documentan anomalías inmunitarias en el 75-80 % de los pacientes. Por lo tanto, los protocolos de tratamiento integral deben incluir intervenciones inmunológicas, pero su uso debe reservarse únicamente para los casos de PANS en los que los síntomas representan una neuroinflamación subyacente o una autoinmunidad postinfecciosa, como se observa en el subgrupo PANDAS (trastornos neuropsiquiátricos autoinmunes pediátricos asociados con infecciones por estreptococos).

Métodos: El grupo de trabajo inmunomodulador del Consorcio de Investigación del PANS (PRC) está compuesto por inmunólogos, reumatólogos, neurólogos, expertos en enfermedades infecciosas, pediatras generales, psiquiatras, enfermeras practicantes y científicos básicos con experiencia en neuroinmunología y modelos animales relacionados con el PANS. Las directrices preliminares de tratamiento se elaboraron en la primavera de 2014 en el Instituto Nacional de Salud y se perfeccionaron durante los dos años siguientes mediante conferencias telefónicas y un documento compartido en Internet. Siete profesionales de la salud mental infantil, con experiencia en el diagnóstico y seguimiento de pacientes con PANS,

¹Clínica y Programa de Investigación PANS de Stanford en el Hospital Infantil Lucile Packard, Facultad de Medicina de la Universidad de Stanford, Palo Alto, California.

²Alergia, Inmunología y Reumatología Pediátrica, Facultad de Medicina de la Universidad de Stanford, Palo Alto, California.

³División de Pediatría y Neurociencia del Desarrollo, Instituto Nacional de Salud Mental, Bethesda, Maryland.

⁴Centro Rothman de Neuropsiquiatría Pediátrica, Pediatría y Psiquiatría, Facultad de Medicina Morsani de la Universidad del Sur de Florida, Tampa, Florida.

⁵Pediatría y Salud Infantil, Instituto de Neurociencia e Investigación Muscular, Hospital Infantil de Westmead, Universidad de Sídney, Sídney, Australia.

⁶Patología y Biología Celular (en Neurología y Farmacología), Universidad de Columbia, Nueva York, Nueva York.

⁷Programa de Neuropsiquiatría e Inmunología Pediátrica en el Programa de TOC y Trastornos Relacionados, Facultad de Medicina de Harvard, Boston, Massachusetts.

⁸Alergia, Inmunología y Reumatología, Facultad de Medicina de la Universidad de Arizona, Tucson, Arizona.

⁹Epidemiología, Centro de Infecciones e Inmunidad, Centro Médico de la Universidad de Columbia, Nueva York, Nueva York.

¹⁰Neurología pediátrica, Hospital Infantil Nemours/Alfred I. duPont, Wilmington, Delaware.

¹¹Neurología, Centro de Trastornos del Movimiento Pediátrico de la Universidad del Sur de California, Hospital Infantil de Los Ángeles, Los Ángeles, California.

¹²Reumatología pediátrica, Facultad de Medicina Baylor, Houston, Texas.

¹³Enfermedades Infecciosas Pediátricas, Facultad de Medicina de Harvard, Boston, Massachusetts.

¹⁴Enfermedades Infecciosas Pediátricas, Facultad de Medicina de la Universidad de Missouri, Columbia, Misuri.

¹⁵Enfermedades Infecciosas Pediátricas, Facultad de Medicina de la Universidad de Stanford, Stanford, California.

¹⁶Reumatología pediátrica, Facultad de Medicina de la Universidad Tufts, Boston, Massachusetts.

¹⁷Microbiología e Inmunología, Facultad de Medicina, Centro de Ciencias de la Salud de la Universidad de Oklahoma, Oklahoma City, Oklahoma.

¹⁸Psiquiatría infantil y adolescente, Facultad de Medicina de la Universidad de Minnesota, Minneapolis, Minnesota.

¹⁹Reumatología pediátrica, Miami Rheumatology, LLC, Miami, Florida.

²⁰Psiquiatría y Ciencias del Comportamiento, Psiquiatría Infantil y Adolescente, Facultad de Medicina de la Universidad de Stanford, Palo Alto, California.

²¹Programa de TOC y Trastornos de Tics en Niños, Facultad de Medicina de Harvard, Boston, Massachusetts.

²²Neurología Pediátrica, Hospital Universitario de Georgetown, Washington, Distrito de Columbia.

²³Psiquiatría Infantil, Psiquiatría, Psicología y Pediatría, Centro de Estudios Infantiles de Yale, Facultad de Medicina de Yale, New Haven, Connecticut.

se nos consultó para crear categorías según la gravedad de la enfermedad y revisar críticamente las recomendaciones finales. Todos los autores participaron en la elaboración de estas directrices. Se incorporaron las opiniones de todos los autores y todos ellos dieron su aprobación final a estas directrices.

Resultados: Se crearon directrices separadas para el uso de terapias inmunomoduladoras en pacientes con PANS con (1) gravedad leve, (2) moderada a grave y (3) extrema/potencialmente mortal. Para los casos de PANS con deterioro leve, el tratamiento más adecuado puede ser "el tiempo" combinado con terapia cognitivo-conductual y otras terapias de apoyo. Si los síntomas persisten, se recomiendan fármacos antiinflamatorios no esteroideos y/o corticosteroides orales en dosis altas durante un periodo breve. Para los casos de PANS moderados a graves, los corticosteroides orales o intravenosos pueden ser suficientes. Sin embargo, la inmunoglobulina intravenosa (IGIV) es a menudo el tratamiento preferido para estos pacientes por la mayoría de los miembros del PRC. Para los casos más graves o crónicos, pueden estar indicados tratamientos prolongados con corticosteroides (con reducción gradual) o repetidos con dosis altas. Para el PANS con deterioro extremo y potencialmente mortal, el recambio plasmático terapéutico es el tratamiento de primera línea, ya sea solo o en combinación con IGIV, corticosteroides intravenosos en dosis altas y/o rituximab.

Conclusiones: Estas recomendaciones ayudarán a orientar el uso de la terapia antiinflamatoria e inmunomoduladora en el tratamiento del PANS.

Palabras clave: corticosteroides, IGIV, AINE, PANDAS, PANS, plasmaféresis.

Introducción

El diagnóstico del síndrome neuropsiquiátrico de inicio agudo pediátrico (PANS, por sus siglas en inglés) se establece en función de la aparición inusualmente repentina de síntomas obsesivo-compulsivos (OC) y/o comportamientos alimentarios restringidos con al menos dos síntomas comórbidos, entre los que se incluyen ansiedad, inestabilidad emocional y/o depresión, irritabilidad/oposición/agresividad, regresión conductual, deterioro del rendimiento escolar, anomalías sensoriales o motoras y síntomas somáticos. Por definición, el PANS es un diagnóstico de exclusión, por lo que solo se establece en ausencia de pruebas de otras afecciones neurológicas o psiquiátricas (Swedo et al. 2012). Aunque una evaluación diagnóstica exhaustiva debería arrojar un diagnóstico clínico, las opciones de tratamiento son más complejas, ya que el PANS es una enfermedad sindrómica en la que las anomalías psiquiátricas y conductuales representan una "vía común final" para una serie de trastornos dispares con etiologías y mecanismos patológicos variados (Swedo et al. 2012; Chang et al. 2015). A pesar de la heterogeneidad de las manifestaciones del PANS, se postula que la neuroinflamación desempeña un papel en la etiopatogenia de la mayoría de los casos de PANS, y algunas series de casos documentan anomalías inmunitarias en más del 80 % de los pacientes con PANS (Frankovich et al., 2015a; Murphy et al., 2015; Swedo et al., 2015). Aunque no todos los pacientes con PANS requieren terapias inmunomoduladoras, las intervenciones inmunomoduladoras son una consideración importante en el tratamiento de los síntomas neuropsiquiátricos de aparición aguda. Cuando estén indicadas, deben utilizarse junto con otras terapias. Las intervenciones psiquiátricas y conductuales convencionales proporcionan un alivio sintomático directo y son el pilar del tratamiento de las manifestaciones conductuales del PANS (Thienemann et al. 2017). El tratamiento antimicrobiano específico también puede ser útil para los niños cuando se han identificado desencadenantes infecciosos bacterianos (Cooper-stock et al. 2017).

En la mayoría de los trastornos autoinmunitarios/inflamatorios, la presentación clínica y el curso observado de la enfermedad orientan las opciones de tratamiento para cada paciente. Lo mismo ocurre con el PANS, que presenta manifestaciones y trayectorias clínicas variables. El tratamiento debe individualizarse para abordar los síntomas primarios, las deficiencias y el curso clínico del paciente. Los pacientes con

PANS pueden presentar un brote nuevo o agudo y seguir un curso recidivante-remitente, crónico-estático o crónico-progresivo. Los casos de PANS con un brote agudo o de nueva aparición y un desencadenante infeccioso documentado, como el subconjunto de casos que cumplen los criterios de los trastornos neuropsiquiátricos autoinmunes pediátricos asociados con infecciones por estreptococos (PANDAS, por sus siglas en inglés) (Swedo et al., 1998), son comparables al corea de Sydenham (SC, según sus siglas en inglés). En la SC, las intervenciones se dirigen a la eliminación del desencadenante infeccioso, la terminación del proceso inflamatorio cerebral postinfeccioso y la prevención de futuras recaídas. Los casos de PANS que siguen un curso recidivante-remitente pueden ser comparables a otros trastornos episódicos como la esclerosis múltiple (EM), la enfermedad de Behçet y el asma (en opinión de los autores); al igual que en estos trastornos, el tratamiento se centra en la mejora del episodio actual y la prevención de futuras recurrencias. Los autores creen que los pacientes con PANS que presentan síntomas graves y un curso crónico-estático o crónico-progresivo requieren la consideración de enfoques inmunomoduladores más intensivos, como los utilizados para el lupus eritematoso sistémico neuropsiquiátrico (LESNP), la vasculitis del sistema nervioso central (por sus siglas en inglés CNSV), la encefalitis autoinmune (EA), la EM crónica-progresiva, la enfermedad de Behçet crónica-progresiva y otros trastornos neuroinflamatorios persistentes. En estas enfermedades crónicas, al igual que en el PANS, se cree que las infecciones y otros desencadenantes ambientales desempeñan un papel en la provocación de una respuesta inflamatoria cerebral, que evoluciona hacia un trastorno neuroinmunitario crónico o progresivo (Duzova y Bakkaloglu 2008; Costa-Reis et al. 2013; Van Mater 2014; Graus et al. 2016).

En la mayoría de las enfermedades inflamatorias cerebrales mencionadas anteriormente, el diagnóstico requiere pruebas de inflamación (periférica o central). En el caso de la AE seronegativa, las pruebas de inflamación suelen ser inespecíficas, ya que no hay biomarcadores en el líquido cefalorraquídeo (LCR). Se cree que las medidas tradicionales de inflamación cerebral (pleocitosis, proteínas y bandas oligoclonales en el LCR) tienen una sensibilidad limitada (Dale et al., 2017) y estos "falsos negativos" complican las evaluaciones diagnósticas y las decisiones terapéuticas. A pesar de estas limitaciones, es importante buscar estos biomarcadores, ya que su presencia

confirma la inflamación del SNC. Otros indicios que respaldan la causa orgánica del deterioro de la salud mental del niño son las anomalías en la electroencefalografía, la polisomnografía (PSG) y los estudios de imagen cerebral (resonancia magnética [RM] con y sin contraste). Por último, los hallazgos en la exploración física o los resultados de los estudios de laboratorio a menudo revelan evidencia de inflamación sistémica y/o autoinmunidad postinfecciosa, lo que puede respaldar el uso de intervenciones antiinflamatorias e inmunomoduladoras.

La literatura empírica sobre el tratamiento del PANS es escasa, pero la amplia experiencia clínica con más de 1000 pacientes (total acumulado evaluado por los médicos del Consorcio de Investigación del PANS [PRC]) proporciona una sólida evidencia anecdótica que respalda el uso de terapias antiinflamatorias e inmunomoduladoras en el PANS. Se pueden lograr avances significativos en la reducción de la gravedad de los síntomas y la mejora del funcionamiento incluso antes de que surjan pruebas de los ensayos clínicos, como se ha demostrado en otros trastornos inflamatorios, como la artritis idiopática juvenil, el LESNP (lupus neuropsiquiátrico), la vasculitis del SNC, la AE y la enfermedad de Behçet crónica progresiva (Hashkes y Laxer 2005; Pohl y Benseler 2013; Van Mater 2014). Las recomendaciones inmunomoduladoras que se enumeran a continuación para el PANS grave a extremo y el PANS crónico-progresivo están en consonancia con las estrategias de tratamiento utilizadas en otros trastornos inflamatorios cerebrales pediátricos (Duzova y Bakkaloglu 2008; Pohl y Benseler 2013; Titulaer et al. 2013; Bale 2015; Dale et al. 2017). Son especialmente adecuados los «principios» generales del tratamiento de la AE: (1) Los pacientes que reciben inmunoterapia obtienen mejores resultados y sufren menos recaídas que los pacientes que no reciben tratamiento. (2) Los pacientes que reciben tratamiento temprano obtienen mejores resultados que los pacientes tratados tardíamente. (3) Cuando los pacientes fracasan con el tratamiento de primera línea, el tratamiento de segunda línea mejora los resultados y reduce las recaídas (Nosadini et al. 2015). Estos "principios" son válidos en general para todas las enfermedades autoinmunes.

Dada la limitada precisión con la que se puede diagnosticar el PANS/PANDAS y los conocimientos rudimentarios sobre su patogénesis, no es posible establecer pautas terapéuticas definitivas. En este artículo, reconocemos estas limitaciones y ofrecemos unas pautas, elaboradas en el contexto de los conocimientos actuales, para ayudar a los profesionales sanitarios a tomar decisiones terapéuticas.

Justificación del uso de la terapia inmunomoduladora en el PANS

Las pruebas acumuladas respaldan la conceptualización del PANS como una enfermedad cerebral mediada por el sistema inmunitario, similar al SC y al PANDAS, que afecta al caudado, el putamen y otras estructuras de los ganglios basales. Los datos que respaldan este modelo provienen de investigaciones epidemiológicas, clínicas, paraclínicas, traslacionales y de ciencias básicas sobre el PANDAS y el SC. Tanto en el PANS como en el PANDAS, las evaluaciones clínicas (Frankovich et al. 2015a; Murphy et al. 2015) y los datos de investigación (Hornig 2013; Hornig y Lipkin 2013; Cutforth et al. 2016) sugieren que la disfunción inmunitaria puede producirse a múltiples niveles: disfunción local (dirigida) relacionada con anticuerpos de reacción cruzada que reconocen antígenos específicos del SNC; disfunción regional relacionada con la inflamación dentro de los tejidos neuronales o la vasculatura de los ganglios basales; y anomalías sistémicas en la producción de citocinas y

quimiocinas, con la consiguiente alteración de la barrera hematoencefálica (BHE) y las funciones del SNC (Williams y Swedo, 2015). Los modelos animales de PANDAS y SC apuntan a un papel esencial de la respuesta inmunitaria adaptativa (autoanticuerpos y células Th17) como posibles contribuyentes a la patogénesis de la enfermedad y al daño neurovascular (Hoffman et al., 2004; Yaddanapudi et al. 2010; Brimberg et al. 2012; Cox et al. 2013; Lotan et al. 2014; Cutforth et al. 2016; Dileepan et al. 2016).

Se ha demostrado en estudios con seres humanos y animales la existencia de anticuerpos de reacción cruzada específicos del estreptococo del grupo A (GAS, por sus siglas en inglés) que tienen afinidad por componentes neuronales (incluidos los receptores) en los ganglios basales (Husby et al. 1976; Kirvan et al. 2003, 2006a, 2006b, 2007; Hoffman et al. 2004; Yaddanapudi et al. 2010; Brimberg et al. 2012; Lotan et al. 2014). También se ha demostrado que el suero y la inmunoglobulina G (IgG) de pacientes con SC y PANDAS, que se sabe que se unen a componentes de la pared celular del estreptococo, reaccionan de forma cruzada con componentes de las neuronas de los ganglios basales caudados, el putamen y el segmento interno del globo pálido (Kirvan et al. 2006b). Se ha descrito que los anticuerpos IgG antineuronales que se unen a múltiples objetivos, incluidos el lisogangliósido, la tubulina y los receptores de dopamina, están elevados en pacientes con SC y PANDAS en comparación con los controles (Kirvan et al. 2003, 2006a, 2006b, 2007; Cox et al. 2013, 2015). La orientación de estos anticuerpos hacia las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra y el área tegmental ventral de los ganglios basales (así como hacia otras neuronas corticales) se confirmó en ratones transgénicos que expresaban un autoanticuerpo antineuronal quimérico que contenía regiones VH-VL clonadas de un paciente con SC (Cox et al. 2013).

La unión de anticuerpos con reacción cruzada a las células neuronales puede activar vías de señalización intracelular, lo que afecta a la función neuronal. La adición de muestras de suero de pacientes con SC u OC y trastornos de tics a células neuronales humanas cultivadas activó la enzima proteína quinasa II dependiente de calcio y calmodulina (CAM-KII) a niveles significativamente superiores tanto a los niveles celulares basales como a los inducidos con suero de los controles (Cox et al. 2015; Singer et al. 2015). Las IgG antineuronales tienen el potencial de afectar a la función neuronal, como lo demuestra su inducción del aumento de la expresión de tirosina hidroxilasa (la enzima limitante de la velocidad en la síntesis de dopamina) en cerebros de ratas y el aumento de la liberación de dopamina en células neuronales humanas cultivadas (Kirvan et al. 2006a).

En apoyo adicional del papel de la respuesta inmunitaria adaptativa en la patogénesis de la enfermedad, se ha descubierto que los niveles de anticuerpos con reacción cruzada se correlacionan con la actividad de la enfermedad en seres humanos e inducen directamente cambios de comportamiento en modelos con roedores. Entre los pacientes con SC y PANDAS, las concentraciones séricas de autoanticuerpos antineuronales con reacción cruzada que reaccionan al lisogangliósido, la tubulina y los receptores de dopamina (D1 y D2) aumentan durante los brotes agudos y disminuyen durante los periodos de remisión de los síntomas (Kirvan et al. 2003, 2006a, 2006b, 2007; Brimberg et al. 2012). Los roedores inmunizados periféricamente con antígeno de estreptococo inactivado, junto con agentes que ayudan a romper la barrera hematoencefálica, muestran una serie de trastornos cognitivos y conductuales, como ansiedad, comportamientos repetitivos y otros, en paralelo con la producción de anticuerpos con reacción cruzada (Hoffman

2004; Brimberg et al. 2012). Además, la transferencia pasiva de estos anticuerpos con reacción cruzada inducidos por el estreptococo, mediante infusión en los ganglios basales de ratas o mediante transferencia a la circulación periférica de ratones, dio lugar a la unión de anticuerpos a objetivos cerebrales y produjo estereotipias y comportamientos anormales que recuerdan a la enfermedad humana (Yaddanapudi et al. 2010; Lotan et al. 2014).

A diferencia de los modelos murinos mencionados anteriormente, que utilizaban estreptococo muerto o componentes del estreptococo, un nuevo modelo murino utilizó múltiples infecciones intranasales con estreptococo vivo. Los investigadores descubrieron que cuatro infecciones intranasales por estreptococo generaban células Th17 específicas del estreptococo que migraban desde el tejido linfático asociado a la nariz (el tejido equivalente a las adenoides humanas) al cerebro a través de los axones sensoriales olfativos. La entrada de células Th17 en el cerebro se asoció con daño neurovascular, incluyendo la ruptura de la barrera hematoencefálica, neuroinflamación (activación de la microglía) y patología sináptica (pérdida de proteínas sinápticas excitatorias esenciales para la neurotransmisión). Este grupo informó simultáneamente que las células Th17 específicas del estreptococo también estaban presentes en las amígdalas humanas. En este novedoso modelo murino, como se ha descrito anteriormente en SC, hay pruebas de un aumento de los niveles de citocinas que promueven tanto las respuestas Th17 (interleucina-6 y factor de crecimiento transformante beta) como la producción de anticuerpos (Dileepan et al. 2016).

En los seres humanos con PANDAS, las pruebas de anomalías cerebrales regionales provienen de evaluaciones neuropsicológicas, PSG y estudios de neuroimagen que demuestran una disfunción estriatal durante las exacerbaciones de los síntomas (Williams y Swedo, 2015). Por ejemplo, las pruebas neuropsicológicas sistemáticas revelan déficits específicos de la función ejecutiva y las habilidades visoespaciales, que se ha demostrado anteriormente que reflejan una disfunción de los ganglios basales (Casey et al. 1994a, 1994b; Hirschtritt et al. 2009; Lewin et al. 2011). La evaluación PSG encontró anomalías en la arquitectura del sueño y la presencia patológica de movimientos durante el sueño con movimientos oculares rápidos en 13 de 15 (87 %) pacientes con PANS, lo que proporciona evidencia directa de alteración neurológica (Gaughan et al. 2016). Los análisis volumétricos por resonancia magnética de 34 niños con PANDAS mostraron aumentos específicos en el volumen del caudado, el putamen y el globo pálido durante la fase aguda de la enfermedad, en comparación con 82 controles de la misma edad y sexo (Giedd et al. 2000). El tratamiento satisfactorio con recambio plasmático terapéutico (TPE, por sus siglas en inglés) se correlacionó con la normalización del tamaño del caudado en uno de estos casos (Giedd et al. 1996). Más recientemente, Chugani y sus colegas utilizaron la tomografía por emisión de positrones (por sus siglas en inglés PET) y el radiofármaco ^{11}C -[R]-PK11195, que se une a la microglía activada en el cerebro, para estudiar a 17 niños con PANDAS durante la fase aguda de la enfermedad. Se demostró una mayor activación microglial en los pacientes con PANDAS y síndrome de Tourette (ST) en fase activa en comparación con los controles. Esta activación microglial estaba presente en los núcleos caudados y lentiformes bilaterales en pacientes con PANDAS y solo en el caudado en pacientes con ST. Las anomalías mejoraron en cuatro de los cinco sujetos con PANDAS tratados con inmunoglobulina intravenosa (IGIV). En el caso restante de PANDAS, los indicios iniciales de neuroinflamación más elevados se resolvieron tras un tratamiento adicional con IGIV (Kumar et al. 2015).

Hay más pruebas (aunque indirectas) que respaldan la disfunción inmunitaria en el PANS, como la alta frecuencia de trastornos inmunitarios (incluidos trastornos autoinmunitarios/inflamatorios) en los pacientes y sus familiares de primer grado (Frankovich et al. 2015a; Murphy et al. 2015). Aproximadamente el 71 % de las familias de los pacientes tenían uno o más familiares de primer grado con trastornos autoinmunes/inflamatorios (Frankovich et al. 2015a). Otra evidencia indirecta de que la inflamación puede contribuir a los síntomas del TOC proviene de la frecuente asociación del trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) y otros síntomas neuropsiquiátricos en enfermedades autoinmunes sistémicas como el LESNP, en las que los síntomas neuropsiquiátricos aparecen y desaparecen junto con la inflamación sistémica (Slattery et al. 2004; Magro-Checa et al. 2016). Existen pruebas indirectas convincentes de la relación entre la autoinmunidad materna y los tics, procedentes de estudios de hijos varones con ST y de niños con TOC y tics (Murphy et al., 2010; Dalsgaard et al., 2015).

El apoyo a la inmunomodulación en el PANDAS proviene de los beneficios observados con la terapia inmunomoduladora, con mejoras tras el tratamiento del PANDAS con IGIV o TPE similares a las descritas para el SC, el síndrome de Guillain-Barré y las EA mediadas por anticuerpos (Garvey et al. 2005; Dalmau et al. 2011; Hughes et al. 2014). Se ha demostrado que la IGIV tiene beneficios para cada uno de estos trastornos, aunque los regímenes de dosificación varían y se desconoce el mecanismo de beneficio (Wong y White, 2016). Una investigación doble ciego controlada con placebo demostró que tanto la IGIV como la TPE eran eficaces para reducir los síntomas de OC en pacientes con PANDAS (en un 45 % y un 58 %, respectivamente), mientras que la infusión de placebo no tuvo ningún efecto apreciable (Perlmutter et al. 1999). Los resultados del ensayo fueron lo suficientemente sólidos como para convencer a la Sociedad Americana de Aféresis de incluir la TPE como opción de tratamiento de primera línea de categoría I para el PANDAS, así como para el SC (Weinstein 2008). Tras el ensayo controlado, varios informes de casos y dos series de casos proporcionan un apoyo adicional a los beneficios terapéuticos de la TPE y la IGIV (Giedd et al. 1996; Tucker et al. 1996; Elia et al. 2005; Garvey et al. 2005; Hachiya et al. 2013; Frankovich et al. 2015b; Gerardi et al. 2015; Kovacevic et al. 2015; Latimer et al. 2015). Por el contrario, el TOC no PANDAS (Nicolson et al. 2000) y los trastornos de tics (Hoekstra et al. 2004) no se benefician de la TPE ni de la IGIV, respectivamente.

Aunque el uso de la IGIV en el tratamiento del PANS/PANDAS ha recibido mucha atención en la última década, no se han publicado más ensayos controlados con placebo hasta este último año (Williams et al. 2016). Este ensayo, realizado conjuntamente por el Instituto Nacional de Salud Mental (NIMH) y el Centro de Estudios Infantiles de Yale, reclutó a sujetos rigurosamente seleccionados y los asignó al azar para recibir IGIV ($n = 17$) o placebo ($n = 18$) en un estudio doble ciego. A las 6 semanas, la disminución media de la gravedad del TOC fue mayor en la cohorte de IGIV que en la de placebo, pero esta diferencia no alcanzó significación estadística. A los sujetos que no alcanzaron el estatus de «respondedores» en el ensayo en el intervalo de evaluación de 6 semanas se les ofreció una infusión de IGIV en abierto. Las puntuaciones de gravedad del TOC de los que recibieron IGIV en abierto (independientemente de si habían recibido un placebo o una infusión de IGIV en ciego) disminuyeron aproximadamente un 50 % en 6 semanas. Dado que estas mejoras solo fueron notables durante la fase abierta del ensayo, no es posible determinar en qué medida esta respuesta se debe a un efecto psicológico positivo del tratamiento y no a la

IVIG en sí. Varios acontecimientos imprevistos (múltiples sujetos contrajeron nuevas infecciones por GAS durante el ensayo), así como problemas en el diseño del estudio, pueden haber reducido el tamaño del efecto del ensayo. En particular, es posible que los participantes exageraran la gravedad de los síntomas en la parte doble ciego del estudio para aumentar las posibilidades de recibir IGIV en abierto a las 6 semanas. Para resolver los resultados contradictorios de los dos ensayos controlados con IGIV se necesitarán datos adicionales procedentes de ensayos clínicos cuidadosamente controlados.

Métodos

El grupo de trabajo inmunomodulador (ITF por sus siglas en inglés) del PRC está compuesto por inmunólogos, reumatólogos, neurólogos, expertos en enfermedades infecciosas, pediatras generales, psiquiatras, enfermeras practicantes y científicos básicos con experiencia en neuroinmunología y modelos animales relacionados con el PANS. El objetivo del PRC-ITF era desarrollar directrices terapéuticas para el uso de terapias antiinflamatorias e inmunomoduladoras en el tratamiento de pacientes con PANS y PANDAS. Las directrices preliminares se elaboraron en la primavera de 2014 en el NIMH. Las directrices terapéuticas se perfeccionaron durante los dos años siguientes en numerosas conferencias telefónicas. Estas directrices se basan en las opiniones de expertos y en la experiencia clínica de los miembros del PRC-ITF y de los psiquiatras que participaron en este proceso. El artículo se compartió y editó de forma colaborativa como un documento web en el que todos los autores incorporaron sus opiniones y experiencias en el uso de estas terapias inmunomoduladoras para tratar a pacientes con PANS. Se consultó a siete profesionales de la salud mental infantil (principalmente psiquiatras), con experiencia en el diagnóstico y seguimiento de pacientes con PANS, para crear categorías de gravedad de la enfermedad y revisar críticamente las directrices

finales. Todos los autores participaron en la creación y/o elaboración de estas directrices y también tuvieron la oportunidad de aportar comentarios de forma anónima. Las opiniones de todos los autores se incorporaron al artículo y todos ellos dieron su aprobación final a estas directrices.

Uso de terapias inmunológicas para el PANS

El tratamiento inmunomodulador para el PANS/PANDAS requiere un enfoque personalizado, en el que la intensidad de la intervención terapéutica se adapta a la gravedad de los síntomas del niño y a la evolución de la enfermedad. Para reflejar esto, hemos organizado unas directrices para abordar el tratamiento de las manifestaciones clínicas leves, moderadas a graves y extremas/potencialmente mortales. Hemos añadido recomendaciones adicionales basadas en la evolución de la enfermedad, ya que los pacientes con un único episodio de la enfermedad y los que presentan una enfermedad recidivante-remite se tratan de forma diferente a los que tienen un curso crónico-estático o crónico-progresivo de larga duración. El cuadro 1 ofrece una visión general de los enfoques terapéuticos utilizados para el PANS en función de la evolución de la enfermedad.

Queremos destacar la importancia de los profesionales de la salud mental tanto en la evaluación inicial como en las evaluaciones continuas de los pacientes con PANS, ya que el equipo médico necesita estas evaluaciones cuidadosas de la gravedad, la trayectoria y el curso de la enfermedad para adaptar los tratamientos inmunomoduladores.

Antes de iniciar la inmunoterapia, recomendamos que los médicos realicen un estudio completo de la enfermedad inflamatoria cerebral basado en las directrices publicadas para AE, vasculitis del SNC, LESNP, encefalomiелitis aguda diseminada (ADEM por sus siglas en inglés) y enfermedad de Behçet (Van Mater 2014;

CUADRO 1. ESTRATEGIAS GENERALES PARA EL TRATAMIENTO DEL SÍNDROME NEUROPSIQUIÁTRICO DE APARICIÓN AGUDA EN NIÑOS SEGÚN LA TRAYECTORIA DE LA ENFERMEDAD

<i>Trayectoria de la enfermedad</i>	<i>Recomendaciones</i>
Aparición reciente o brote agudo	(1) Infecciones en fase de investigación y otras causas de deterioro neuropsiquiátrico agudo según las directrices (Van Mater 2014; Chang et al. 2015; Graus et al. 2016; Cooperstock et al. 2017; Dale et al. 2017). (2) Derivar a TCC y proporcionar otras terapias de apoyo (Thienemann et al. 2017). (3) Considerar el uso temprano de corticosteroides (pulsos orales o intravenosos) para frenar o acortar los brotes (cuadros 2 y 3). (4) Considerar la administración de IGIV en dosis altas u otras terapias inmunomoduladoras en casos moderados a graves (cuadros 2 y 4).
Recurrente-remite	(1)–(4) como arriba. (2) Evaluar la posibilidad de infecciones recurrentes o exposiciones que desencadenen (a) brotes. Si la infección por estreptococo es un desencadenante frecuente de las recaídas, evalúe/trate a los contactos cercanos y considere la profilaxis según las directrices (Cooperstock et al. 2017). (b) Tenga en cuenta que la mayoría de los brotes son desencadenantes virales. Consulte los apartados (2) a (4) anteriores para el tratamiento de cada brote. (c) Evalúe la competencia del sistema inmunitario: realice un estudio de inmunodeficiencia si el paciente presenta enfermedad sinopulmonar recurrente o fiebre según las directrices (Chang et al. 2015). Si existe inmunodeficiencia, la IGIV puede reducir el número y la gravedad de las infecciones intercurrentes (Cooperstock et al. 2017).

Crónico-estático o crónico-progresivo

El tratamiento inicial se propone en el recuadro de la derecha. Los pacientes con enfermedad crónica estática o progresiva pueden responder a los corticosteroides u otras inmunoterapias de inducción, pero luego recaen si se interrumpe el tratamiento. Algunos pacientes necesitan dosis repetidas de esteroides y/u otras inmunoterapias (IGIV u otros agentes ahorradores de esteroides).

(1)–(4) como se ha mencionado.

(5) Seguir terapias inmunomoduladoras según las categorías de síntomas que se indican a continuación: Síntomas neuropsiquiátricos leves a moderados:

AINE (Cuadro 3).

Corticosteroides orales en dosis altas (Cuadro 3) para ver si mejora el estado inicial.

Precaución: el uso combinado de AINE y corticosteroides puede provocar gastritis, pero estos medicamentos pueden utilizarse de forma segura en combinación.

Síntomas neuropsiquiátricos moderados a graves:

Prednisona oral: reducción gradual o pulsos de corticosteroides (Cuadro 3).

IGIV en dosis altas u otro agente de inducción que ahorra esteroides (Cuadro 4).

Síntomas neuropsiquiátricos graves a extremos:

Derivar a subespecialistas para una evaluación más detallada de AE, LESNP, vasculitis del SNC y considerar el uso de protocolos de tratamiento establecidos (publicados y basados en instituciones). Considerar corticosteroides intravenosos en dosis altas y/u otras inmunoterapias (Cuadros 3 y 4).

Curso refractario de la enfermedad (es decir, síntomas psiquiátricos que no responden a los enfoques inmunomoduladores iniciales ya mencionados y sin mejoría de los signos neurológicos):

Derivar al subespecialista para considerar agentes adicionales^b y/o terapia combinada (se utilizan hasta cuatro terapias inmunomoduladoras simultáneamente para tratar enfermedades cerebrales inflamatorias; es decir, corticosteroides + TPE + IGIV + rituximab).

Considerar la posibilidad de daño en los circuitos neuronales y la necesidad de cambiar al modo de rehabilitación primaria.

^a Si el paciente cumple los criterios para otra enfermedad inflamatoria cerebral, siga las directrices de tratamiento correspondientes (cuando no se disponga de directrices publicadas, utilice las directrices institucionales).

^b El rituximab, la inmunoterapia combinada u otros regímenes de inmunomodulación agresivos deben ser administrados por médicos con experiencia en el uso de estas terapias, ya sea como prescriptores principales o en estrecha consulta con los médicos que tratan al paciente. No hay ensayos clínicos publicados y la experiencia clínica que respalda estos enfoques es limitada. No se trata de un algoritmo de tratamiento definitivo, sino de un marco de referencia para ayudar en la toma de decisiones clínicas. Antes de iniciar cualquiera de las terapias, los médicos deben considerar la relación riesgo/beneficio para cada paciente y proporcionar asesoramiento cuidadoso e informado sobre el riesgo de efectos secundarios (véanse los cuadros A1-A3 del apéndice para una descripción detallada de los efectos secundarios).

AE, encefalitis autoinmune; TCC, terapia cognitivo-conductual; SNC, sistema nervioso central; GAS o estreptococo, *Streptococcus* del grupo A; IV, intravenoso; IGIV, inmunoglobulinas intravenosas; LESNP, lupus eritematoso sistémico neuropsiquiátrico; AINE, antiinflamatorios no esteroideos; PANS, síndrome neuropsiquiátrico de inicio agudo pediátrico; TPE, recambio plasmático terapéutico.

Graus et al. 2016; Dale et al. 2017). También se insta a los médicos a garantizar que se completen las evaluaciones de enfermedades infecciosas y metabólicas. Por último, se insta a los médicos a tener en cuenta las precauciones de seguridad descritas en el cuadro 2. Estas directrices abordan el tratamiento inmunomodulador inicial o de inducción (descrito en los cuadros 3 y 4). Los pacientes con una mejora drástica y sostenida con el tratamiento inmunomodulador pueden recaer (especialmente si padecen una enfermedad de larga duración) cuando se interrumpe la inmunomodulación o cuando desaparece su efecto. En algunos casos, puede estar indicado un tratamiento supresor crónico (es decir, de mantenimiento), pero esto queda fuera del alcance de estas directrices.

Seguimiento de la respuesta a las terapias inmunológicas

Al igual que con cualquier intervención terapéutica, es importante determinar el impacto del tratamiento. Además de una monitorización cuidadosa y la elaboración de gráficos del

examen del estado físico y mental, los instrumentos psicométricos pueden ayudar a seguir el curso de la enfermedad. Entre las medidas útiles, fiables y válidas se incluyen una evaluación del funcionamiento general, como la Escala de Evaluación Global Infantil, una medida del síntoma cardinal más común, la Escala Obsesivo-Compulsiva de Yale-Brown para Niños, y otras medidas específicas de los síntomas (Escala de Deterioro Global Clínico, adaptada a los síntomas objetivo) (Guy 1976; Shaffer et al. 1983; Goodman et al. 1989). Es esencial una estrecha colaboración entre el profesional de la salud mental y el médico que administra las terapias inmunológicas.

Tratamiento del PANS: deterioro leve del funcionamiento debido a los síntomas del PANS

Los niños con PANS/PANDAS "leve" presentan síntomas clínicamente significativos y deficiencias evidentes, pero estas se limitan a

CUADRO 2. CONSIDERACIONES ANTES DE INICIAR UN TRATAMIENTO INMUNOMODULADOR

<i>Investigación adicional</i>	<i>Fundamentos</i>
Punción lumbar, electroencefalograma, resonancia magnética y estudio del sueño (si es posible).	Es imprescindible descartar trastornos más específicos antes de iniciar la terapia inmunomoduladora (AE, vasculitis del SNC, LESNP, ADEM, encefalitis infecciosa, etc.) (Graus et al. 2016). Los corticosteroides pueden enmascarar o tratar otra enfermedad inflamatoria cerebral e impedir el diagnóstico preciso de otro trastorno. Descartar trastornos convulsivos (es decir, ESES) y trastornos metabólicos o genéticos. Seguir las directrices establecidas (institucionales o publicadas) para la evaluación de estas otras enfermedades cerebrales. Si la enfermedad es de leve a moderada, sin deterioro de la memoria ni encefalopatía, el médico puede optar por posponer la LP. Las enfermedades inflamatorias/autoinmunidad son más frecuentes en pacientes con inmunodeficiencia. La inmunodeficiencia predispone a las infecciones, que pueden empeorar con el tratamiento con corticosteroides. Las enfermedades inflamatorias/autoinmunidad son más frecuentes en pacientes con inmunodeficiencia.
Evaluar la inmunodeficiencia.	Si es deficiente (<10 mg/dL), utilice IGIV con IgA eliminada. Si es posible, conserve una muestra de suero (un tubo con tapón rojo) por si fuera necesario realizar más pruebas infecciosas o autoinmunes. Los corticosteroides pueden activar infecciones.
Obtenga IgA sérica antes de administrar IGIV.	
Buscar:	
(1)Tuberculosis: PPD o ensayo de liberación de interferón gamma, como Quantiferon (R) o T spot assay (R); consulte las directrices adecuadas para la edad.	
(2)Hongos endémicos si están indicados: para Estados Unidos, coccidioidomicosis en el norte de California y el suroeste; blastomyces en el medio oeste, centro-sur y sureste; histoplasma en los estados del centro y este.	
(3)Enfermedades parasitarias si están indicadas: Toxoplasma gondii (en todo el mundo, con alta prevalencia en personas que tienen contacto con gatos y consumen carne poco cocinada); Trypanosoma cruzi (enfermedad de Chagas endémica en México, América Central y América del Sur).	
Serología de la hepatitis B.	El rituximab puede reactivar el virus de la hepatitis B. Si el paciente ya ha recibido IGIV y presenta serología positiva para la hepatitis B, compruebe la PCR de la hepatitis B.
Asegúrese de que el entorno del paciente (familia y/o entorno médico) esté preparado para hacer frente a una agudización de los síntomas psiquiátricos.	Muchos pacientes presentan un empeoramiento transitorio de los síntomas psiquiátricos tras un tratamiento con corticosteroides en dosis altas o pulsos y, en ocasiones, tras el inicio de otros inmunomoduladores. Si el paciente presenta rabia/violencia, impulsividad que pone en peligro la vida, inestabilidad del estado de ánimo, tendencias suicidas, etc., asegúrese de que el entorno puede garantizar la seguridad en caso de que el paciente intensifique su comportamiento.

ADEM, encefalomiелitis aguda diseminada; AE, encefalitis autoinmune; SNC, sistema nervioso central; EEG, electroencefalografía; ESES, estado epiléptico eléctrico durante el sueño; IgA, inmunoglobulina A; IGIV, inmunoglobulinas intravenosas; LP, punción lumbar; RM, resonancia magnética; LESNP, lupus eritematoso sistémico neuropsiquiátrico; PCR, reacción en cadena de la polimerasa; PPD, derivado proteico purificado.

ciertas situaciones y/o entornos. Los síntomas del TOC pueden durar entre 1 y 2 horas, aparecer a intervalos a lo largo del día y causar pequeñas alteraciones en el hogar y en la escuela; sin embargo, no causan gran angustia ni interfieren en el funcionamiento general. En general, la gravedad de los síntomas se encuentra dentro del rango “problemático, pero tolerable”.

La terapia más adecuada (una vez descartada la infección) para los niños en el rango de gravedad leve puede ser «el paso del tiempo» combinado con terapia cognitivo-conductual y otras terapias de apoyo, tal y como se describe en las directrices psicológicas/psiquiátricas.

(Thienemann et al. 2017). El PANS/PANDAS es una enfermedad episódica que puede presentar remisión espontánea de los síntomas; por lo tanto, si el niño no experimenta un malestar significativo ni alteraciones en sus actividades diarias, puede ser suficiente con una espera vigilante.

Si los síntomas persisten más de dos semanas (especialmente si empeoran o afectan al funcionamiento), pueden ser útiles los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) por vía oral, según la tolerancia (Cuadro 3 y cuadro A1 del apéndice) (Brown et al. 2017b; Spartz et al. 2017).

CUADRO 3. ENFOQUE GENERAL PARA EL USO DE CORTICOSTEROIDES DE INDUCCIÓN Y/O TERAPIAS CON FÁRMACOS ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS EN EL SÍNDROME NEUROPSIQUIÁTRICO DE INICIO AGUDO PEDIÁTRICO/TRASTORNOS NEUROPSIQUIÁTRICOS AUTOINMUNES PEDIÁTRICOS ASOCIADOS CON INFECCIONES POR ESTREPTOCOCOS.

Brotos leves a moderados	Brotos moderados a graves	Brote grave a extremo
Al inicio del brote o al inicio de la manifestación inicial (<14 días). <i>La aplicación temprana de corticosteroides (una vez descartada la infección) y AINE puede abortar o limitar la duración de los brotes de la enfermedad.</i>	(A) Remitir a TCC y terapia de apoyo. o (B) AINE + (A). o si no hay mejoría o se deteriora el estado basal, entonces (C) (C) pulsos de dexametasona oral (20 mg/m² divididos en dos tomas diarias durante 3 días) + (A). o (D) pulsos de MP IV · 1 (30 mg/kg/dosis) + (A). Igual que en el cuadro anterior, excepto:	(A) Remitir a TCC y terapia de apoyo. o (B) pulsos de dexametasona oral (20 mg/m² divididos en dos tomas diarias durante 3 días) solo o en combinación con terapia complementaria (Cuadro 4) + (A). (C) MP IV en pulsos de uno a tres días consecutivos (30 mg/kg/día · 3 días) solo o en combinación con terapia complementaria (Cuadro 4) + (A). (A) Remitir a TCC y terapia de apoyo. o (B) pulsos de dexametasona oral (20 mg/m² divididos en dos tomas diarias durante 3 días) solos o en combinación con un agente ahorrador de esteroides (Cuadro 4) + (A). Es probable que las enfermedades de larga duración requieran corticosteroides más persistentes. (C) MP IV en pulsos de uno a cinco días consecutivos (30 mg/kg/dosis/día durante un máximo de 5 días) solo o en combinación con terapia complementaria (Cuadro 4). Considere pulsos semanales de MP IV durante un máximo de 6 semanas (si se tolera) + (A).
Fase tardía de la erupción (2-4 semanas).	(A) Derivar a TCC y terapia de apoyo. o (B) AINE + A. o	
Atención muy tardía (>4 semanas). <i>La aplicación de corticosteroides en fases avanzadas de la enfermedad suele requerir dosis más altas y/o reducciones más prolongadas.</i> <i>Las dosis intensivas de esteroides pueden ir seguidas de AINE, con precaución (véanse los cuadros A1 y A2 del apéndice).</i>	(C) prednisona 1-2 mg/kg/día 5 días + (A). Si no hay respuesta, reevaluar para detectar una infección subyacente según las directrices. Si no hay infección y empeora el estado basal, pasar a la siguiente columna. (B) prednisona 1-2 mg/kg/día · 5 días + (A). Considere añadir una reducción gradual de prednisona de 1-2 meses. o (C) pulso oral de dexametasona (20 mg/m² divididos en dos tomas diarias durante 3 días) + (A). o (D) MP IV en pulsos diarios consecutivos de uno a tres (30 mg/kg/dosis/día · 3 días) + (A). El paciente puede necesitar pulsos semanales o mensuales para mantener el efecto. Añada un agente ahorrador de esteroides (Cuadro 4) si el paciente responde a los esteroides, pero no los tolera.	

No se han determinado los enfoques óptimos de dosificación y utilización de la inmunomodulación complementaria para el PANS, pero los enfoques descritos en este cuadro sirven como punto de partida para los médicos y académicos que tratan a pacientes con PANS y que están planificando ensayos. Advertencia importante sobre los esteroides: La mayoría de los pacientes experimentan un empeoramiento transitorio de los síntomas psiquiátricos mientras toman corticosteroides. Si el paciente presenta rabia/violencia, impulsividad que pone en peligro la vida, inestabilidad del estado de ánimo, tendencias suicidas, etc., y los cuidadores (incluido el personal médico) no pueden controlar la potenciación de estos comportamientos, administre corticosteroides en una unidad psiquiátrica o médico-psiquiátrica, o bien omita los corticosteroides y pase directamente a la IGIV u otro agente ahorrador de esteroides (Cuadro 4). Si no hay respuesta al tratamiento inicial con corticosteroides en dosis altas o pulsos, o si se produce una recaída después del tratamiento con corticosteroides en dosis altas o pulsos, considere la posibilidad de reevaluar la infección subyacente según las directrices (Chang et al. 2015; Cooperstock et al. 2017), prestando atención a la posibilidad de sinusitis o contacto estrecho con estreptococo o adquisición asintomática de estreptococo.

Si no hay infección, repetir las dosis intensivas/pulsos de esteroides y/o administrar un agente ahorrador de corticosteroides (Cuadro 4).

Para obtener más información sobre los efectos secundarios y la dosificación de los AINE y los corticosteroides (incluida la dosis máxima), consulte los cuadros A1 y A2 del apéndice.

aSi el paciente cumple los criterios para otra enfermedad inflamatoria cerebral, utilice el protocolo de tratamiento correspondiente.

AE, encefalitis autoinmune; TCC, terapia cognitivo-conductual; GAS, Streptococcus del grupo A; IV, intravenoso; IGIV, inmunoglobulinas intravenosas; MP, metilprednisolona; AINE, antiinflamatorios no esteroideos; PANS, síndrome neuropsiquiátrico de inicio agudo pediátrico.

Aunque se presume que los mecanismos terapéuticos en el PANS son dados por las propiedades antiinflamatorias de los AINE, resulta interesante que estos medicamentos hayan demostrado beneficios en otras afecciones psiquiátricas. Por ejemplo, el uso de celecoxib fue útil para reducir los síntomas del TOC en participantes adultos de dos estudios clínicos (Sayyah et al. 2011; Shalbfan et al. 2015). Los ensayos clínicos también han demostrado los beneficios de los AINE en la esquizofrenia, el trastorno bipolar y la depresión (Müller et al. 2004; Abbasi et al. 2012; Arabzadeh et al. 2015). En un estudio retrospectivo reciente de pacientes consecutivos que participaron en ensayos con AINE, aproximadamente un tercio de los pacientes informaron de una mejora en algunos o todos los síntomas del PANS y otro tercio de los pacientes presentaron un empeoramiento tras la interrupción del AINE, lo que sugiere una posible eficacia (Spartz et al. 2017). En otro estudio retrospectivo, el uso de AINE se asoció con una menor duración de los brotes de PANS en comparación con los brotes no tratados (Brown et al. 2017b). Según nuestra experiencia clínica, los ensayos con AINE en pacientes con PANS deben durar 6 semanas. El efecto de los AINE puede disminuir con el tiempo, por lo que es importante realizar ensayos de interrupción

periódicos, controlando de cerca los síntomas durante el periodo de abstinencia. Si la interrupción de los AINE provoca una recrudescencia de los síntomas, se pueden reiniciar los medicamentos y continuar durante otras 6 semanas o más. Algunos pacientes han seguido tomando AINE de forma crónica cuando se ha demostrado un beneficio continuado con ensayos de interrupción (Spartz et al. 2017).

Según la experiencia de los autores, los AINE pueden utilizarse de forma segura a largo plazo si se toman las precauciones habituales (apéndice, cuadro A1). Los AINE deben utilizarse con precaución en caso de ingesta limitada de líquidos (por el riesgo de toxicidad renal en caso de deshidratación) y de dificultades para tragar (por el riesgo de erosiones esofágicas) (apéndice, cuadro A1). En algunos casos, los AINE pueden contribuir a la gastritis, la enfermedad por reflujo gastroesofágico, la erosión esofágica, la disminución del apetito, el estreñimiento, la diarrea y las náuseas (Ruperto et al. 2005; Sobel et al. 2014). Otros posibles efectos secundarios incluyen hipertensión, fragilidad cutánea (pseudoporfiria) sensibilidad al sol,

CUADRO 4. AGENTES AHORRADORES DE CORTICOSTEROIDES (TERAPIAS UTILIZADAS EN COMBINACIÓN CON ESTEROIDES O PARA SUSTITUIR LOS CORTICOSTEROIDES) QUE SE HAN UTILIZADO EN EL SÍNDROME NEUROPSIQUIÁTRICO DE INICIO AGUDO PEDIÁTRICO/TRANSTORNOS NEUROPSIQUIÁTRICOS AUTOINMUNES PEDIÁTRICOS ASOCIADOS CON INFECCIONES POR ESTREPTOCOCOS

	IGIV	TPE	Rituximab o MMF ^a
Nueva aparición.	De uno a seis ciclos mensuales de IGIV en casos moderados a graves o graves a extremos si no se dispone de TPE.	Úsese en casos graves a extremos si el paciente padece una enfermedad potencialmente mortal.	Paciente presenta deterioro moderado a extremo y el paciente ha demostrado (documentado por un profesional de la salud mental) respuesta a corticosteroides, IGIV o TPE. y El paciente presenta signos evidentes de inflamación/autoinmunidad y signos objetivos de enfermedad cerebral orgánica
Curso Recurrente remitente	Considere la administración de dosis repetidas de IGIV si el paciente cumple los criterios para un síndrome de inmunodeficiencia.	No indicado a menos que el paciente se encuentre en un brote grave a extremo.	Considerar su uso si el paciente presenta un deterioro en su línea de base (es decir, cada brote deja al paciente con déficits permanentes) o recaídas frecuentes. y el paciente ha demostrado respuesta a corticosteroides, IGIV o TPE y el paciente presenta evidencia de inflamación/autoinmunidad y signos objetivos de enfermedad cerebral orgánica.
Atención muy tardía, curso crónico-estático o crónico-progresivo.	Prueba con IGIV. Si el paciente responde, los síntomas reaparecen y se considera que el paciente responde a la terapia inmunológica, por lo que se debe considerar (A), (B) o (C). (A) IGIV mensual hasta que el paciente ya no presente periodos de mejoría tras la IGIV y reaparición de los síntomas a medida que desaparece el efecto de la IGIV. (B) Rituximab, MMF, etc. (C) (A)+(B)	La respuesta al TPE puede ser transitoria. Considere la introducción de rituximab o MMF si hay evidencia de autoinmunidad.	El paciente presenta un deterioro de moderado a extremo. y el paciente ha demostrado respuesta a corticosteroides, IGIV o TPE. y el paciente presenta evidencia de inflamación/autoinmunidad y signos objetivos de enfermedad cerebral orgánica.

El objetivo es lograr la remisión con un mínimo de corticosteroides.

aEl rituximab y el MMF se utilizan generalmente cuando el paciente ha demostrado respuesta a los esteroides/IGIV, pero es dependiente de los esteroides/IGIV y presenta un curso crónico. Se desconoce la duración del tratamiento necesario. Para otras enfermedades inflamatorias del cerebro, el MMF se utiliza durante un máximo de 5 años y el rituximab durante 1-3 años, con años adicionales de MMF.

IGIV, inmunoglobulinas intravenosas; MMF, micofenilato mofetilo; PANS, síndrome neuropsiquiátrico de inicio agudo pediátrico; TPE, plasma terapéutico

hemorragia rectal, epistaxis, hematoma y hematuria. Los AINE no deben utilizarse en caso de consumo de etanol, especialmente si se trata de consumo excesivo. En dos estudios recientes sobre el PANS, todos los efectos secundarios fueron autolimitados y no se observaron toxicidades significativas (lesiones), como erosiones esofágicas, toxicidad hepática y toxicidad renal (Brown et al. 2017b; Spartz et al. 2017).

Los tratamientos breves con corticosteroides orales son otra opción para los casos leves a moderados de PANS, ya que los riesgos son mínimos y los beneficios pueden ser espectaculares, especialmente si se administran en los primeros 1-3 días tras la aparición de los síntomas. Sin embargo, si el niño presenta inestabilidad emocional, incluyendo rabietas o agresividad, los corticosteroides deben utilizarse con precaución, ya que pueden exacerbar estos síntomas. Al igual que en el asma, los tratamientos intensivos con corticosteroides orales (prednisona 1-2 mg/kg/día, administrados en una sola dosis por la mañana o divididos en dos tomas diarias, con un máximo de 60-120 mg al día, durante 5 días) pueden acelerar la recuperación y minimizar los síntomas residuales. En un estudio retrospectivo reciente de pacientes que cumplían los criterios de PANS o PANDAS, los brotes tratados con corticosteroides duraron una media de 6,4 semanas y los brotes no tratados con corticosteroides duraron una media de 11,4 semanas (modelo multinivel, $p < 0,01$) (Brown et al. 2017a). En este estudio, el uso de esteroides en el contexto de una enfermedad infecciosa tuvo menos impacto en los síntomas neuropsiquiátricos (Brown et al. 2017a) y, por lo tanto, estos pacientes pueden necesitar repetir la dosis de esteroides o retrasar la dosis inicial.

Los pacientes que mejoran con los corticosteroides, pero luego recaen a medida que el efecto de los esteroides disminuye pueden beneficiarse de una dosis adicional de corticosteroides con o sin reducción gradual (véase el apéndice, cuadro A2, para ver un ejemplo de dosis y reducción gradual). Los pacientes con un brote prolongado también pueden experimentar una mejora en su función después de un ciclo de corticosteroides. Una reducción gradual provocará más efectos secundarios (apéndice, cuadro A2) y solo debe considerarse si los síntomas son lo suficientemente graves como para justificar los efectos secundarios. Consulte el cuadro 2 para ver la evaluación médica, que debe completarse antes de iniciar el tratamiento con corticosteroides. Consulte el cuadro 3 para ver las estrategias relativas al uso de corticosteroides en el PANS según la gravedad clínica y la trayectoria de la enfermedad. Consulte el apéndice, cuadro A2, para ver un resumen de los riesgos asociados a los corticosteroides.

No hay datos suficientes para conciliar las estrategias de "tiempo" para la recuperación espontánea frente al "tratamiento agresivo temprano", que es el enfoque utilizado en otras enfermedades inflamatorias cerebrales (Van Mater 2014; Nosadini et al. 2015; Dale et al. 2017). Si un paciente tiene antecedentes de brotes que no se resuelven por sí solos, se debe considerar seriamente el uso temprano de corticosteroides seguido de AINE (Brown et al. 2017a, 2017b; Spartz et al. 2017).

Los efectos secundarios conductuales de los corticosteroides siempre son motivo de preocupación. No todos los pacientes son candidatos para la terapia con corticosteroides, ya que puede empeorar temporalmente los síntomas del OC, la ansiedad, la ira, la irritabilidad/agitación, la depresión, la inestabilidad emocional y el insomnio. Aunque estos síntomas pueden controlarse con intervenciones psicoterapéuticas y conductuales adecuadas, el médico debe actuar con precaución en pacientes cuyos síntomas del PANS incluyen agresividad, ira o impulsividad. Para la mayoría de los pacientes con síntomas clínicamente significativos, la relación riesgo/beneficio favorece el uso de corticosteroides, ya

que el empeoramiento temporal de los síntomas neuropsiquiátricos se compensa con los posibles beneficios de que el niño recupere más rápidamente su funcionamiento basal. Es importante destacar que los tratamientos cortos con corticosteroides, especialmente en dosis bajas, rara vez se asocian con efectos secundarios a largo plazo (Da Silva et al. 2006).

Tratamiento del PANS: deterioro moderado a grave del funcionamiento debido a los síntomas del PANS.

Los niños con síntomas moderados a graves de PANS/PANDAS presentan síntomas angustiosos y perjudiciales, pero no abrumadores ni incapacitantes. Sus síntomas de OC pueden ocupar entre el 50 % y el 70 % de sus horas de vigilia. Los síntomas de OC, junto con otros síntomas de PANS, causan una interferencia significativa en las actividades diarias, pero los niños tienen al menos períodos cortos de alivio. Su ingesta de alimentos o líquidos puede verse reducida, pero no se encuentran en peligro desde el punto de vista médico. Los rituales o la ansiedad por separación pueden impedir que los niños asistan a la escuela, pero son capaces de salir de casa con un ser querido o recibir visitas de amigos durante períodos breves. Los síntomas secundarios son igualmente perjudiciales y pueden incluir movimientos adventicios embarazosos, dolorosos o perturbadores, poliuria (frecuencia urinaria), trastornos del sueño y deterioro cognitivo, lo que conduce a dificultades escolares, como dificultades para escribir, pérdida de habilidades matemáticas y de lectura, reducción de la velocidad de procesamiento y deterioro de la memoria. La inestabilidad emocional, la irritabilidad y la agresividad suelen ser los síntomas más problemáticos para los niños con síntomas moderados a graves de PANS. Estos pacientes pueden acudir a los servicios de urgencias debido a cambios rápidos en su comportamiento y funcionamiento. Si el comportamiento de un niño se ha agravado hasta el punto de suponer un peligro para sí mismo o para los demás, se considerará que presenta síntomas "extremos o potencialmente mortales", como se describe a continuación.

La terapia inmunomoduladora suele estar indicada en los casos de PANS con deterioro moderado a grave. Los corticosteroides orales pueden ser suficientes, especialmente si se administran en los primeros días tras la aparición de los síntomas. En el estudio retrospectivo mencionado anteriormente, el uso temprano de esteroides se asoció con una recuperación más rápida de los brotes (Brown et al. 2017a). Para los síntomas más graves o crónicos, puede estar indicado un tratamiento prolongado con corticosteroides (con reducción gradual) o pulsos de corticosteroides. Los pulsos de metilprednisolona (MP) intravenosa en dosis altas (MP intravenosa 15-30 mg/kg, dosis máxima 1 g, diariamente durante 3-5 días) son más propensos a producir un cambio rápido y significativo en la gravedad de los síntomas, lo que lleva a su selección como terapia inicial para la mayoría de los niños y adultos con encefalitis autoinmunes como la encefalitis por anticuerpos contra el receptor N-metil-D-aspartato (NMDAR) (Dalmau et al. 2011). Algunos miembros del PRC-ITF han adoptado el protocolo de dexametasona oral pulsátil en dosis altas (dexametasona 20 mg/m² dividida en dos tomas diarias durante 3 días), que se utiliza en el tratamiento de otro trastorno autoinmune pediátrico del SNC, el síndrome de opsoclono-mioclono (Rostasy et al. 2006). En la SC, las dosis más altas de corticosteroides administradas durante un período más prolongado dieron lugar a una mayor reducción de los síntomas y a una duración más corta de la enfermedad (Barash et al. 2005; Paz et al. 2006; Walker et

al. 2007). De manera similar, en el PANS y el PANDAS, los tratamientos con esteroides más prolongados dieron lugar a una mayor duración de la mejora de los síntomas neuropsiquiátricos (Brown et al. 2017a).

Sin embargo, es importante tener en cuenta que las dosis altas y el uso prolongado de corticosteroides se asocian con más riesgos, incluyendo lesiones permanentes en los ojos (cataratas y glaucoma) y los huesos (necrosis avascular) y un aumento de los síntomas psiquiátricos. Además, los corticosteroides no deben utilizarse cuando existe la posibilidad de que los síntomas se deban a una infección, un trastorno metabólico o un trastorno neurodegenerativo (Vernino et al. 2007). Véase el cuadro A2 del apéndice para conocer las pautas de dosificación de los corticosteroides y el análisis de los riesgos asociados. Se debe realizar una evaluación cuidadosa de los riesgos y los posibles beneficios del uso de esteroides en cada caso de PANS, especialmente porque los síntomas psiquiátricos pueden agravarse inicialmente y el paciente podría desarrollar comportamientos que pongan en peligro su vida. El cuadro 3 ofrece un resumen del uso de corticosteroides en pacientes con enfermedad moderada a grave.

En general, el uso empírico de corticosteroides en pacientes con deterioro neuropsiquiátrico de nueva aparición sin causa aparente se está convirtiendo en el tratamiento estándar, una vez descartadas las infecciones, los trastornos metabólicos y los trastornos neurodegenerativos (Vernino et al. 2007; Dalmau et al. 2011; Nosadini et al. 2015). Para diagnosticar una enfermedad cerebral inflamatoria que responde a los esteroides, la respuesta clínica a la administración de esteroides debe ser inequívoca y persistir durante una semana o más después del tratamiento (Vernino et al. 2007). Sin embargo, los pacientes con enfermedades crónicas estáticas o crónicas progresivas de larga duración suelen presentar una respuesta disminuida a los corticosteroides y pueden necesitar muchos meses de terapia inmunomoduladora combinada antes de que se observen mejoras significativas con el tratamiento.

Dado que la mejoría con corticosteroides suele desaparecer tras la interrupción del tratamiento con estos fármacos, y que el uso prolongado de corticosteroides puede asociarse a toxicidades permanentes (cataratas, infartos óseos, diabetes, hipertensión, aumento de peso, etc.), a menudo se necesitan agentes inmunomoduladores que ahorran esteroides. Por este motivo, a menudo se prefiere la IGIV sola o en combinación con corticosteroides para el tratamiento del PANS moderado a grave. La dosis de inducción recomendada de IGIV es de 1,5-2 g/kg (la dosis máxima suele ser de 70 g, pero en raras ocasiones los miembros del PRC han utilizado hasta 120 g) y de 1-2 g/kg para la segunda dosis y las siguientes. Esta dosis de inducción es equivalente a la utilizada para otros trastornos inflamatorios pediátricos, entre los que se incluyen, entre otros, la AE, la enfermedad de Kawasaki, la dermatomiositis juvenil, la púrpura trombocitopénica idiopática y el síndrome de Guillain-Barré (Hughes et al. 2014; Nosadini et al. 2016). Una serie de casos clínicos de 12 jóvenes con PANDAS informó de los beneficios de una dosis total de 1,5 g/kg (Kovačević et al. 2015). La dosis y el momento de la administración de la IGIV deben determinarse en colaboración con médicos y farmacéuticos con experiencia en su uso. Los ensayos controlados solo han evaluado ciclos únicos de IGIV, pero la experiencia no publicada de los autores sugiere que una a tres dosis repetidas de IGIV pueden ser adecuadas para los niños que tienen una buena respuesta inicial a la IGIV, pero que luego recaen a medida que la IGIV se elimina de la circulación. Cabe destacar que la respuesta a la IGIV suele retrasarse entre 2 y 3 semanas, y algunos dominios de los síntomas pueden mostrar

más mejoras que otros. En estos pacientes, se pueden obtener mejoras adicionales con cada ciclo de IGIV. La IGIV mensual se ha utilizado en otras enfermedades inflamatorias cerebrales, como la EM remitente-recidivante, el LESNP, la AE y otras (Fazekas et al. 1997; Leach et al. 1999; Zandman-Goddard et al. 2012). Sin embargo, las dosis repetidas de IGIV no se han evaluado de forma sistemática para el PANS. En opinión de los autores, la carga que supone la IGIV mensual (más allá de 3-6 dosis mensuales) puede superar los beneficios en muchos casos. La relación entre la carga y los beneficios debe considerarse de forma crítica para cada paciente individual hasta que se disponga de más datos que orienten sobre este enfoque.

Aunque la IGIV en dosis altas puede administrarse en un solo día (como es el caso de la enfermedad de Kawasaki), según la experiencia de los autores, los pacientes con PANS no toleran esta velocidad de infusión tan elevada, principalmente debido a los intensos dolores de cabeza que se producen tras la infusión, muchos de los cuales se acompañan de signos meníngeos y probablemente sean atribuibles a una meningitis aséptica. Los dolores de cabeza intensos (incluidas las migrañas) y la meningitis aséptica se encuentran entre los efectos secundarios más frecuentes de la IGIV, con tasas del 2 % al 75 % y del 1 % al 11 %, respectivamente (Pierce y Jain, 2003; Orange et al., 2006; Bharath et al., 2015; Thornby et al., 2015; Cherin et al. 2016). Entre los pacientes que reciben dosis inmunomoduladoras de IGIV (2 g/kg), aquellos con antecedentes de dolores de cabeza tienen un mayor riesgo de sufrir dolores de cabeza inducidos por la IGIV y/o meningitis aséptica. Por lo general, los dolores de cabeza se desarrollan en las seis horas siguientes a la infusión, pero pueden aparecer hasta 72 horas después (Rappold et al. 2015; Cherin et al. 2016). Los dolores de cabeza suelen durar entre 3 y 7 días en pacientes con PANS (experiencia de los autores).

Algunos centros han dividido la dosis total de IGIV en hasta cinco dosis diarias administradas durante cinco días consecutivos con una velocidad de infusión baja para los pacientes que no podían tolerar el tratamiento debido a náuseas, vómitos y/o dolores de cabeza intensos. Aunque este enfoque puede ser necesario en algunos individuos, se desconoce su eficacia. Un ensayo clínico en niños con enfermedad de Kawasaki encontró que la IGIV tenía efectos antiinflamatorios adicionales si la dosis (2 g/kg) se administraba durante 10 horas en un solo día, en comparación con cuatro dosis diarias más pequeñas (400 mg/kg) (Newburger et al. 1991).

Los autores recomiendan las siguientes estrategias para ayudar a mitigar y/o controlar los dolores de cabeza posteriores a la IGIV: (1) Dividir la dosis total de IGIV en al menos dos dosis diarias administradas en dos días consecutivos; (2) Emplear una hidratación agresiva (antes, durante y después de la IGIV); (3) Utilizar medicamentos antiinflamatorios (ya sea una dosis regular de AINE o una dosis única de corticosteroides); (4) Considerar la administración regular de medicamentos contra las náuseas (pueden estar contraindicados en pacientes con reacciones distónicas o estreñimiento crónico); (5) Estar preparado para que algunos pacientes puedan necesitar analgésicos opiáceos para controlar los dolores de cabeza intensos (de nuevo, utilizar con precaución en pacientes con estreñimiento o que toman medicamentos sedantes).

La mayoría de los demás efectos secundarios de la IGIV son autolimitados o pueden prevenirse con premedicación; sin embargo, algunos efectos secundarios poco frecuentes, como la anafilaxia, los eventos tromboembólicos, las reacciones hemolíticas y la insuficiencia renal, entre otros, pueden causar una mortalidad y/o morbilidades significativas (Pierce y Jain 2003; Orange et al. 2006; Cherin et al. 2016). Los pacientes con

restricción alimentaria y/o restricción de la ingesta de líquidos son especialmente vulnerables a los dolores de cabeza y a los problemas de hiperviscosidad; estos pacientes requieren una estrecha vigilancia después de la IGIV y pueden necesitar bolos adicionales de líquidos intravenosos. La transmisión de infecciones ocultas es un riesgo adicional de la IGIV, ya que se trata de un producto humano combinado de varios donantes. La gravedad de los síntomas del PANS debe superar todos los riesgos potenciales (véase el apéndice, cuadro A3, para obtener información más detallada sobre los efectos secundarios de la IGIV y su administración en pacientes con PANS).

Según la experiencia de los autores, los pacientes que reciben tratamiento temprano para el PANS suelen necesitar solo uno, dos o tres ciclos de IVIG en dosis altas. Sin embargo, las enfermedades de larga duración requieren más tiempo y esfuerzo para mejorar. Esto también es válido para otros trastornos inflamatorios como la artritis, el lupus eritematoso sistémico (LES), el asma y la AE, en los que la enfermedad prolongada sin tratar o con un tratamiento insuficiente tiene un pronóstico peor y requiere un tratamiento considerablemente más agresivo que la enfermedad tratada en una fase temprana (Wallace et al. 2014; Nosadini et al. 2015; Dale et al. 2017).

Algunos miembros del PRC-ITF han empleado con éxito dosis mensuales elevadas de IGIV para tratar los síntomas prolongados del PANS. Sin embargo, los autores recomiendan que las dosis repetidas de IGIV se utilicen solo en pacientes que se benefician claramente de cada infusión de IGIV y que luego experimentan una recrudescencia de los síntomas cuando el efecto de la IGIV comienza a disminuir (a menudo alrededor de 3 a 6 semanas). Se debe espaciar y, finalmente, suspender las infusiones de IGIV cuando ya no se observe ninguna mejoría tras la IGIV. En ese momento, se deben aumentar los intervalos entre las infusiones de IGIV y, si no se produce una recrudescencia de los síntomas, se debe suspender la IGIV. En lugar de repetir las infusiones de IGIV, algunos miembros del PRC-ITF añaden agentes inmunomoduladores secundarios. En niños que presentan una respuesta incompleta a la IGIV o que sufren brotes significativos mientras reciben IGIV, se han utilizado corticosteroides y otros agentes inmunosupresores además de la IGIV (cuando los beneficios superan los riesgos). En algunos entornos clínicos, organizar la infusión de IGIV puede llevar mucho tiempo. En casos seleccionados, los miembros del PRC recurren a corticosteroides orales o intravenosos (después de descartar o tratar la infección activa) mientras esperan que se apruebe la IGIV. Según la experiencia de los autores, una respuesta positiva a los corticosteroides es un buen indicio de que será útil continuar con la terapia inmunomoduladora, pero una respuesta tibia a una dosis baja de prednisona oral (1-2 mg/kg durante cinco días) no es un factor predictivo del fracaso de la IGIV o de la segunda línea de tratamiento.

Tratamiento del PANS: deterioro extremo o potencialmente mortal del funcionamiento debido a los síntomas del PANS.

Los niños con síntomas extremadamente graves de PANS sufren síntomas de OC que ocupan entre el 90 % y el 100 % de sus horas de vigilia y experimentan una profunda angustia por ansiedad de separación, ansiedad generalizada, depresión e inestabilidad emocional. Los niños con restricción en la ingesta de alimentos y líquidos (normalmente por miedo a la contaminación, a atragantarse, a vomitar, etc.) pueden desarrollar deshidratación, pérdida de peso significativa (>10 % del peso corporal) e inestabilidad de los signos vitales (Toufexis et al. 2015). En estos casos extremos, los síntomas comórbidos también son incapacitantes y pueden incluir regresiones conductuales graves,

disfunciones cognitivas, deterioro de la memoria, aislamiento social, irritabilidad extrema, agresividad, inestabilidad emocional, imágenes violentas, alucinaciones y/o delirios, amplificación sensorial, trastornos del movimiento (coreicos, distónicos y estereotípicos) y tics. Algunos niños presentan graves dificultades para caminar y/o sentarse sin apoyo. Los síntomas no solo son extremadamente angustiosos para el niño y sus cuidadores, sino que pueden impedirle salir de casa, asistir a la escuela y realizar actividades de la vida diaria (por ejemplo, comer, ducharse o ir al baño). Cabe destacar que la combinación de impulsividad exacerbada, regresión conductual, inestabilidad del estado de ánimo y miedos irracionales puede dar lugar a acciones impulsivas que pongan en peligro la vida. En tales casos, el primer objetivo de la terapia debe ser garantizar la seguridad de todos, ya sea con vigilancia las 24 horas del día en el hogar o en el hospital (Thienemann et al. 2017). La hospitalización psiquiátrica suele ser la opción más segura, pero la ansiedad por separación grave puede requerir adaptaciones para que uno de los padres se quede con el niño.

Si está disponible, la TPE es el tratamiento de primera línea para los casos extremos y potencialmente mortales de PANS, ya que se ha demostrado que produce el mayor grado de mejora de los síntomas en el menor tiempo en PANDAS, LESNP y encefalitis anti-NMDAR (Perlmutter et al. 1999; Neuwelt 2003; Dalmau et al. 2011). Se considera óptimo realizar cinco intercambios de volumen único durante 7-10 días (Perlmutter et al. 1999; Szczepiorkowski et al. 2007), aunque una serie de casos recientes ha descrito los beneficios de un tratamiento más corto, de solo tres o cuatro sesiones (1,5 volumen de intercambio durante cada tratamiento con TPE) (Latimer et al. 2015). Los detalles del régimen de tratamiento de cinco intercambios están disponibles previa solicitud (Swedo, NIMH). La TPE causará hipogammaglobulinemia, por lo que los médicos pueden considerar la adición de IGIV como terapia complementaria (en las dosis antiinflamatorias ya mencionadas). Las complicaciones de la TPE incluyen infección de la vía, trombosis, anemia, síncope, pseudoconvulsiones y amplificación del dolor. Los tres últimos síntomas suelen aparecer en las horas o días posteriores al cese de la TPE.

En los trastornos autoinmunitarios crónicos (LES, granulomatosis con poliangitis, poliangitis microscópica, etc.), la TPE por sí sola no es suficiente para proporcionar una mejora sintomática duradera (Jones et al. 1981). Por lo tanto, en estos trastornos, la TPE se utiliza generalmente en combinación con un régimen de inmunosupresión de mantenimiento, como el rituximab. La experiencia en el PANS es limitada, pero sugiere que la TPE sola puede producir solo mejoras temporales en pacientes con enfermedades crónicas estáticas o crónicas progresivas. En estos casos, puede estar justificada la inmunomodulación adyuvante.

Si no se dispone de TPE, la combinación de pulsos de MP IV y IGIV es una alternativa razonable. Se debe considerar el uso de rituximab, micofenolato mofetilo (MMF) y otros agentes inmunomoduladores en casos con evidencia de neuroinflamación o autoinmunidad (Chang et al. 2015) o en casos que hayan demostrado previamente una mejoría sostenida tras el tratamiento con MP IV o IGIV, pero que luego hayan recaído. Solo deben utilizarlas médicos con experiencia en el uso de estas terapias. Además, el niño debe tener una relación estable con un psiquiatra preparado para tratar los síntomas psiquiátricos que puedan aparecer, especialmente durante el tratamiento de inducción. Los miembros del PRC han informado de un empeoramiento inicial de los síntomas psiquiátricos durante la inducción con corticosteroides, MMF y rituximab. En raras ocasiones, se ha

observado una psicosis de nueva aparición con estos tres agentes, que se resolvió tras la interrupción del medicamento desencadenante.

Curso crónico-estático o degenerativo de la enfermedad PANS

En este momento, no es posible predecir el curso de la enfermedad en pacientes con PANS. Muchos niños remiten tras un único ciclo de inmunoterapia y las exacerbaciones posteriores pueden prevenirse con profilaxis antibiótica y/o ciclos breves de corticosteroides aplicados en las primeras fases de los brotes. Otros presentan un curso persistente o que se deteriora y requieren tratamientos continuos o más intensivos. Además de las terapias que eliminan los autoanticuerpos patógenos, se debe prestar atención a erradicar su producción. Los antibióticos, o incluso la cirugía, pueden ser eficaces si se puede identificar la fuente antigénica presunta (por ejemplo, sinusitis crónica, quiste sinusal en fase de crecimiento, absceso amigdalario o microabscesos). Un pequeño número de informes sugieren que la amigdalectomía y la adenoidectomía pueden ser útiles en el PANS, tal vez al eliminar infecciones ocultas que desencadenan la exacerbación de los síntomas (Heubi y Shott 2003; Fusco et al. 2010; Alexander et al. 2011; Demesh et al. 2015). Sin embargo, las comparaciones sistemáticas entre niños con PANS/PANDAS que se sometieron a una amigdalectomía/adenoidectomía y los que no lo hicieron no detectaron ningún beneficio de la cirugía (Murphy et al. 2013; Pavone et al. 2014). Por lo tanto, el PRC no recomienda la amigdalectomía ni la adenoidectomía como intervención rutinaria para el PANDAS o el PANS, y apoya el uso de estos procedimientos solo cuando estén indicados según las directrices quirúrgicas actuales (Baugh et al. 2011).

En algunos niños con PANS, el curso clínico sugiere que una respuesta inmunitaria patológica postinfecciosa temporal ha evolucionado hasta convertirse en una enfermedad autoinmune crónica, muy probablemente debido a la pérdida de tolerancia y a la actividad continua de las células T y/o B contra los autoantígenos. Estos casos pueden requerir terapias inmunomoduladoras más agresivas y persistentes con eficacia demostrada contra otros trastornos inflamatorios cerebrales. Entre ellas se pueden incluir: (1) pulsos repetidos de MP intravenosa en dosis altas y/o un tratamiento más prolongado con corticosteroides orales, (2) rituximab, (3) MMF, (4) ciclofosfamida y (5) otros tratamientos utilizados para tratar enfermedades inflamatorias cerebrales (Hahn et al. 2001, 2012; Dalmau et al. 2011; Dale et al. 2017). Las recomendaciones para el uso de estas intervenciones exceden el alcance de estas directrices y los pacientes deben ser derivados a centros especializados en el tratamiento de trastornos neuroinmunológicos.

Procedimiento en enfermedades refractarias

Se debe considerar la posibilidad de que existan lesiones en los circuitos neuronales y la necesidad de pasar a un modo de rehabilitación primaria en pacientes cuyos síntomas psiquiátricos no responden (o ya no responden) a los enfoques inmunomoduladores mencionados (especialmente aquellos que no responden a pulsos de MP en dosis altas).

Otras consideraciones

Un ensayo clínico reciente en PANS demostró la eficacia de la azitromicina frente al placebo (Murphy et al. 2017). Los miembros del PRC sospechan que el mecanismo de acción de la azitromicina en el PANS puede estar relacionado, en parte, con sus propiedades antiinflamatorias (Sharma et al., 2007;

Murphy et al., 2008; Altenburg et al., 2010a, 2010b; Obregón et al., 2012).

Conclusiones

La elección de la vía de tratamiento inmunomodulador óptima para los pacientes con PANS/PANDAS requiere tener en cuenta la gravedad y la trayectoria de la enfermedad, así como comprender los síntomas del PANS en el contexto más amplio de las infecciones y las enfermedades inflamatorias. Los "principios" generales utilizados para tratar otras enfermedades inflamatorias cerebrales (AE, LESNP, etc.) probablemente se apliquen al PANS (especialmente en los casos que presentan síntomas graves): (1) Los pacientes que reciben inmunoterapia obtienen mejores resultados y sufren menos recaídas que los pacientes que no reciben tratamiento; (2) Los pacientes que reciben tratamiento temprano obtienen mejores resultados; (3) Cuando los pacientes no responden al tratamiento de primera línea, el tratamiento de segunda línea mejora los resultados y reduce las recaídas (Titulaer et al. 2013; Nosadini et al. 2015). Se debe considerar la terapia inmunomoduladora en una fase temprana, ya que los AINE o un tratamiento breve con corticosteroides orales pueden ser suficientes para la remisión de los síntomas en los casos de aparición reciente, mientras que los pacientes con síntomas de larga duración suelen requerir intervenciones inmunoterapéuticas más intensivas y prolongadas.

Importancia clínica

Hasta que nuevas investigaciones informen a los médicos sobre la eficacia de la terapia inmunomoduladora para el PANS y el PANDAS, la literatura actual y la experiencia clínica deben guiar a los médicos que tratan a estos niños. Este artículo llena el vacío entre los tratamientos basados en la evidencia y los conocimientos actuales, transmitiendo las directrices de un panel de expertos para el uso de la terapia inmunomoduladora en niños con PANS y PANDAS.

Agradecimientos

Agradecemos a la Dra. Caroline Gromark, MD (psiquiatra y directora de la Clínica PANS, Instituto Karolinska, Estocolmo, Suecia) por su revisión crítica de estas directrices. Este trabajo ha sido financiado (en parte) por el Programa de Investigación Intramural del NIMH y la Red de Médicos PANDAS.

Divulgaciones

R.C.D. ha recibido honorarios como ponente de Biogen Idec y Bristol-Myers-Squibb, es miembro del consejo editorial asesor de MSARD, miembro del consejo editorial de *Neurology*, *Neuroimmunology and Neuroinflammation* y *European Journal of Paediatric Neurology*, ha recibido derechos de autor por publicaciones de Biogen y Bristol-Myers-Squibb, y apoyo para la investigación de NHMRC y Multiple Sclerosis Research Australia. M.C. es director científico de Moleculera Labs, una empresa que ofrece pruebas de autoanticuerpos antineuronales para trastornos neuropsiquiátricos y del movimiento. R.B. ha recibido honorarios por conferencias de Medac (menos de 5000 dólares). G.B. ha recibido apoyo para la investigación del NIMH, la Fundación Nacional para la Ciencia y F. Hoffman-La Roche. K.C. (Declaraciones de 2014) es consultor no remunerado de GSK, Lilly y BMS. Forma parte del DSMB de Sunovion. En los últimos dos años, ha recibido apoyo para la investigación de GSK y Merck. D.G. declara haber recibido una subvención del

NIH y honorarios por un libro de la Academia Americana de Psiquiatría Infantil y Adolescente, así como honorarios por conferencias del Instituto Avanzado de la Academia Americana de Psiquiatría Infantil y Adolescente y de la Academia de Psiquiatría del Hospital General de Massachusetts en programas educativos financiados mediante subvenciones para la educación médica independiente de empresas farmacéuticas. La financiación actual procede de Neurocrine Bioscience para ensayos clínicos sobre el trastorno de Tourette. La financiación a lo largo de su vida incluye el apoyo de la Obsessive Compulsive Disorder Foundation, la Tourette Syndrome Association, la McIngvale Family Foundation, Eli Lilly, Pfizer y Glaxo Smith Kline. J.L. ha declarado haber recibido subvenciones de los Institutos Nacionales de Salud, la Fundación UBS Optimus y la Open Road Alliance. Es miembro honorario de los consejos asesores de la Fundación para la Investigación del Cerebro y el Comportamiento, la Fondazione Child, el Estudio Multicéntrico Europeo sobre Tics en Niños, How I Decide y Empathy for Peace. Recibe derechos de autor por libros publicados por John Wiley and Sons, McGraw Hill y Oxford University Press. T.M. ha recibido apoyo para la investigación de las siguientes entidades: NIH/NIMH: 1R01MH093381-01A1, 1R21MH087849-01A1, 1R01HD080096-01A1, R34; Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades: 5U01DD000509-02, Fundación Internacional para el TOC; AstraZeneca Pharmaceuticals; Sunovion Pharmaceuticals, Inc.; F. Hoffmann-LaRoche Ltd.; PANDAS Network; Neurocrine Biosciences, Inc.; Auspex Pharmaceuticals; Teva Pharmaceuticals; Shire Pharmaceuticals; Pfizer, Inc.; Hospital General de Massachusetts; Psydon Pharmaceuticals, Inc.; y Forest Research Institute, Inc. Ha recibido ayuda para viajes de la Asociación del Síndrome de Tourette y honorarios por conferencias magistrales. También recibe derechos de autor por libros de Lawrence Erlbaum, Inc. y Taylor & Francis. Todos los demás autores carecen de intereses financieros en competencia.

Referencias bibliográficas

- Abbasi SH, Hosseini F, Modabbernia A, Ashrafi M, Akhondzadeh S: Effect of celecoxib add-on treatment on symptoms and serum IL-6 concentrations in patients with major depressive disorder: Randomized double-blind placebo-controlled study. *J Affect Disord* 141:308–314, 2012.
- Alexander AA, Patel NJ, Southammosane CA, Mortensen MM: Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections (PANDAS): An indication for tonsillectomy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 75:872–873, 2011.
- Altenburg J, De Graaff CS, Van Der Werf TS, Boersma WG: Immunomodulatory effects of macrolide antibiotics – Part 1: Biological mechanisms. *Respiration* 81:67–74, 2010a.
- Altenburg J, De Graaff CS, Van Der Werf TS, Boersma WG: Immunomodulatory effects of macrolide antibiotics – Part 2: Advantages and disadvantages of long-term, low-dose macrolide therapy. *Respiration* 81:75–87, 2010b.
- Arabzadeh S, Ameli N, Zeinoddini A, Rezaei F, Farokhnia M, Mohammadinejad P, Ghaleiha A, Akhondzadeh S: Celecoxib adjunctive therapy for acute bipolar mania: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Bipolar Disord* 17:606–614, 2015.
- Bale JF, Jr: Virus and immune-mediated encephalitis: epidemiology, diagnosis, treatment, and prevention. *Pediatr Neurol* 53:3–12, 2015.
- Barash J, Margalith D, Matitiau A: Corticosteroid treatment in patients with Sydenham's chorea. *Pediatr Neurol* 32:205–207, 2005.
- Baugh RF, Archer SM, Mitchell RB, Rosenfeld RM, Amin R, Burns JJ, Darrow DH, Giordano T, Litman RS, Li KK, Mannix ME, Schwartz RH, Setzen G, Wald ER, Wall E, Sandberg G, Patel MM: Clinical practice guideline: Tonsillectomy in children. *Otolaryngol Head Neck Surg* 144: S1–S30, 2011.
- Bharath V, Eckert K, Kang M, Chin-Yee IH, Hsia CC: Incidence and natural history of intravenous immunoglobulin-induced aseptic meningitis: A retrospective review at a single tertiary care center. *Transfusion* 55:2597–2605, 2015.
- Brimberg L, Benhar I, Mascaro-Blanco A, Alvarez K, Lotan D, Winter C, Klein J, Moses AE, Somnier FE, Leckman JF, Swedo SE, Cunningham MW, Joel D: Behavioral, pharmacological, and immunological abnormalities after streptococcal exposure: A novel rat model of Sydenham chorea and related neuropsychiatric disorders. *Neuropsychopharmacology* 37:2076–2087, 2012.
- Brown K, Farmer C, Farhadian B, Hernandez J, Thienemann M, Frankovich J: Pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome: response to oral corticosteroid bursts: An observational study in an academic community-based PANS clinic. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2017a. [Epub ahead of print]; DOI: 10.1089/cap.2016.0139
- Brown K, Farmer C, Freeman GM, Spartz E, Farhadian B, Thienemann M, Frankovich J: Effect of early and prophylactic nonsteroidal anti-inflammatory drugs on flare duration in pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome: An observational study of patients followed by an academic community-based PANS clinic. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2017b. [Epub ahead of print]; DOI: 10.1089/cap.2016.0193
- Candelario-Jalil E, Taheri S, Yang Y, Sood R, Grossetete M, Estrada EY, Fiebich BL, Rosenberg GA: Cyclooxygenase inhibition limits blood-brain barrier disruption following intracerebral injection of tumor necrosis factor- α in the rat. *J Pharmacol Exp Ther* 323:488–498, 2007.
- Casey B, Vauss YC, Chused A, Swedo SE: Cognitive functioning in Sydenham's chorea: Part 2. Executive functioning. *Dev Neuropsychol* 10:89–96, 1994a.
- Casey B, Vauss YC, Swedo SE: Cognitive functioning in Sydenham's chorea: Part 1. Attentional processes. *Dev Neuropsychol* 10:75–88, 1994b.
- 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.
- Cherin P, Marie I, Michallet M, Pelus E, Dantal J, Crave JC, Delain JC, Viallard JF: Management of adverse events in the treatment of patients with immunoglobulin therapy: A review of evidence. *Autoimmun Rev* 15:71–81, 2016.
- Cooperstock M, Swedo S, Pasternack M, Murphy T: Clinical management of pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome (PANS): Part III – Treatment and prevention of infections. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2017. [Epub ahead of print]; DOI: 10.1089/cap.2016.0151
- Costa-Reis P, Nativ S, Isgro J, Rodrigues T, Yildirim-Toruner C, Starr A, Saiman L, Imundo L, Eichenfield A: Major infections in a cohort of 120 patients with juvenile-onset systemic lupus erythematosus. *Clin Immunol* 149:442–449, 2013.
- Cox CJ, Sharma M, Leckman JF, Zuccolo J, Zuccolo A, Kovoov A, Swedo SE, Cunningham MW: Brain human monoclonal autoantibody from Sydenham chorea targets dopaminergic neurons in transgenic mice and signals

- dopamine D2 receptor: Implications in human disease. *J Immunol* 191:5524–5541, 2013.
- Cox CJ, Zuccolo AJ, Edwards EV, Mascaro-Blanco A, Alvarez K, Stoner J, Chang K, Cunningham MW: Antineuronal antibodies in a heterogeneous group of youth and young adults with tics and obsessive-compulsive disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 25:76–85, 2015.
- Cutforth T, DeMille MM, Agalliu I, Agalliu D: CNS autoimmune disease after infections: Animal models, cellular mechanisms and genetic factors. *Future Neurol* 11:63–76, 2016.
- Da Silva JA, Jacobs JW, Kirwan JR, Boers M, Saag KG, Ines LB, de Koning EJ, Buttgerit F, Cutolo M, Capell H, Rau R, Bijlsma JW: Safety of low dose glucocorticoid treatment in rheumatoid arthritis: Published evidence and prospective trial data. *Ann Rheum Dis* 65:285–293, 2006.
- Dale RC, Gorman MP, Lim M: Autoimmune encephalitis in children: Clinical phenomenology, therapeutics, and emerging challenges. *Curr Opin Neurol* 30:1–11, 2017.
- Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Rosenfeld MR, Balice-Gordon R: Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol* 10:63–74, 2011.
- Dalsgaard S, Waltoft BL, Leckman JF, Mortensen PB: Maternal history of autoimmune disease and later development of Tourette syndrome in offspring. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 54:495–501, 2015.
- Demesh D, Virbalas JM, Bent JP: The role of tonsillectomy in the treatment of pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections (PANDAS). *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 141:272–275, 2015.
- Dileepan T, Smith ED, Knowland D, Hsu M, Platt M, Bittner-Eddy P, Cohen B, Southern P, Latimer E, Harley E, Agalliu D, Cleary PP: Group A Streptococcus intranasal infection promotes CNS infiltration by streptococcal-specific Th17 cells. *J Clin Invest* 126:303–317, 2016.
- Duzova A, Bakaloglu A: Central nervous system involvement in pediatric rheumatic diseases: Current concepts in treatment. *Curr Pharm Des* 14:1295–1301, 2008.
- 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.
- Fazekas F, Deisenhammer F, Strasser-Fuchs S, Nahler G, Mamoli B: Randomised placebo-controlled trial of monthly intravenous immunoglobulin therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis. Austrian Immunoglobulin in Multiple Sclerosis Study Group. *Lancet* 349:589–593, 1997.
- 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, 2015a.
- Frankovich J, Thienemann M, Rana S, Chang K: Five youth with pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome of differing etiologies. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 25:31–37, 2015b.
- Fusco FR, Pompa A, Bernardi G, Ottaviani F, Giampa C, Laurenti D, Morello M, Bernardini S, Nuccetelli M, Sabatini U, Paolucci S: A case of PANDAS treated with tetrabenazine and tonsillectomy. *J Child Neurol* 25:614–615, 2010.
- Garvey MA, Snider LA, Leitman SF, Werden R, Swedo SE: Treatment of Sydenham's chorea with intravenous immunoglobulin, plasma exchange, or prednisone. *J Child Neurol* 20:424–429, 2005.
- Gaughan T, Buckley A, Hommer R, Grant P, Williams K, Leckman JF, Swedo SE: Rapid eye movement sleep abnormalities in children with pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome (PANS). *J Clin Sleep Med* 12:1027–1032, 2016.
- Gerardi DM, Casadonte J, Patel P, Murphy TK: PANDAS and co-morbid Kleine-Levin syndrome. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 25:93–98, 2015.
- Giedd JN, Rapoport JL, Garvey MA, Perlmutter S, Swedo SE: MRI assessment of children with obsessive-compulsive disorder or tics associated with streptococcal infection. *Am J Psychiatry* 157:281–283, 2000.
- Giedd JN, Rapoport JL, Garvey MA, Perlmutter S, Swedo SE: MRI assessment of children with obsessive-compulsive disorder or tics associated with streptococcal infection. *Am J Psychiatry* 157:281–283, 2000.
- Giedd JN, Rapoport JL, Leonard HL, Richter D, Swedo SE: Case study: Acute basal ganglia enlargement and obsessive-compulsive symptoms in an adolescent boy. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 35:913–915, 1996.
- Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA, Mazure C, Delgado P, Heninger GR, Charney DS: The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale. II. Validity. *Arch Gen Psychiatry* 46:1012–1016, 1989.
- Graus F, Titulaer MJ, Balu R, Benseler S, Bien CG, Cellucci T, Cortese I, Dale RC, Gelfand JM, Geschwind M, Glaser CA, Honnorat J, Hoftberger R, Iizuka T, Irani SR, Lancaster E, Leypoldt F, Pruss H, Rae-Grant A, Reindl M, Rosenfeld MR, Rostasy K, Saiz A, Venkatesan A, Vincent A, Wandinger KP, Waters P, Dalmau J: A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol* 15:391–404, 2016.
- Guy W: ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology. Rockville (Maryland), U.S. Dept. of Health, Education, and Welfare, Public Health Service, Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration, National Institute of Mental Health, Psychopharmacology Research Branch, Division of Extramural Research Programs, 1976.
- Hachiya Y, Miyata R, Tanuma N, Hongou K, Tanaka K, Shimoda K, Kanda S, Hoshino A, Hanafusa Y, Kumada S, Kurihara E, Hayashi M: Autoimmune neurological disorders associated with group-A beta-hemolytic streptococcal infection. *Brain Dev* 35:670–674, 2013.
- Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, Wallace WD, Daikh DI, Fitzgerald JD, Karpouzas GA, Merrill JT, Wallace DJ, Yazdany J, Ramsey-Goldman R, Singh K, Khalighi M, Choi SI, Gogia M, Kafaja S, Kamgar M, Lau C, Martin WJ, Parikh S, Peng J, Rastogi A, Chen W, Grossman JM: American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 64:797–808, 2012.
- Hahn BH, Singh RR, Wong WK, Tsao BP, Bulpitt K, Ebling FM: Treatment with a consensus peptide based on amino acid sequences in autoantibodies prevents T cell activation by autoantigens and delays disease onset in murine lupus. *Arthritis Rheum* 44:432–441, 2001.
- Hashkes PJ, Laxer RM: Medical treatment of juvenile idiopathic arthritis. *JAMA* 294:1671–1684, 2005.
- Heubi C, Shott SR: PANDAS: Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections—An uncommon, but important indication for tonsillectomy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 67:837–840, 2003.
- Hirschtritt ME, Hammond CJ, Luckenbaugh D, Buhle J, Thurman AE, Casey BJ, Swedo SE: Executive and attention functioning among children in the PANDAS subgroup. *Child Neuropsychol* 15:179–194, 2009.

- Hoekstra PJ, Minderaa RB, Kallenberg CG: Lack of effect of intra- venous immunoglobulins on tics: A double-blind placebo- controlled study. *J Clin Psychiatry* 65:537–542, 2004.
- Hoffman KL, Hornig M, Yaddanapudi K, Jabado O, Lipkin WI: A murine model for neuropsychiatric disorders associated with group A beta-hemolytic streptococcal infection. *J Neurosci* 24:1780–1791, 2004.
- Hornig M: The role of microbes and autoimmunity in the pathogen- esis of neuropsychiatric illness. *Curr Opin Rheumatol* 25:488–795, 2013.
- Hornig M, Lipkin WI: Immune-mediated animal models of Tourette syndrome. *Neurosci Biobehav Rev* 37:1120–1138, 2013.
- Hughes RA, Swan AV, van Doorn PA: Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barre syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* CD002063, 2014.
- Husby G, van de Rijn I, Zabriskie JB, Abdin ZH, Williams RC, Jr: Antibodies reacting with cytoplasm of subthalamic and caudate nuclei neurons in chorea and acute rheumatic fever. *J Exp Med* 144:1094–1110, 1976.
- Iniguez MA, Punzon C, Fresno M: Induction of cyclooxygenase-2 on activated T lymphocytes: Regulation of T cell activation by cyclooxygenase-2 inhibitors. *J Immunol* 163:111–119, 1999.
- Jones JV, Robinson MF, Parcianny RK, Layfer LF, McLeod B: Ther- apeutic plasmapheresis in systemic lupus erythema- tosus. Effect on immune complexes and antibodies to DNA. *Arthritis Rheum* 24:1113–1120, 1981.
- Kirvan CA, Cox CJ, Swedo SE, Cunningham MW: Tubulin is a neuronal target of autoantibodies in Sydenham's chorea. *J Immunol* 178:7412–7421, 2007.
- Kirvan CA, Swedo SE, Heuser JS, Cunningham MW: Mimicry and autoantibody-mediated neuronal cell signal- ing in Sydenham cho- rea. *Nat Med* 9:914–920, 2003.
- Kirvan CA, Swedo SE, Kurahara D, Cunningham MW: Streptococcal mimicry and antibody-mediated cell signal- ing in the pathogenesis of Sydenham's chorea. *Autoim- munity* 39:21–29, 2006a.
- Kirvan CA, Swedo SE, Snider LA, Cunningham MW: Antibody- mediated neuronal cell signaling in behavior and movement dis- orders. *J Neuroimmunol* 179:173–179, 2006b.
- Koyacevic M, Grant P, Swedo SE: Use of intravenous immunoglob- ulin in the treatment of twelve youths with pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associat- ed with streptococcal infections. *J Child Adolesc Psychop- harmacol* 25:65–69, 2015.
- Kumar A, Williams MT, Chugani HT: Evaluation of basal ganglia and thalamic inflammation in children with pedi- atric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infection and Tourette syndrome: A positron emission tomographic (PET) study using ¹¹C-[R]-PK11195. *J Child Neurol* 30:749–756, 2015.
- Latimer ME, L'Etoile N, Seidlitz J, Swedo SE: Therapeu- tic plasma apheresis as a treatment for 35 severely ill children and adolescents with pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 25:70–75, 2015.
- Leach JP, Chadwick DW, Miles JB, Hart IK: Improvement in adult- onset Rasmussen's encephalitis with long-term immunomodulatory therapy. *Neurology* 52:738–742, 1999.
- Lewin AB, Storch EA, Mutch PJ, Murphy TK: Neurocognitive functioning in youth with pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcus. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 23:391–398, 2011.
- Lotan D, Benhar I, Alvarez K, Mascaro-Blanco A, Brimberg I, Frenkel D, Cunningham MW, Joel D: Behavioral and neural effects of intra-striatal infusion of anti-streptococ- cal antibodies in rats. *Brain Behav Immun* 38:249–262, 2014.
- Mackenzie IRA, Munoz DG: Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and Alzheimer type pathology in aging. *Neurology* 50:986–990, 1998.
- Magro-Checa C, Zirkzee EJ, Huizinga TW, Steup-Beekman GM: Management of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: Current approaches and future perspectives. *Drugs* 76:459–483, 2016.
- Mu"ller N, Ulmschneider M, Scheppach C, Schwarz MJ, Ackenheil M, Mo"ller HJ, Gruber R, Riedel M: COX-2 inhibition as a treatment approach in schizophrenia: Immunological considerations and clinical effects of celecoxib add-on therapy. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 254:14–22, 2004.
- Murphy BS, Sundaresan V, Cory TJ, Hayes D, Anstead MI, Feola DJ: Azithromycin alters macrophage phenotype. *J Antimicrob Chemother* 61:554–560, 2008.
- Murphy T, Brennan E, Johnco C, Parker-Athill E, Miladinovic B, Storch E, Lewin A: A double blind randomized placebo-controlled pilot study of azithromy- cin in youth with acute obsessive com- pulsive disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2017. [Epub ahead of print]; DOI: 10.1089/cap.2016.0190
- Murphy TK, Lewin AB, Parker-Athill EC, Storch EA, Mutch PJ: Tonsillectomies and adenoidectomies do not prevent the onset of pediatric autoimmune neuropsychiatric disorder associated with group A streptococcus. *Pediatr Infect Dis J* 32:834–838, 2013.
- Murphy TK, Patel PD, McGuire JF, Kennel A, Mutch PJ, Parker-Athill EC, Hanks CE, Lewin AB, Storch EA, Toufexis MD, Dadlani GH, Rodriguez CA: Characteriza- tion of the pediatric acute-onset neu- ropsychiatric syndrome phenotype. *J Child Adolesc Psycho- pharmacol* 25:14–25, 2015.
- Murphy TK, Storch EA, Turner A, Reid JM, Tan J, Lewin AB: Ma- ternal history of autoimmune disease in children presenting with tics and/or obsessive-compulsive disorder. *J Neuroimmunol* 229:243–247, 2010.
- Napolitani G, Acosta-Rodriguez E V, Lanzavecchia A, Sallusto F: Prostaglandin E2 enhances Th17 responses via modulation of IL-17 and IFN- γ production by memory CD4⁺ T cells. *Eur J Immunol* 39:1301–1312, 2009.
- Neuwelt CM: The role of plasmapheresis in the treatment of severe central nervous system neuropsychiatric systemic lupus erythema- tosus. *Ther Apher Dial* 7:173–182, 2003.
- Newburger JW, Takahashi M, Beiser AS, Burns JC, Bastian J, Chung KJ, Colan SD, Duffy CE, Fulton DR, Glode MP, Mason WH, Meissner HC, Rowley AH, Shulman ST, Reddy V, Sundel RP, Wiggins JW, Colton T, Melish ME, Rosen FS: A Single intrave- nous infusion of gamma globulin as compared with four infusions in the treatment of acute Kawasaki syndrome. *N Engl J Med* 324:1633–1639, 1991.
- Nicolson R, Swedo SE, Lenane M, Bedwell J, Wudarsky M, Gochman P, Hamburger SD, Rapoport JL: An open trial of plasma exchange in childhood-onset obsessive-compul- sive disorder without post- streptococcal exacerbations. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 39:1313–1315, 2000.
- Nosadini M, Mohammad SS, Ramanathan S, Brilot F, Dale RC: Im- mune therapy in autoimmune encephalitis: A systematic review. *Expert Rev Neurother* 15:1391–1419, 2015.
- Nosadini M, Mohammad SS, Suppiej A, Sartori S, Dale RC: In- travenous immunoglobulin in paediatric neurology: Safety, adher- ence to guidelines, and long-term outcome. *Dev Med Child Neurol* 58:1180–1192, 2016.
- Oregon D, Parker-Athill EC, Tan J, Murphy T: Psychotropic effects of antimicrobials and immune modulation by psychotropics: Im- plications for neuroimmune disorders. *Neuropsychiatry (London)* 2:331–343, 2012.
- Orange JS, Hossny EM, Weiler CR, Ballow M, Berger M, Buckley R, Chinen J, El-Gamal Y, Mazer BD, Nelson RP, Jr, Patel DD, Secord E, Sorensen RU, Wasserman RL, Cunningham- Rundles C: Use of intravenous

- immunoglobulin in human disease: A review of evidence by members of the Primary Immuno- deficiency Committee of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. *J Allergy Clin Immunol* 117:S525–S553, 2006.
- Pavone P, Rapisarda V, Serra A, Nicita F, Spalice A, Parano E, Rizzo R, Maiolino L, Di Mauro P, Vitaliti G, Coco A, Falsaperla A, Trifiletti RR, Cocuzza S: Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorder associated with group A streptococcal infection: The role of surgical treatment. *Int J Immunopathol Pharmacol* 27:371–378, 2014.
- Paz JA, Silva CAA, Marques-Dias MJ: Randomized double-blind study with prednisone in Sydenham's chorea. *Pediatr Neurol* 34:264–269, 2006.
- Perlmutter SJ, Leitman SF, Garvey MA, Hamburger S, Feldman E, Leonard HL, Swedo SE: Therapeutic plasma exchange and intra- venous immunoglobulin for obsessive-compulsive disorder and tic disorders in childhood. *Lancet* 354:1153–1158, 1999.
- Pierce LR, Jain N: Risks associated with the use of intravenous immunoglobulin. *Transfus Med Rev* 17:241–251, 2003.
- Pohl D, Benseler S: Systemic inflammatory and autoimmune disorders. *Handb Clin Neurol* 112:1243–1252, 2013.
- Rappold LC, Denk K, Enk AH, Hadaschik EN: Comparison of high- dose intravenous immunoglobulin (IVIg) in a 5% and a 10% solution does not reveal a significantly different spectrum of side-effects. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 30:e186–e188, 2015.
- Rostasy K, Wilken B, Baumann M, Muller-Deile K, Bieber I, Gartner J, Moller P, Angelini P, Hero B: High dose pulsatile dexamethasone therapy in children with opsoclonus myoclonus syndrome. *Neuro- pediatrics* 37:291–295, 2006.
- Ruperto N, Nikishina I, Pachanov ED, Shachbazian Y, Prieur AM, Mouy R, Joos R, Zulian F, Schwarz R, Artamonova V, Emminger W, Bandeira M, Buoncompagni A, Foeldvari I, Falcini F, Baildam E, Kone-Paut I, Alessio M, Gerloni V, Lenhardt A, Martini A, Hanft G, Sigmund R, Simianer S: A randomized, double-blind clinical trial of two doses of meloxicam compared with naproxen in children with juvenile idiopathic arthritis: Short- and long-term efficacy and safety results. *Arthritis Rheum* 52:563–572, 2005.
- Sayyah M, Boostani H, Pakseresht S, Malayeri A: A preliminary randomized double-blind clinical trial on the efficacy of celecoxib as an adjunct in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res* 189:403–406, 2011.
- Shaffer D, Gould MS, Brasic J, Ambrosini P, Fisher P, Bird H, Aluwahlia S: A children's global assessment scale (CGAS). *Arch Gen Psychiatry* 40:1228–1231, 1983.
- Shalhafan M, Mohammadinejad P, Shariat SV, Alavi K, Zeinoddini A, Salehi M, Askari N, Akhondzadeh S: Celecoxib as an adjuvant to fluvoxamine in moderate to severe obsessive-compulsive disorder: A double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Pharmacopsychiatry* 48:136–140, 2015.
- Sharma S, Jaffe A, Dixon G: Immunomodulatory effects of macrolide antibiotics in respiratory disease: Therapeutic implications for asthma and cystic fibrosis. *Paediatr Drugs* 9:107–118, 2007.
- Singer HS, Mascaro-Blanco A, Alvarez K, Morris-Berry C, Kawikova I, Ben-Pazi H, Thompson CB, Ali SF, Kaplan EL, Cunningham MW: Neuronal antibody biomarkers for Sydenham's chorea identify a new group of children with chronic recurrent episodic acute exacerbations of tic and obsessive compulsive symptoms following a streptococcal infection. *PLoS One* 10:e0120499, 2015.
- Slattery MJ, Dubbert BK, Allen AJ, Leonard HL, Swedo SE, Gourley MF: Prevalence of obsessive-compulsive disorder in patients with systemic lupus erythematosus. *J Clin Psychiatry* 65:301–306, 2004.
- Sobel RE, Lovell DJ, Brunner HI, Weiss JE, Morris PW, Gottlieb BS, Chalome EC, Jung LK, Onel KB, Petiniot L, Goldsmith DP, Nanda K, Shishov M, Abramsky S, Young JP, Giannini EH: Safety of celecoxib and nonselective nonsteroidal anti-inflammatory drugs in juvenile idiopathic arthritis: Results of the phase 4 registry. *Pediatr Rheumatol Online J* 12:29, 2014.
- Spartz E, Freeman GM, Brown KD, Farhadian B, Thiennemann M, Frankovich J: Course of neuropsychiatric symptoms after introduction or removal of non-steroidal anti-inflammatory drugs: A pediatric observational study. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2017. [Epub ahead of print]; DOI: 10.1089/cap.2016.0179
- Swedo SE, Leckman JF, Rose NR: Modifying the PANDAS criteria to describe PANS (pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome). *Pediatr Ther* 2:1–8, 2012.
- 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.
- Szczepiorkowski ZM, Bandarenko N, Kim HC, Linenberger ML, Marques MB, Sarode R, Schwartz J, Shaz BH, Weinstein R, Wirk A, Winters JL: Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice: Evidence-based approach from the Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis. *J Clin Apheresis* 22:106–175, 2007.
- Thienemann M, Murphy T, Williams K, Leckman J, Shaw R, Geller D, Kapphahn C, Frankovich J, Elia J, Chang K, Hommer R, Swedo S: Clinical management of pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome (PANS): Part I—Psychiatric and behavioral interventions. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2017. [Epub ahead of print]; DOI: 10.1089/cap.2016.0145
- Thornby KA, Henneman A, Brown DA: Evidence-based strategies to reduce intravenous immunoglobulin-induced headaches. *Ann Pharmacother* 49:715–726, 2015.
- Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, Armangué T, Glaser C, Iizuka T, Honig LS, Benseler SM, Kawachi I, Martinez-Hernandez E, Aguilar E, Gresa-Arribas N, Ryan-Florence A, Torrents A, Saiz A, Rosenfeld MR, Balice-Gordon R, Graus F, Dalmau J: Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: An observational cohort study. *Lancet Neurol* 12:157–165, 2013.
- 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.
- Van Mater H: Pediatric inflammatory brain diseases: A diagnostic approach. *Curr Opin Rheumatol* 26:553–561, 2014.
- Vernino S, Geschwind M, Boeve B: Autoimmune encephalopathies. *Neurologist* 13:140–147, 2007.

- Wallace CA, Giannini EH, Spalding SJ, Hashkes PJ, O'Neil KM, Zeff AS, Szer IS, Ringold S, Brunner HI, Schanberg LE, Sundel RP, Milojevic DS, Punaro MG, Chira P, Gottlieb BS, Higgins GC, Ilowite NT, Kimura Y, Johnson A, Huang B, Lovell DJ: Clinically inactive disease in a cohort of children with new-onset polyarticular juvenile idiopathic arthritis treated with early aggressive therapy: Time to achievement, total duration, and predictors. *J Rheumatol* 41:1163–1170, 2014.
- Weinstein R: Therapeutic apheresis in neurological disorders: A survey of the evidence in support of current category I and II indications for therapeutic plasma exchange. *J Clin Apheresis* 23:196–201, 2008.
- Williams KA, Swedo SE: Post-infectious autoimmune disorders: Sydenham's chorea, PANDAS and beyond. *Brain Res* 1617:144–154, 2015.
- Williams KA, Swedo SE, Farmer CA, Grantz H, Grant PJ, D'Souza P, Hommer R, Katsoyich L, King RA, Leckman JF: Randomized, controlled trial of intravenous immunoglobulin for pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 55:860–867, 2016.
- Wong PH, White KM: Impact of immunoglobulin therapy in pediatric disease: A review of immune mechanisms. *Clin Rev Allergy Immunol* 51:303–314, 2016.
- Yaddanapudi K, Hornig M, Serge R, De Miranda J, Baghban A, Villar G, Lipkin WI: Passive transfer of streptococcus-induced antibodies reproduces behavioral disturbances in a mouse model of pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infection. *Mol Psychiatry* 15:712–726, 2010.
- Zandman-Goddard G, Krauthammer A, Levy Y, Langevitz P, Shoenfeld Y: Long-term therapy with intravenous immunoglobulin is beneficial in patients with autoimmune diseases. *Clin Rev Allergy Immunol* 42:247–255, 2012.

Dirigir la correspondencia a:

*Jennifer Frankovich, MD, MS División de Pediatría
Departamento de Reumatología Pediátrica
Facultad de Medicina de la Universidad de Stanford
700 Welch Road
Suite 301, MC: 5896
Palo Alto, CA 94304*

Correo electrónico: jfranko@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.



Apéndice

CUADRO A1. USO DE FÁRMACOS ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS EN EL SÍNDROME NEUROPSIQUIÁTRICO DE APARICIÓN AGUADA EN NIÑOS

Indicación: Usar en pacientes con deterioro leve.

Administración: Tomar con alimentos, leche o antiácidos para disminuir los efectos adversos gastrointestinales.

Precauciones: Usar protector solar junto con los AINE. Mantener una buena hidratación. Suspender si el paciente restringe los líquidos o tiene riesgo de deshidratación por otras razones (deportes intensos en climas cálidos). No tomar simultáneamente con etanol u otros medicamentos tóxicos para el hígado. Usar con precaución si el paciente está tomando corticosteroides. No usar mientras el paciente esté tomando corticosteroides en dosis altas. Considerar la interrupción temporal si el paciente desarrolla gastroenteritis viral. No usar si el paciente tiene disfunción de la deglución de moderada a grave debido al riesgo de erosión esofágica si el AINE no se traga correctamente.

Efectos adversos: SNC (somnolencia, mareos y visión borrosa); GI (náuseas, gastritis, erosión esofágica, enfermedad por reflujo gastrointestinal, estreñimiento, diarrea, disminución del apetito y sangrado rectal; enzimas hepáticas elevadas); piel (reacciones fotofóbicas, incluyendo pseudoporfiria, erupción cutánea y sensibilidad al sol); síntomas psiquiátricos (ansiedad, depresión, fatiga y nerviosismo); hematológicos (epistaxis, hematuria, hematoma y hemorragia rectal); y cardiovasculares (hipertensión).

Monitorización: Pruebas periódicas sin AINE cada 6 semanas. Si un paciente presenta un deterioro repetido al suspender el AINE, se puede reiniciar y continuar a largo plazo con pruebas continuas sin AINE (cada 1,5-6 meses) o realizar una prueba con corticosteroides para abortar el brote de PANS. Análisis de laboratorio cada 3-6 meses si el paciente toma AINE de forma continua: enzimas hepáticas, BUN, creatinina, hemograma con diferencial y UA.

Mecanismo: inhibe la síntesis de prostaglandinas al disminuir la actividad de la ciclooxigenasa, lo que da lugar a una disminución de la formación de precursores de las prostaglandinas. Los AINE tienen propiedades antipiréticas, analgésicas y antiinflamatorias. Los AINE también pueden tener efectos inmunomoduladores al disminuir las siguientes respuestas inmunitarias: la proliferación de células T y la producción de citocinas proinflamatorias (Iniguez et al., 1999), la respuesta Th17 (Napolitani et al., 2009) y la activación microglial (Mackenzie y Muñoz, 1998). También pueden disminuir la permeabilidad de la barrera hematoencefálica (Candelario-Jalil et al. 2007).

	Dosis	Preparación	Consideración
(1)Ibuprofeno	10 mg/kg cada 6-8 horas (máximo 600 mg/dosis)	Comprimidos, masticables, cápsulas o líquido	Requiere dosis frecuentes para mantener una acción antiinflamatoria continua. Disponible sin receta médica. Las preparaciones líquidas y masticables tienen mejor sabor que el naproxeno.
(2)Naproxeno	10 mg/kg cada 12 horas (máximo 500 mg/dosis)	Comprimidos; se pueden mezclar para formar una suspensión.	El naproxeno es un AINE potente de acción prolongada que solo requiere dos dosis diarias. Generalmente bien tolerado por los niños. La formulación líquida está disponible con receta médica (250 mg/5 ml), pero el sabor suele ser intolerable.
(3)Sulindaco	2-4 mg/kg al día cada 12 horas; máximo 6 mg/kg al día; no exceder los 400 mg al día	Cápsulas; se pueden mezclar para formar una suspensión.	El sulindaco tiene la misma potencia que el naproxeno y también es de acción prolongada. Puede tener menos efectos secundarios gastrointestinales.
(4)Celecoxib	10-25 kg: 50 mg dos veces al día >25 kg: 100 mg dos veces al día		Menos efectos secundarios gastrointestinales. Menos potente que el naproxeno y el sulindaco, pero útil si el paciente presenta síntomas de gastritis con otros AINE.

BUN, blood urea nitrogen; CBC, complete blood count; CNS, central nervous system; GI, gastrointestinal; NSAIDs, nonsteroidal anti-inflammatory drugs; OTC, over-the-counter; PANS, pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome; UA, urine analysis.

CUADRO A2. USO DE CORTICOSTEROIDES EN EL SÍNDROME NEUROPSIQUIÁTRICO DE APARICIÓN AGUDA EN NIÑOS

Indicación: Se utiliza para detener los brotes de PANS. Si se utiliza en las primeras fases de la enfermedad, puede impedir o acortar la duración de los brotes y, en teoría, minimizar la inflamación y el daño vascular y tisular (Brown et al. 2017a). El uso de corticosteroides en fases avanzadas del brote tiene menos probabilidades de producir respuestas drásticas y requerirá dosis más altas o tratamientos más prolongados. Si el paciente tiene una enfermedad prolongada sin tratar, un curso crónico-estático o crónico-progresivo, será necesario un tratamiento más prolongado con corticosteroides (dosis oral alta + reducción gradual o pulsos semanales/mensuales + inmunoterapia complementaria). Se necesitan técnicas de imagen cerebral más sofisticadas para ayudar a los médicos a determinar de forma definitiva la presencia de neuroinflamación; pero, en ausencia de esta tecnología, los ensayos con corticosteroides pueden orientar al médico a la hora de determinar si la inflamación está desempeñando un papel en un trastorno cerebral. Si los síntomas del niño mejoran en las semanas posteriores a un ensayo adecuado con corticosteroides (dosis basada en la trayectoria y la gravedad de la enfermedad, cuadro 3), esto sugiere que la inflamación puede estar provocando los síntomas psiquiátricos.

Administración: Tomar con alimentos, leche o antiácidos para disminuir los efectos adversos gastrointestinales. Asegurar unos niveles adecuados de vitamina D y un consumo adecuado de calcio. Considerar la posibilidad de administrar suplementos de calcio y vitamina D.

Precauciones: Los corticosteroides deben utilizarse con precaución y solo en entornos en los que los cuidadores puedan controlar el posible agravamiento de los síntomas psiquiátricos. La retirada rápida de los esteroides puede provocar pseudo tumor cerebral y otros síndromes de cefalea. La hipertensión inducida por corticosteroides puede provocar cefaleas. La combinación de AINE y corticosteroides puede provocar gastritis.

(Continúa)

CUADRO A2. (CONTINUACIÓN)

Efectos secundarios psiquiátricos/conductuales: Mientras los corticosteroides están en el organismo, pueden producirse un aumento temporal de los síntomas obsesivo-compulsivos, tics, irritabilidad, rabia, psicosis, inestabilidad emocional, estado de ánimo depresivo o fluctuante, regresión conductual, insomnio, impulsividad potencialmente mortal y arrebatos conductuales. Los síntomas se resuelven rápidamente en los días posteriores a un tratamiento breve (es decir, 5 días de prednisona oral en dosis altas), pero tardan más en desaparecer cuando se administra un tratamiento prolongado (es decir, prednisona en dosis altas + reducción gradual) o cuando se utilizan corticosteroides en dosis altas (es decir, pulsos de dexametasona oral o pulsos de metilprednisolona intravenosa, que se describen a continuación).

Efectos secundarios físicos que se producen con tratamientos prolongados, dosis intensivas frecuentes de prednisona oral o corticosteroides en dosis altas: Los efectos temporales pueden incluir visión borrosa, aumento de peso, aspecto cushingoide, alteración del metabolismo de la glucosa, dislipidemia e hipertensión. Los efectos temporales desaparecen en las semanas o meses posteriores a la interrupción de los corticosteroides. El tiempo de resolución de estos efectos secundarios temporales es proporcional a la duración del tratamiento con corticosteroides y a la intensidad de la dosis (es decir, cuanto más saturado esté el organismo, más tiempo tardará en normalizarse). Los efectos permanentes pueden incluir cataratas, glaucoma, infartos óseos, osteopenia, diabetes tipo 2, hipertensión y estrías. Las infusiones intravenosas de metilprednisolona pueden causar hipertensión o hipotensión, taquicardia o bradicardia, visión borrosa, enrojecimiento, sudoración y sabor metálico en la boca. Se cree que los pulsos semanal o mensual de corticosteroides (véase más adelante) tienen menos efectos secundarios físicos en comparación con los tratamientos prolongados con prednisona oral.

Monitorización: Usar protector solar junto con los AINE. Si se utilizan tratamientos prolongados, pulsos frecuentes o dosis altas de corticosteroides, se debe considerar lo siguiente: exámenes oftalmológicos periódicos para evaluar la presencia de cataratas y glaucoma, imágenes de las extremidades dolorosas para evaluar la necrosis avascular de los huesos y/o derivación a ortopedia, evaluación/precauciones para la osteopenia, HbA1C, control rutinario de la presión arterial y evaluación periódica de la dislipidemia.

Mecanismos: Potentes efectos antiinflamatorios e inmunosupresores a través de múltiples mecanismos, entre los que se incluyen la regulación a la baja de la expresión de genes de citocinas en los leucocitos y la regulación a la baja de la expresión de genes de moléculas de adhesión leucocitaria en las células endoteliales (inhibiendo así la migración leucocitaria dependiente de la adhesión desde el espacio vascular a los tejidos extravasculares).

	Propósito	Dosis
Dosis baja en ráfagas Prednisona oral en ráfagas	De acción rápida y eficaz si se utiliza al inicio de un brote y si el paciente tiene un buen funcionamiento basal. La estrategia es la misma que en el asma.	1-2 mg/kg/día de prednisona o prednisolona (administrada una vez al día o dividida en dos tomas diarias, con un máximo de 60-120 mg al día) durante 5 días.
Curso prolongado Prednisona oral en ráfagas + reducción gradual	Puede mejorar el funcionamiento basal en pacientes con síntomas crónicos estáticos.	1-2 mg/kg/día de prednisona o prednisolona (administrada una vez al día o dividida en dos tomas diarias, con un máximo de 60-120 mg al día) durante 5-10 días; a continuación, reducir gradualmente durante 4-8 semanas. Las enfermedades de larga duración requieren reducciones más prolongadas.
Dosis intermedia en pulsos Dexametasona oral en pulso	La reducción gradual ayuda a minimizar el riesgo de recrudecimiento de los síntomas tras completar el tratamiento intensivo y/o da tiempo para que otros agentes ahorradores de esteroides surtan efecto. Esta estrategia se considera más agresiva que la pulsación oral de prednisona, pero menos agresiva que el pulso intravenoso de metilprednisolona.	Estrategia de reducción gradual: disminuir la dosis actual entre un 10 % y un 25 % cada 3-7 días, de modo que las dosis de reducción más importantes se produzcan al principio de la reducción gradual y la fase final de la misma sea prolongada. Véase a continuación un ejemplo específico de reducción gradual. ^b 20 mg/m ² /días divididos en dos tomas diarias durante 3 días. Si el paciente responde, pero luego recae (especialmente si la enfermedad es de larga duración), será necesario repetir el tratamiento mensualmente como terapia complementaria (Cuadro 4). ^c
Dosis alta en pulsos Intravenosa metilprednisolona en pulsos	La pulsación intermitente puede tener menos efectos secundarios físicos que los tratamientos prolongados con prednisona oral. De acción rápida en casos moderados a graves para lograr un efecto antiinflamatorio inmediato y profundo y minimizar la toxicidad relacionada con el tratamiento continuo a largo plazo en dosis diarias moderadas a altas. Los pulsos intermitentes para tratar brotes moderados a graves pueden abortar rápidamente los síntomas psiquiátricos.	La dosis máxima oscila entre 9 y 16 mg/día para el tratamiento del asma y 30 mg/día para el tratamiento de la EM. Para el tratamiento de una exacerbación aguda de la EM, 30 mg/día durante 1 semana, seguidos de 4-12 mg/día durante 1 mes. 15-30 mg/kg/dosis (máximo 1000 mg/dosis \$24 horas). 30 mg/kg/dosis es la dosis preferida para el tratamiento de la mayoría de las enfermedades inflamatorias cerebrales. Para el PANS grave y de larga duración, se utilizan 3-5 pulsos diarios durante el tratamiento de inducción o una dosis semanal durante 6 semanas para comprobar si la enfermedad responde al tratamiento inmunitario. Si no hay respuesta a este enfoque agresivo o la respuesta no es sostenida, se interrumpe la terapia inmunomoduladora. Para otras enfermedades inflamatorias cerebrales, se utilizan 3 pulsos diarios durante el tratamiento de inducción y, a continuación, se administra un pulso una vez al mes con terapia complementaria (normalmente ciclofosfamida o MMF).

^aSi se desea una formulación líquida, utilice prednisolona, ya que tiene mejor sabor y es más fácil de conseguir en comparación con la prednisona.

^bPor ejemplo: 30 mg dos veces al día durante 5-10 días; a continuación, reducir la dosis cada 3-7 días según lo siguiente: 30 mg por la mañana/20 mg por la tarde; 30 mg por la mañana/10 mg por la tarde; 30 mg solo por la mañana; 25 mg solo por la mañana; 20 mg por la mañana; 17,5 mg por la mañana; 15 mg por la mañana; 12,5 mg por la mañana; 10 mg por la mañana; 7,5 mg por la mañana; luego 5 mg por la mañana. Muchos pacientes comienzan a presentar recrudesencia después de reducir la dosis a menos de 15 mg, por lo que puede ser necesario suspender la reducción gradual hasta que se inicie otro agente (por ejemplo, IGIV).

^cEste enfoque se derivó de un protocolo utilizado para tratar el síndrome de opsiclono-mioclono, que es una enfermedad autoinmune del SNC presunta en niños. (Rostasy et al. 2006).

SNC: sistema nervioso central; GI: gastrointestinal; HbA1C: hemoglobina A1C; IV: intravenoso; IGIV: inmunoglobulina intravenosa; MMF: micofenolato mofetil; EM: esclerosis múltiple; AINE: antiinflamatorios no esteroideos; PANS: síndrome neuropsiquiátrico de inicio agudo pediátrico.

CUADRO A3. USO DE AGENTES AHORRADORES DE CORTICOSTEROIDES EN EL SÍNDROME NEUROPSIQUIÁTRICO DE APARICIÓN AGUDA DE NIÑOS

	<i>Descripción/beneficio</i>	<i>Efectos adversos</i>	<i>Dosificación</i>
IGIV	La IGIV se obtiene a partir de plasma combinado de donantes humanos y se procesa mediante rigurosos pasos de purificación. Varias funciones inmunomoduladoras potenciales, incluidos efectos sobre la actividad del receptor Fc (saturación del FcR) y la actividad F(ab)2 (anticuerpos anti-idiotípicos) y otros mecanismos. Beneficio: tiene un amplio impacto en la función inmunitaria y las respuestas autoinmunitarias y puede ayudar a moderar las respuestas autoinmunitarias. Precaución: los autores informan de casos raros de empeoramiento de los síntomas del PANS tras la administración de IGIV cuando esta se administra entorno al momento de una nueva enfermedad viral.	Los efectos secundarios comunes relacionados con la infusión incluyen náuseas, mialgia, fiebre, escalofríos, rigidez, malestar en el pecho e hipotensión (a menudo relacionada con la dosis o debido a una administración rápida). Los dolores de cabeza postinfusión (HA) son frecuentes, incluida la meningitis aséptica. Una hidratación agresiva antes, después y a mitad de la infusión de IGIV puede ayudar a minimizar los HA. El uso de AINE o corticosteroides de venta libre durante y después de la IGIV también puede ayudar a prevenir o controlar los HA. Se puede observar fiebre transitoria durante las primeras 24 horas. En raras ocasiones, puede producirse hemólisis sintomática, que se manifiesta hasta una semana después de la infusión. Puede producirse anafilaxia, especialmente en pacientes con deficiencia de IgA (si hay deficiencia de IgA, utilice una formulación que no contenga IgA). Otros efectos secundarios poco frecuentes incluyen insuficiencia renal, trombosis (incluida la trombosis venosa sinusal), reacciones dermatológicas, reacciones hemolíticas, neutropenia, lesión pulmonar relacionada con la transfusión y convulsiones.	Inducción: 1,5-2 g/kg, dosis máxima 70 g/dosis. Si el paciente presenta una mejoría clara y luego recaer, las dosis siguientes deben administrarse a 1 g/kg. Los miembros del Consorcio PANS han administrado la segunda y tercera dosis a intervalos de 4-6 semanas. Algunos pacientes son tratados con protocolos reumatológicos que utilizan 2 g/kg al mes (dosis máxima 70 g/dosis). Si el paciente se vuelve dependiente de la IGIV para mantener un buen nivel basal, se debe considerar la posibilidad de añadir o sustituir por rituximab o MMF.
TPE	Elimina los autoanticuerpos que desencadenan respuestas inmunitarias que provocan inflamación cerebral. La TPE es un proceso de separación de los componentes sanguíneos mediante centrifugación y una membrana semipermeable. Esto permite eliminar los componentes sanguíneos que favorecen la enfermedad, mientras que los componentes restantes se devuelven al paciente. Las proteínas plasmáticas, incluidos los anticuerpos que favorecen la enfermedad, pueden eliminarse de la sangre del paciente. Ventaja: elimina rápidamente los anticuerpos del plasma y elimina rápidamente las respuestas inmunitarias autorreactivas causadas por los anticuerpos.	El TPE a menudo requiere ingreso en cuidados intensivos, lo que puede ser traumático desde el punto de vista psiquiátrico para algunos niños. Relacionados con el acceso intravenoso: dolor, sangrado, infección y trombosis. Riesgos de sedación. Riesgos de desplazamiento de líquidos. Complicaciones relacionadas con la anticoagulación con citrato/quelación del calcio, y sustituido por albúmina. Riesgos de exposición a productos sanguíneos. Se han notificado síncope, pseudoconvulsiones y amplificación del dolor inmediatamente después de la TPE. La TPE puede causar hipogammaglobulinemia	Intercambios terapéuticos de 1 volumen cada dos días durante 10-12 días (5-6 ciclos) (Perlmutter et al. 1999). 1,5 volumen de intercambios terapéuticos durante 3-5 días (3-4 sesiones) (Latimer et al. 2015). Tan pronto como se interrumpa el TPE, se seguirán produciendo autoanticuerpos (si existe una enfermedad autoinmune), por lo que se recomienda un tratamiento complementario. En el PANS desencadenado por una infección, el TPE por sí solo puede ser eficaz si se elimina el agente infeccioso.

(Continúa)

CUADRO A593. (CONTINUACIÓN)

	Descripción/beneficio	Efectos adversos	Dosificación
Rituximab	Aprobado por la FDA para su uso en poliangitis microscópica, granulomatosis con poliangitis (antes conocida como enfermedad de Wegener) y artritis reumatoide. Se utiliza con frecuencia en la púrpura trombocitopénica idiopática, la nefritis lúpica y la encefalitis autoinmune. Anticuerpo quimérico dirigido contra el CD20, una proteína de superficie que se encuentra en los linfocitos B y que provoca una rápida disminución de estos. Ventaja: la disminución de los linfocitos B se produce con frecuencia entre 24 y 48 horas después de la infusión y puede mantenerse durante 3 meses o más de 1 año. En casos crónicos estáticos o refractarios, es posible que los beneficios no se observen hasta pasados 6 meses.	Los pacientes con PANS pueden presentar una intensificación de los síntomas psiquiátricos y dolorosos tras la primera ronda (que dura entre 1 y 5 meses), pero la segunda ronda, a los 6 meses, suele tolerarse mejor. Las reacciones a la infusión son frecuentes, especialmente con la primera dosis, pero pueden mitigarse reduciendo la velocidad de infusión y administrando premedicación con corticosteroides, paracetamol y difenhidramina. Se han notificado infecciones graves, pero son poco frecuentes. Las infecciones notificadas tras el tratamiento con rituximab incluyen retinitis/colitis relacionada con el CMV, mielitis progresiva con leucoencefalopatía (virus JC), neumonía y empiema.	La mayoría de las enfermedades autoinmunes se tratan con el protocolo utilizado en la artritis reumatoide de 750 mg/m² (dosis máxima 1000 mg) · 2 dosis separadas por 2 semanas. Aunque el efecto puede durar hasta un año, muchos pacientes recaen a los 6 meses, por lo que la mayoría de los protocolos destinados a tratar enfermedades autoinmunes crónicas requieren una nueva dosis a intervalos de 6 meses.
MMF	Inhibidor de la inosina monofosfato deshidrogenasa, una enzima limitante de la velocidad de síntesis de novo de nucleótidos de guanosina. Varias funciones inmunomoduladoras potenciales, entre ellas la inhibición de la proliferación de linfocitos, la supresión de la glicosilación y la expresión de algunas moléculas de adhesión, y la supresión del óxido nítrico. Beneficios: Disminución de la proliferación de linfocitos B y T. Disminución de la respuesta de anticuerpos. Inducción de la apoptosis de los linfocitos T activados. Disminución del reclutamiento de linfocitos y monocitos en los focos inflamatorios. Supresión del daño tisular.	Los pacientes con Pans pueden presentar alteraciones sensoriales tras la introducción, que suelen tolerarse mejor cuando el paciente está en remisión con corticosteroides de inducción. Los efectos secundarios frecuentes incluyen citopenia, mareos, náuseas, diarrea y dolor abdominal. Los efectos secundarios raros incluyen reacciones dermatológicas, reacciones hemolíticas y pruebas de función renal o hepática anormales. Aumento del riesgo de infecciones y sepsis. Las infecciones notificadas tras el tratamiento con MMF incluyen: CMV, herpes zóster, virus BK, hepatitis B y hepatitis C. Se han notificado neoplasias malignas, pero son poco frecuentes.	MMF: 600 mg/m²/dosis dos veces al día (dosis máxima 1500 mg/dosis) Para los pacientes que no toleran el MMF, se puede utilizar ácido micofenólico (MPA), pero con un régimen de dosificación diferente.

^aLos dolores de cabeza relacionados con la IGIV suelen responder bien a los esteroides (1-2 mg/kg de prednisona equivalente, dosis máxima de 60-120 mg/día) cuando se administran junto con las infusiones o entre 2 y 5 días después de estas. En pacientes que no toleran los corticosteroides, se pueden utilizar AINE (ketorolaco o ibuprofeno intravenosos durante todo el día). La premedicación con difenhidramina (u otros antihistamínicos) y paracetamol también puede mejorar la tolerancia. Las náuseas pueden tratarse con ondansetrón, que puede ser necesario durante todo el día durante y después de la infusión. Algunos pacientes pueden necesitar opiáceos para controlar los dolores de cabeza intensos.

CMV, citomegalovirus; IgA, inmunoglobulina A; IV, intravenoso; IGIV, inmunoglobulina intravenosa; JC, John Cunningham; MMF, micofenolato mofetilo; OTC, de venta libre; PANS, síndrome neuropsiquiátrico de inicio agudo pediátrico; TPE, recambio plasmático terapéutico.