



FACULTADE DE MEDICINA
E ODONTOLOXÍA

Trabajo de
fin de grado

Características clínicas y opciones de tratamiento de PANDAS en población pediátrica: una revisión sistemática.

Características clínicas e opcións de tratamento de PANDAS en poboación pediátrica: unha revisión sistemática.

Clinical characteristics and treatment options of PANDAS in pediatric population: a systematic review.

Autora: Dopazo Alonso, Paula

Tutor: Arrojo Romero, Manuel

Cotutor: Fernández Monterroso, Álvaro

Departamento: Psiquiatría, Radiología, Salud Pública, Enfermería y Medicina

(Julio 2023)

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, quiero agradecer al Dr. Arrojo que me haya propuesto este tema tras comentarle mis intereses, así como su ayuda y colaboración para realizar este trabajo. También al Dr. Monterroso por haber ejercido como cotutor. A ambos les agradezco su amabilidad y disposición para ayudarme a avanzar.

Gracias a mi familia, sobre todo a mis padres y a mi hermano, quienes han puesto todo su empeño en ayudarme e impulsarme a conseguir todos mis objetivos. También a mi abuela, sé que estaría orgullosa de mí si me hubiese visto llegar hasta el final.

Gracias a mis amigas, con mención especial a Paula y Anna, que siempre están a mi lado para darme ánimos cuando más los necesito, así como a mi pareja, Fabián, por ser un apoyo incondicional y brindarme el soporte emocional que he necesitado durante estos años.

ÍNDICE

ABREVIATURAS Y SIGLAS	2
RESUMEN.....	3
RESUMO	4
ABSTRACT	5
1. INTRODUCCIÓN	6
1.1. DEFINICIÓN DE PANS Y PANDAS.....	6
1.2. PREVALENCIA.....	7
1.3. FISIOPATOLOGÍA.....	8
1.3.1. Ganglios basales	8
1.3.2. Genes y poda sináptica.....	8
1.4. CLÍNICA	11
1.4.1. Trastorno obsesivo-compulsivo.....	11
1.4.2. Tics.....	12
1.4.3. Otra sintomatología.....	13
1.5. DIAGNÓSTICO	13
1.5.1. Diagnóstico diferencial	15
1.6. TRATAMIENTO	17
2. OBJETIVOS	18
3. MATERIALES Y MÉTODOS	19
3.1. FUENTES DE INFORMACIÓN	19
3.1.1. Estrategia de búsqueda bibliográfica	19
3.2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN	19
3.3. SELECCIÓN DE ESTUDIOS.....	19
3.4. EXTRACCIÓN DE DATOS.....	20
4. RESULTADOS.....	24
4.1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	24
4.2. TRATAMIENTOS	28
4.2.1. Corticoides.....	31
4.2.2. AINEs.....	32
4.2.3. Antibióticos.....	32
4.2.4. Ig IV	33
4.2.5. Plasmaféresis.....	34

4.2.6. Psicoterapia y psicofármacos	35
4.2.7. Tratamiento quirúrgico.....	36
5. DISCUSIÓN	38
6. CONCLUSIONES.....	40
7. BIBLIOGRAFÍA	41

ABREVIATURAS Y SIGLAS

AINEs: antiinflamatorios no esteroideos.

ASLO: Antiestreptolisina O.

ATM: articulación temporomandibular.

CIE-11: Clasificación Internacional de Enfermedades 11^a versión.

CS: Corea de Sydenham.

DMS-V: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edition (Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, 5^a edición).

EEG: electroencefalograma. / **ECG:** electrocardiograma.

F: femenino. / **M:** masculino.

Hdc: L-histidina descarboxilasa.

Ig: inmunoglobulina.

IGF-1: insulin-like growth factor 1.

IV: intravenoso.

kDa: kilodalton.

NIMH: National Institute of Mental Health.

OMA: otitis media aguda. / **OME:** otitis media con efusión.

ORL: otorrinolaringológicos.

PANDAS: Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorder Associated with Streptococcal Infection.

PANS: Pediatric Acute-onset Neuropsychiatric Syndrome.

PET: Tomografía por Emisión de Positrones.

PRISMA: Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses.

SBHGA: estreptococo β -hemolítico del grupo A.

ST: Síndrome de la Tourette.

TCA: Trastorno de la Conducta Alimentaria.

TDAH: Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad.

TOC: Trastorno Obsesivo Compulsivo.

TSPO: Translocator Protein.

RESUMEN

Introducción: PANDAS es un grupo de trastornos neuropsiquiátricos autoinmunes asociados a infecciones estreptocócicas, cuyos síntomas principales son obsesiones, compulsiones y tics. Se inicia de forma brusca en niños y presenta un curso fluctuante. Aunque no está completamente demostrado, diversas investigaciones científicas apuntan en la dirección de que existe una cierta predisposición genética tras sufrir infecciones por *Estreptococo* β -hemolítico del grupo A. En estos pacientes se desencadena una respuesta inmunitaria anormal con la producción de autoanticuerpos que atacan algunos componentes cerebrales, lo que causa los síntomas ya mencionados. En cuanto al tratamiento, no existe, a día de hoy, un protocolo establecido para el manejo de este cuadro.

Objetivos: describir las características clínicas de los pacientes con PANDAS y profundizar en la respuesta a los distintos tratamientos empleados hasta el momento.

Materiales y métodos: Se realiza una búsqueda sistemática en PubMed con los términos: “Trastorno neuropsiquiátrico autoinmune pediátrico asociado a infección estreptocócica”, “síntoma” y “tratamiento”. Tras aplicar filtros se obtienen 41 estudios potencialmente válidos. Después del cribado de inclusión y exclusión, quedan 18, a los que se le suman 3 obtenidos de la revisión realizada para redactar la introducción. Se utiliza la declaración PRISMA.

Resultados: Finalmente son 21 los artículos incluidos en esta revisión. La clínica es muy amplia con algunos síntomas comunes en casi todos los pacientes. La mayoría de los tratamientos han demostrado ser beneficiosos, aunque no de forma uniforme para todos los enfermos.

Conclusiones: La gran variedad de síntomas hace que el diagnóstico de este síndrome sea un reto para los clínicos. Existen múltiples tratamientos que se pueden emplear, pero son necesarios más estudios acerca de su eficacia para poder llevar a cabo protocolos estándar de tratamiento.

Palabras clave: Autoinmunidad, *estreptococo* β -hemolítico del grupo A, Trastorno neuropsiquiátrico autoinmune pediátrico asociado a infección estreptocócica (PANDAS), trastorno obsesivo-compulsivo, tratamiento.

RESUMO

Introdución: PANDAS é un grupo de trastornos neuropsiquiátricos autoinmunes asociados a infeccións estreptocócicas, cuxos síntomas principais son obsesións, compulsións e tics. Iníciase de forma brusca en nenos e presenta un curso flutuante. Aínda que non está completamente demostrado, diversas investigacións científicas apuntan na dirección de que existe unha certa predisposición xenética tras sufrir infeccións por *Streptococo* β -hemolítico do grupo A. Nestes pacientes desencadéase unha resposta inmunitaria anormal coa produción de autoanticorpos que atacan algúns compoñentes cerebrais, o que causa os síntomas xa mencionados. En canto ao tratamento, non existe, a día de hoxe, un protocolo establecido para o manexo deste cadro.

Obxectivos: describir as características clínicas dos pacientes con PANDAS e afondar na resposta aos distintos tratamentos empregados ata o momento.

Materiais e métodos: Realízase unha busca sistemática en PubMed cos termos: “Trastorno neuropsiquiátrico autoinmune pediátrico asociado a infección estreptocócica”, “síntoma” e “tratamento”. Tras aplicar filtros obtéñense 41 estudos potencialmente válidos. Despois do cribado de inclusión e exclusión, quedan 18, aos que se lle suman 3 obtidos da revisión realizada para redactar a introdución. Emprégase a declaración PRISMA.

Resultados: Finalmente son 21 os artigos incluídos nesta revisión. A clínica é moi ampla con algúns síntomas comúns en case todos os pacientes. A maioría dos tratamentos demostraron ser beneficiosos, aínda que non de forma uniforme para todos os enfermos.

Conclusiones: A gran variedade de síntomas fai que o diagnóstico deste síndrome sexa un reto para os clínicos. Existen múltiples tratamentos que se poden empregar, pero son necesarios máis estudos acerca da súa eficacia para poder levar a cabo protocolos estándar de tratamento.

Palabras chave: Autoinmunidade, estreptococo β -hemolítico do grupo A, Trastorno neuropsiquiátrico autoinmune pediátrico asociado a infección estreptocócica (PANDAS), trastorno obsesivo-compulsivo, tratamento.

ABSTRACT

Introduction: PANDAS is a group of autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections, whose main symptoms are obsessions, compulsions and tics. It starts abruptly in children and presents a fluctuating course. Although it is not fully demonstrated, several scientific studies point in the direction that there is a certain genetic predisposition after suffering infections by *Streptococcus* β -hemolytic group A. In these patients an abnormal immune response is triggered with the production of autoantibodies that attack some brain components, which causes the symptoms already mentioned. As for treatment, there is currently no established protocol for the management of this condition.

Objectives: describe the clinical characteristics of patients with PANDAS and deepen the response to the different treatments used so far.

Methods: A systematic search is performed in PubMed with the terms: "Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorder associated with streptococcal infection", "symptom" and "treatment". After applying filters, 41 potentially valid studies are obtained. After the screening of inclusion and exclusion, 18 remain, to which are added 3 obtained from the review made to write the introduction. The PRISMA declaration is used.

Results: Finally, there are 21 articles included in this review. The clinic is very extensive with some symptoms common in almost all patients. Most treatments have been shown to be beneficial, although not uniformly for all patients.

Conclusions: The wide variety of symptoms makes the diagnosis of this syndrome a challenge for clinicians. There are multiple treatments that can be used, but more studies about their effectiveness are needed in order to carry out standard treatment protocols.

Key words: Autoimmunity, group A β -hemolytic streptococcus, obsessive-compulsive disorder, Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorder Associated with Streptococcal Infection (PANDAS), treatment.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. DEFINICIÓN DE PANS Y PANDAS

PANS (acrónimo de Pediatric Acute-onset Neuropsychiatric Syndrome) consiste en el inicio repentino de síntomas neuropsiquiátricos como obsesiones, compulsiones o restricción alimentaria, diferenciándose de los trastornos de la conducta alimentaria (TCA) por el tiempo de aparición: brusco en el PANS y progresivo en los TCAs. Pueden aparecer también síntomas depresivos, ansiosos, irritabilidad y problemas con el desarrollo del aprendizaje. No se conocen todavía sus causas, pero se cree que podría haber una cierta predisposición individual que, junto con otros factores como infecciones, enfermedades metabólicas o inflamatorias, harían desencadenar este cuadro. (1) Dentro de las causas infecciosas se postula que podrían estar implicados el virus influenza H1N1, el virus de Epstein-Barr, la enfermedad de Lyme (2) e, incluso, el SARS-CoV-2. (3) El único subgrupo de PANS reconocido hasta el momento es PANDAS. (1)

PANDAS son las siglas en inglés de Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorder Associated with Streptococcal Infection. Se caracteriza por la aparición de forma brusca de síntomas neuropsiquiátricos, fundamentalmente TOC y tics, relacionados con el antecedente de infección por estreptococo β -hemolítico del grupo A, también conocido como estreptococo pyogenes. Otros síntomas asociados son irritabilidad, ansiedad, desarrollo de emociones incontrolables, pérdida de habilidades académicas como la escritura (1) y movimientos involuntarios tipo corea.

El descubrimiento de este síndrome se remonta aproximadamente a la década de 1970-1980 cuando Kondo y Kabasawa identificaron la aparición súbita de tics motores y vocales en un paciente pediátrico con antecedente de una infección por estreptococo. Describieron la falta de respuesta a tratamiento con haloperidol, pero mejoría con corticoides. (4) Más tarde, Matarazzo (1992) refirió el mismo cuadro en varios niños, también con buena respuesta a esteroides. (5) Sin embargo, no fue hasta 1998 cuando se estableció el término PANDAS por Swedo et al en el National Institute of Mental Health. (6,7) A pesar de ello, todavía no es considerada una entidad en sí misma y tampoco forma parte del Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-V). En la Clasificación Internacional de Enfermedades 11ª versión (CIE-11) del año 2022 se menciona como parte de trastornos autoinmunes del sistema nervioso central, pero sin establecer criterios diagnósticos propios.

El primer caso descrito en España en el año 2005 es el de un niño de 3 años y 9 meses que tras varias faringitis no tratadas con antibiótico desarrolla de forma aguda tics sin ritmo, aumento del nerviosismo y de la agitación. Entre sus antecedentes personales cabe destacar una personalidad inquieta y el diagnóstico de enfermedad celíaca el año previo al comienzo de esta sintomatología. Cuenta con antecedentes familiares de diversas enfermedades relacionadas con trastornos inmunitarios como lupus eritematoso sistémico y psoriasis, así como trastornos mentales (T. personalidad y depresión). El niño desarrolla posteriormente compulsiones que deciden tratar con ácido valproico sin lograr mejoría. Se solicitaron los anticuerpos antiestreptolisina O (ASLO) los cuales resultaron elevados (>700, cuando lo normal es <200)

y también un cultivo faríngeo que fue positivo para *S. pyogenes*. El tratamiento con penicilina durante 10 días condujo a la remisión de los síntomas y a la negativización del germen. (8)

1.2. PREVALENCIA

La prevalencia de TOC en edad pediátrica, sin especificar la causa subyacente, es de 0,5-4%. La edad más afectada está en torno a los 16-18 años. (3)

Jaspers-Faver et al (1997) estudiaron 136 pacientes con diagnóstico de TOC. Un 5% (un total de 7 pacientes) cumplían criterios de PANDAS y/o PANS, dentro de los cuáles, 2 se consideraron con criterios de PANDAS exclusivamente y 1 con criterios tanto de PANDAS como de PANS. Además, se ha relacionado este perfil de paciente con otras enfermedades autoinmunes y con peor apoyo familiar durante los episodios graves de TOC. (9)

En un estudio llevado a cabo por Giuliano (1998) en 80 niños se concluyó que un 54% debutaron de forma súbita y tan sólo 9 de ellos se pudieron relacionar con infección previa por estreptococo. De esta forma, el diagnóstico de PANDAS en pacientes con tics y TOC se realiza en un 10%. (10)

Tras 12 años de seguimiento de 38 pacientes menores de 16 años, Betancourt- Fursow et al (2003) únicamente han podido relacionar la sintomatología con el estreptococo β -hemolítico del grupo A en un 5,2%. La mayor parte de los niños estudiados presentaban antecedentes de otros procesos víricos como la varicela (34,2%) y el sarampión (10,5%). (11)

El porcentaje de prevalencia de PANDAS es pequeño pero lo suficientemente significativo para prestar especial atención ante pacientes que inicien un cuadro de estas características. (9)

Tabla nº 1. Prevalencia PANDAS

Autor	Año del estudio	Nº de casos incluidos (n)	Nº casos de PANDAS	% prevalencia
Jaspers-Fayer F, Han SHJ, Chan E, McKenney K, Simpson A, Boyle A, Ellwyn R, Stewart SE	1997	136	3	2,2
Giuliano JD	1998	80	9	10
Y.M. Betancourt, J.C. Jiménez-León, C.S. Jiménez- Betancourt, V.E. Castillo	2003	38	2	5,2

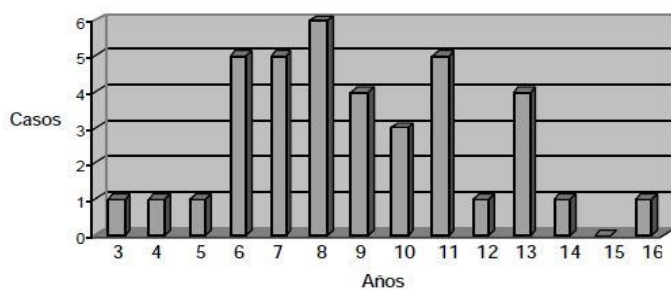


Figura nº 1: edad de inicio de PANDAS. (11)

En cuanto al género, se describe una mayor prevalencia en el sexo masculino (86,8%) y en lo relativo a la edad una mayor incidencia entre los 6 y los 11 años. (11)

1.3. FISIOPATOLOGÍA

1.3.1. Ganglios basales

Existe la hipótesis de que el síndrome PANDAS se desencadena por una respuesta del sistema inmune del cerebro, la microglía, produciendo autoanticuerpos contra proteínas de expresión cerebral, lo que se llama mimetismo molecular. En el TOC y en el Síndrome de Gilles de la Tourette, similares sintomatológicamente al PANDAS, se ha demostrado que se producen cambios en el circuito de los ganglios cortico-basales, fundamentalmente en el núcleo estriado. (12) El origen del TOC se relaciona con una disfunción en la actividad de los ganglios basales que en condiciones normales deberían ser inhibidos por el lóbulo frontal. Sin embargo, éste también se ve afectado, por lo que se dan unas condiciones favorables para la manifestación de los síntomas obsesivo-compulsivos. (13) En el síndrome PANDAS cabe la posibilidad de que la respuesta inmune que se produce frente a la infección estreptocócica sea exagerada y dé lugar a anticuerpos que reaccionan de forma anómala con las proteínas de los ganglios de la base, de forma que esta reacción cruzada puede inflamarlos y, en última instancia, causar daño neuronal. Gracias a estudios serológicos se han descubierto los llamados anticuerpos anti neuronales, que actúan de forma semejante a los antígenos propios del organismo en personas susceptibles. La formación de estos anticuerpos es inducida por antígenos proteicos, tales como B8/17. (8,13) Se ha detectado también un aumento de las uniones PK (ligando que se une a una proteína transportadora) en el núcleo estriado con respecto a adultos sanos, lo que se asocia con el aumento de tamaño de dicho núcleo; así como una mayor inflamación en el caudado bilateral y el núcleo lentiforme, diferencia respecto al Síndrome de la Tourette. (12)

En la capa glomerular del bulbo olfatorio la mayoría de las células están próximas a los linfocitos TCD4+. Esto tiene relación con la creencia de que las células microgliales podrían funcionar como presentadoras de antígenos del Estreptococo a los linfocitos Th17, ya que se produce un aumento de la activación de dichas células (subtipo CD68+/Iba1+) en esta capa en el momento en el que el estreptococo del grupo A aparece en las fosas nasales. (12)

1.3.2. Genes y poda sináptica

Frick L. y Pittenger C. (2016) realizaron un estudio en ratones en el que se ha visto que con la inactivación del gen Hoxb8 se desarrollan síntomas compulsivos, sobre todo de aseo y limpieza. La función de dicho gen es regular el paso de precursores hematopoyéticos a monocitos y macrófagos, y para identificarlo se usa el marcador de superficie celular CD11b. Dentro del cerebro se expresa únicamente en la microglía, aunque no todas las células lo manifiestan, tan sólo un 40%. Se ha demostrado que los síntomas cesan con un trasplante de médula ósea sana. Asimismo, si se realiza un trasplante de médula ósea con el gen Hoxb8 mutado, se reproduce el comportamiento de aseo excesivo. Esta conducta se asocia con una hiperexcitabilidad del sistema talamocortical. Estos resultados nos llevan a pensar que el Hoxb8 tiene un papel importante en el correcto funcionamiento cerebral y que es su alteración la que provoca la sintomatología de rituales de aseo. (12)

Las conclusiones de otro estudio revelan que en ratones con falta del gen CX3CR1, presente también en la microglía y asociado con déficit de poda sináptica, se reproduce la conducta de aseo excesivo y déficits sociales. Se cree que en ratones con inactivación de Hdc (L-histidina descarboxilasa, relacionada con la síntesis de histamina) puede haber déficit de CX3CR1 y asociarse a anomalías en la poda sináptica. También se evidencia una disminución de IGF-1 con el consecuente descenso de la población neuronal. Asimismo, se produce una hiperactivación de la microglía del núcleo estriado y un exceso de glutamato. Como consecuencia final se da un microambiente de estados inflamatorios aumentados. (12)

IGF-1 (insulin-like growth factor 1) es una proteína necesaria para el crecimiento y supervivencia de las neuronas. Se sintetiza en el hígado y actúa en diferentes tejidos del cuerpo, siendo fundamental para el crecimiento normal del hueso, músculo y otros tejidos, además de relacionarse con la regulación del envejecimiento, la memoria y la función cognitiva.

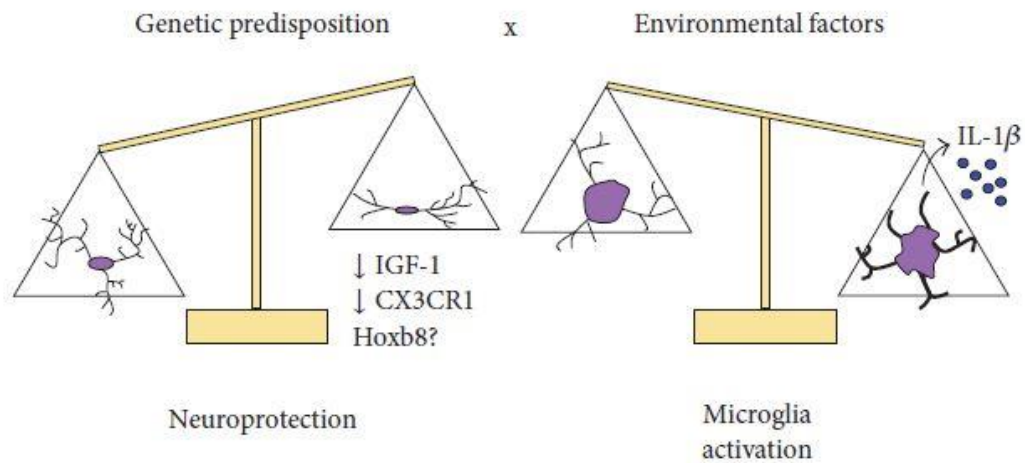


Figura nº 2. Factores genéticos implicados en la fisiopatología de PANDAS. (12)

Es de especial relevancia mencionar uno de los más importantes hallazgos respecto a la fisiopatología del PANDAS: se ha evidenciado un exceso de poda sináptica de las conexiones excitatorias, a través de la pérdida de vGluT2 (marcador de sinapsis excitatorias) y activación anormal de la microglía. (12) La poda sináptica es un mecanismo normal de eliminación de conexiones neuronales que el cerebro ya no necesita o resultan poco eficientes, ya que en los niños la cantidad de estas es muy elevada para permitir el correcto aprendizaje. Se trata de un proceso fundamental para la adecuada funcionalidad del cerebro y se produce durante el desarrollo, alcanzando su máximo en la adolescencia. (14)

Este aumento de poda sináptica se ha observado en ratones con inactivación de progranulina. También en ellos se ha detectado activación de la microglía, ausencia de sinapsis inhibitorias en el tálamo ventral, hiperexcitabilidad en los circuitos talamocorticales y desarrollo de conductas repetitivas. (12)

Se ha demostrado una anomalía en la poda sináptica en animales inoculados con *Streptococo* del grupo A y también en ratones con comportamiento de acicalamiento excesivo tras la inactivación del gen de la progranulina. En ambas situaciones, el incremento de la poda sináptica es simultáneo a la activación de la microglía. (12)

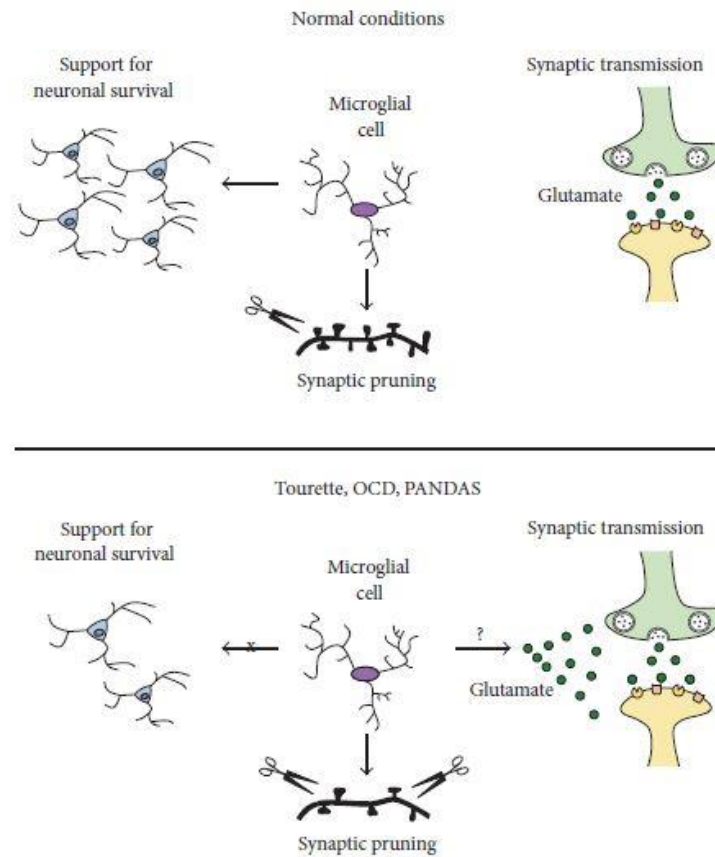


Figura nº 3. Anormalidades en la microglía: aumento de poda sináptica. (12)

En resumen, una pérdida de genes específicos de la microglía desencadena un incremento de la poda sináptica y de la activación de las células microgliales y, finalmente, que se desarrolle un comportamiento de acicalamiento anormal. (12)

Otros estudios realizados en ratones inmunizados con el antígeno de estreptococo β -hemolítico del grupo A se ha visto que desarrollan obsesiones y problemas de movimiento, así como la creación de autoanticuerpos contra componentes cerebrales como los receptores de dopamina originando la activación de la proteína quinasa II dependiente de calcio-calmodulina (CaM KII). Este aspecto se describe tanto en la Corea de Sydenham como en el síndrome PANDAS, estableciéndose la trascendencia de los receptores de dopamina en estas patologías. (15)

Todas las pruebas científicas publicadas hasta el momento describían variaciones observadas en animales. Sin embargo, existen ya estudios basados en imágenes de PET y autopsias post mortem de pacientes que confirman un aumento de la activación de la microglía

en el núcleo estriado. (12) En un estudio llevado a cabo por Kumar et al (2015), se realizaron imágenes de PET dinámicas con el marcador PK (11C-[R]-PK11195) para indagar la presencia de inflamación en los ganglios basales y en el tálamo en niños con PANDAS, niños con síndrome de la Tourette y adultos sanos. Fue determinado el potencial de unión, una medida de la unión del ligando con el receptor TSPO, el cual resultó estar presente en la microglía activada en ambas localizaciones. Se evidenció un incremento en sus valores en el núcleo caudado y en el núcleo lenticular bilateral en el caso de los niños con PANDAS, lo que indica que la microglía activada produce neuro-inflamación. (16)

Todos estos hallazgos ponen de manifiesto que el PANDAS tiene su propia etiología, todavía no del todo conocida, además de que la falta de marcadores biológicos supone un reto para su diagnóstico y tratamiento. (15)

1.4. CLÍNICA

La sintomatología de este perfil de paciente se basa, sobre todo, en TOC (consistente en obsesiones y compulsiones) y tics motores y/o verbales. Suele iniciarse antes de la pubertad y su evolución es fluctuante. (11) Además, pueden asociarse movimientos de corea.

1.4.1. Trastorno obsesivo-compulsivo

Siendo un patrón de TOC de inicio precoz (la media de edad de aparición de TOC suele estar en torno a los 20 años) se ha demostrado que hay un predominio del género masculino sobre el femenino, así como historia familiar asociada, bajo insight (baja conciencia de enfermedad) y comorbilidad con otros trastornos conductuales. Los casos de TOC de inicio en edad infantil tienden a hacerse crónicos y tienen peor pronóstico. (13,15)

Las obsesiones son pensamientos o miedos excesivos, irracionales e involuntarios, con un carácter repetitivo y persistentes en el tiempo. La propia persona que los vive es consciente de su irracionalidad, lo que le genera una intensa ansiedad, por lo que los rechaza e intenta suprimirlos. Se habla de que estos pensamientos pueden tener su origen en la duda y de ahí desencadenarse toda la sintomatología. (13)

Habitualmente se acompañan de compulsiones, que son comportamientos repetitivos y estereotipados en respuesta a esos pensamientos obsesivos. Por lo general tienen un fin concreto, buscando reducir el malestar que le producen las obsesiones. El propio individuo reconoce lo absurdo de estos actos y no disfruta con ellos, únicamente puede llegar a aliviar la tensión que le producen las ideas obsesivas. Con frecuencia, y casi inevitablemente, se asocian a una cierta resistencia, que consiste en la lucha interna que tiene el paciente contra el impulso. Esta resistencia puede darse también en las obsesiones y puede variar según las circunstancias del paciente y el momento de la enfermedad, de forma que en pacientes crónicos puede ser muy baja. (13)

Aquellos pacientes que tienen títulos elevados de anticuerpos contra el estreptococo presentan una clínica de TOC más grave, así como tendencia suicida. (15)

Durante la infancia las obsesiones suelen basarse en la simetría y habitualmente se acompañan de tics. (13) El tema más frecuente en general suele ser la contaminación llevando posteriormente a rituales de limpieza y desinfección. Otra temática bastante común es la duda y la consecuente necesidad de comprobación. En algunos casos puede aparecer violencia hacia uno mismo o hacia los demás, relacionado con rituales de daño-protección. Por último, cabe mencionar la obsesión con el orden y las compulsiones de evitación y contaje de elementos. (8,13)

Existe una dificultad en declarar los pensamientos obsesivos y las compulsiones como patológicos en edad infantil, puesto que hay comportamientos repetitivos considerados como normales a esta edad, siendo más frecuentes a los 2 años, entre los 7 y los 8 y al inicio de la adolescencia. Estas conductas normales se encuentran en estrecha relación con impulsiones infantiles llevadas a cabo generalmente entre los 4 y los 10 años, mientras que las obsesiones suelen aparecer al inicio de la pubertad. Sin embargo, estos rituales “normales” pueden derivar en patológicos en algunos casos. Para poder distinguir entre las conductas propias de la edad y las que no lo son, se debe valorar el grado de impacto que tienen en la vida diaria del niño. (13)

Tabla nº 2. Diagnóstico diferencial entre ritual normal para la edad pediátrica y ritual patológico relacionado con las obsesiones. (13)

NORMAL	PATOLÓGICO
El ritual se experimenta como placentero	El ritual se experimenta con ansiedad y se rechaza
Su interrupción no provoca sentimientos negativos	Su interrupción genera irritabilidad y agresividad
No tiene consecuencias en la vida diaria	Interfiere en el funcionamiento/desarrollo cotidiano
Finalidad lúdica	Finalidad de suprimir o reducir sentimientos o pensamientos negativos
No se percibe externamente como extraño	Se percibe exteriormente como conducta anormal
No se produce resistencia	Intenta resistirse a realizar la acción

Se podría hablar de una cierta predisposición genética en los pacientes con PANDAS, ya que en ellos se ha observado una mayor incidencia de antecedentes familiares de fiebre reumática en comparación con los grupos control. También la similitud respecto a antecedentes familiares de TOC entre pacientes con PANDAS y pacientes con TOC nos lleva a pensar en una determinada relación genética entre ambas patologías. (13)

1.4.2. Tics

Los tics son movimientos rápidos o vocalizaciones estereotipados, repetitivos e involuntarios, sin un propósito aparente. En algunas ocasiones, tras investigarlos, se ha llegado a la conclusión de que pueden considerarse voluntarios. Se manifiestan de múltiples formas como guiñar un ojo, mover la boca, mover todo el cuerpo, emitir algún tipo de sonido... (13) Son actos fluctuantes, ya que pueden aparecer y desaparecer, además de variar en intensidad

con el tiempo. (2) El momento de máxima expresión suele ser en torno a los 9 a 12 años. La presencia de este síntoma puede llevar a un peor rendimiento académico, así como una peor calidad de vida. (15)

Se consideran el trastorno del movimiento más prevalente en la infancia, aunque muchos no lleguen a consultarlo por cursar con síntomas leves que no interfieren en la vida diaria. Algunas estimaciones apuntan a que la prevalencia en edad escolar varía entre el 11 y el 20%, siendo mayoritariamente en sexo masculino. (15)

Se cree que el desencadenante de estos movimientos es el aumento de la actividad del área motora complementaria. (15)

1.4.3. Otra sintomatología

Tabla nº 3. Otros síntomas relacionados con PANDAS

SÍNTOMAS O TRASTORNOS	REFERENCIAS
Trastorno por déficit de atención e hiperactividad	(2), (15), (8)
Ansiedad de separación	(15), (8)
Comportamientos de oposición y labilidad emocional	(17), (15), (8)
Pesadillas	(15)
Cambios de personalidad	(15)
Enuresis o encopresis	(8)
Depresión	(8)
Distimia	(8)
Trastornos de hiperansiedad	(8)
Conducta desafiante y hostil	(8)
Fobias	(8)
Coprolalia	(8)

También se ha documentado la existencia de alteraciones en la microbiota intestinal relacionadas con el estado inflamatorio que se produce en el síndrome PANDAS a consecuencia de la infección estreptocócica. Puede que los pacientes continúen con estos cambios incluso tras la resolución de la infección. Estos descubrimientos podrían ser de utilidad a la hora de desarrollar biomarcadores bacterianos para diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad. (18)

1.5. DIAGNÓSTICO

Cuando se acuñó el término PANDAS se volvió necesario especificar criterios diagnósticos que permitiesen considerarlo como una entidad independiente. Así surgieron los primeros, propuestos por Swedo et al en 1998.

Tabla nº 4. Criterios diagnósticos iniciales de PANDAS por Swedo et al 1998 (7)

1	Debe haber un diagnóstico de TOC o de trastorno de tics (DSM-IV)
2	Inicio de los síntomas en edad pediátrica (entre los 3 años y el comienzo de la pubertad)
3	Aparición brusca de los síntomas, con exacerbaciones periódicas, disminuyendo entre los episodios
4	Asociación temporal con infección por Estreptococo B-hemolítico del grupo A, demostrado por un cultivo faríngeo positivo o por títulos altos de anticuerpos anti-estreptococo pyogenes
5	Anomalías neurológicas: movimientos coreiformes, hiperactividad motora...

Posteriormente, se propuso que debían darse unas condiciones adicionales para poder diagnosticar de PANS/PANDAS: aparición brusca en edad infantil o adolescente de sintomatología de TOC y/o de restricción alimentaria sumada a, al menos, dos síntomas neuropsiquiátricos más, entre los que se encuentran: ansiedad, irritabilidad, labilidad emocional, depresión, agresividad y regresión del desarrollo. (2) Para poder referirnos al cuadro como PANDAS específicamente y no como PANS, se establece que debe haber una relación temporal del surgimiento de los síntomas con una infección por estreptococo β -hemolítico del grupo A dando lugar a la autoinmunidad, pero las exacerbaciones pueden ser desencadenadas por otros patógenos o situaciones. (7,11) Adicionalmente pueden estar presentes déficits motores o sensitivos, síntomas somáticos como enuresis, aumento de la frecuencia urinaria, trastornos del sueño y es frecuente que los pacientes experimenten un deterioro en el rendimiento académico. Todas estas características se pueden relacionar con PANDAS siempre que no puedan ser explicadas por otra causa. (2) Tanto PANS como PANDAS son diagnósticos de exclusión ya que primero es necesario descartar todas las posibles causas del cuadro clínico.

En el año 2013 tras la conferencia sobre PANS de la Universidad de Stanford se creó un diagrama de flujo para el diagnóstico de esta entidad y de su derivada, PANDAS.

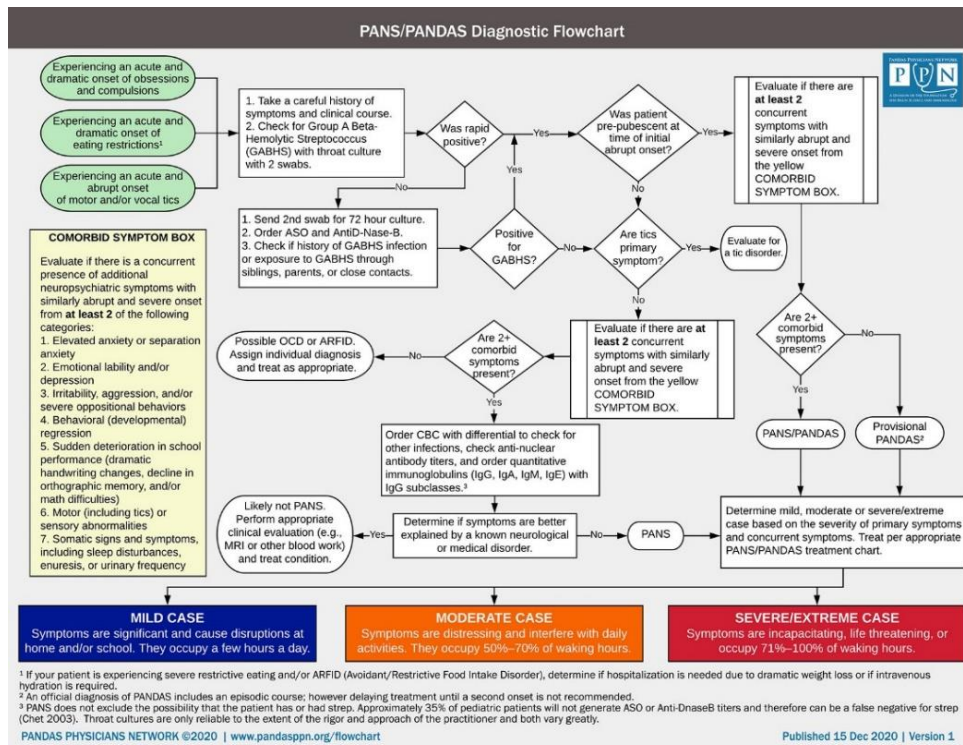


Figura nº 4: Diagrama de flujo diagnóstico de PANS/PANDAS (Stanford Medicine Children's Health). PANS conference at Stanford University 2013 (42)

El cultivo faríngeo para estreptococo y la determinación serológica de distintos anticuerpos puede ser de ayuda para el diagnóstico: (8)

- Anticuerpos contra la estreptolisina O (ASLO), enzima extracelular producida por el *Streptococcus pyogenes*. Niveles elevados (>200) indicarían infección por este germen. Pueden detectarse desde una semana hasta un mes después del contacto con la bacteria.
- Anticuerpos frente al núcleo caudado.
- Anticuerpos anti neuronales.
- Anticuerpos frente a linfocitos B (D8/17): probablemente son los más específicos, pero también se pueden hallar elevados en otras patologías como el autismo y la Corea de Sydenham.
- Proteínas 83, 67 y 60 kDa del cuerpo estriado.

Otros aspectos diagnósticos todavía no del todo establecidos podrían incluir los hallazgos en pruebas de imagen, ya que se ha observado un mayor tamaño de los ganglios basales en comparación con los controles sanos. (11,13)

Se ha averiguado que en algunos pacientes se producen patrones electroencefalográficos (EEG) específicos, mayoritariamente un patrón desorganizado seguido de un patrón lento difuso. (11) En estos casos de aparición de obsesiones, patrones EEG anormales y ASLO elevados se puede llegar a plantear tratamiento con anticomiciales debido al carácter neurológico de la sintomatología.

1.5.1. Diagnóstico diferencial

Dada la similitud entre sus características clínicas y etiológicas es necesario realizar un diagnóstico diferencial entre las siguientes entidades: síndrome PANDAS, Corea de Sydenham y síndrome de Gilles de la Tourette.

1.5.1.1. COREA DE SYDENHAM

La Corea de Sydenham (CS) es la expresión neurológica de la fiebre reumática, por lo que la causa subyacente es el *Streptococcus pyogenes*, al igual que ocurre en el PANDAS. Asimismo, se asocia con la producción de anticuerpos que es posible que afecten a las neuronas de los ganglios basales. (13) Por tanto, es admitida como una enfermedad autoinmune parainfecciosa. (8) Como característica común entre ambos síndromes se cree que los anticuerpos producidos se dirigen contra los receptores D2 de dopamina (D2R). CS cursa inicialmente con tics, TOC, movimientos coreicos inesperados y rápidos, generalmente de los dedos de las manos y pies, que habitualmente varían de una región a otra en cuestión de segundos; irritabilidad y regresión de la capacidad de escribir. Se hallan como síntomas prodrómicos, pero también están presentes en el PANDAS. Su evolución es continua hacia la curación, no tiene períodos de remisión y recaídas. Ocurre lo contrario en el PANDAS, en el

cual las mejoras y empeoramientos de los síntomas son frecuentes, así como su presentación abrupta cuando el paciente vuelve a padecer una infección estreptocócica o alguna otra. Otra diferencia fundamental consiste en que en la Corea de Sydenham se producen anomalías valvulares cardíacas demostrables mediante ecocardiografía en un 80% de los casos, mientras que en el PANDAS no es común que se produzca afectación a nivel cardíaco. (15) En ocasiones sólo con la auscultación y un ECG se puede detectar una insuficiencia mitral. (11)

1.5.1.2. SÍNDROME DE GILLES DE LA TOURETTE

El síndrome de Tourette (ST) es un trastorno crónico caracterizado fundamentalmente por tics. El diagnóstico se realiza con la presencia de más de un año de evolución de más de 2 tics motores asociados a, mínimo, 1 tic vocal, tanto si se producen de forma sincrónica como en distintos tiempos y tras descartar otras causas. La etapa de mayor gravedad de los tics se sitúa entre los 8 y los 12 años, produciéndose una posterior mejoría y reducción hasta los 20 años, momento en el que los tics pueden incluso desaparecer o ser mínimos. Por tanto, su intensidad es fluctuante. En algunos casos, se describe un carácter de control voluntario sobre los tics. (11) Una parte de los pacientes con este síndrome padecen a mayores TOC y se habla de que podría haber una relación genética entre ambos trastornos. (13) A diferencia de PANDAS, no se ha documentado una relación entre infección estreptocócica y el desarrollo de este síndrome. La etiología no es del todo conocida, pero se piensa que están implicados factores genéticos en combinación con desencadenantes ambientales. Su curso es crónico y con gravedad variable.

Tabla nº 5. Diagnóstico diferencial resumido con los principales síndromes similares a PANDAS.

	PANDAS	COREA SYDENHAM	SD. DE GILLES DE LA TOURETTE
Forma de aparición	Abrupta	Insidiosa	Repentina
Síntomas	Obsesiones-compulsiones Movimientos coreiformes finos Tics	Obsesiones-compulsiones Movimientos coreiformes amplios Tics	Tics vocales y motores
Etiología	Estreptococo pyogenes	Estreptococo pyogenes → fiebre reumática	Factores genéticos y ambientales
Edad	6-11 años	5-15 años	6-12 años
Sexo predominante	M	F >10 años	M
Evolución	Remisión y recaídas	Continua hacia la curación	Crónico
Otras afectaciones	Referidas en tabla 3	Incompetencias valvulares cardíacas (carditis reumática) Labilidad emocional TDAH	TOC Ansiedad

1.6. TRATAMIENTO

En el año 2014 en el *National Institute of Health of Bethesda* (Maryland) los componentes del *PANS/PANDAS reserach consortium* (PRC) han realizado unas guías terapéuticas en las que hablan sobre unas pautas de tratamiento del PANS incluyendo antibióticos, psicoterapia y fármacos inmunomoduladores. (19) Sin embargo, no existe todavía ningún protocolo específico y universal sobre cómo proceder ante el diagnóstico de PANDAS y hay mucha controversia acerca del tratamiento médico.

Se han publicado diversos artículos científicos en los cuales se ha tratado quirúrgica y/o farmacológicamente a pacientes con TOC y PANDAS. Los resultados de algunos procedimientos quirúrgicos en determinados pacientes resultan prometedores, aunque insuficientes para sacar conclusiones. Algunas medidas farmacológicas y quirúrgicas han conseguido reducir la sintomatología de TOC, pero sin relevancia estadística debido a las limitaciones que presentan los estudios publicados hasta el momento. Existe mucha variabilidad dependiendo del tipo de tratamiento, del momento de administración y del perfil de paciente, así como de la gravedad de su sintomatología. (2)

Distintos fármacos se han empleado para el tratamiento de esta entidad, bien sea en monoterapia o en combinación. Hablamos de antibióticos como penicilina V y azitromicina, antiinflamatorios, corticoides y gammaglobulina intravenosa. (2) Se ha documentado el buen resultado del tratamiento con penicilina para el episodio agudo, pero no disminuye el riesgo de recidivas. Sin embargo, sí se ha usado en las reagudizaciones en las que se demuestra la presencia de SBHGA. (8) También se han probado otras técnicas como la plasmaféresis terapéutica, la adenoidectomía y la amigdalectomía. (2) Se postula la utilización de Ig IV y de plasmaféresis en casos de tics severos. (8)

La combinación de adenoidectomía y amigdalectomía resultó en una mejoría de los síntomas de TOC con respecto al grupo control, pero no se logró una diferencia estadística significativa. (2)

En el desarrollo de este trabajo describiremos y analizaremos los distintos tratamientos empleados.

2. OBJETIVOS

Las principales finalidades de este trabajo son:

1. Describir las diversas características clínicas de los pacientes con PANDAS.
2. Analizar los resultados de los distintos tratamientos empleados en esta enfermedad hasta el momento.

3. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1. FUENTES DE INFORMACIÓN

Para la búsqueda bibliográfica en la realización de este trabajo se ha recurrido a la base de datos *US National Library of Medicine*, en su formato *PubMed*.

3.1.1. Estrategia de búsqueda bibliográfica

Para los objetivos de este trabajo se introducen las siguientes palabras clave en PubMed: “Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorder Associated with Streptococcal Infection”, “symptom” y “treatment” junto con los operadores booleanos “AND” y “OR”. En la opción de “búsqueda avanzada” se introduce de la siguiente manera: (Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorder Associated with Streptococcal Infection) AND ((SYMPTOM) OR (TREATMENT)).

Con el objetivo de acotar los resultados se aplica el filtro de textos en inglés, español y portugués, descartando aquellos escritos en otro idioma. Además, se restringe a los estudios de los que haya disponible el texto completo de forma gratuita. Como se trata de definir las características clínicas del síndrome y de describir los tratamientos empleados, no es necesario aplicar ningún criterio temporal, ya que se pretende abarcar toda la información disponible hasta el momento. Como tipo de estudio se consideran: ensayo controlado aleatorizado, ensayo clínico, estudio clínico, reporte de casos clínicos, estudio comparativo, estudio multicéntrico, revisión y revisión sistemática. Se excluyen los metaanálisis y los libros u otros documentos.

3.2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Se incluyen en este trabajo todos aquellos artículos que traten sobre el PANDAS (cumplimiento de los criterios diagnósticos) exclusivamente o PANDAS y PANS, y que detallen sus características clínicas y/o cualquier tratamiento empleado desde que se ha descrito el síndrome. Dada la edad a la que más frecuentemente suele afectar esta enfermedad, delimitamos la búsqueda a estudios realizados en pacientes de entre 3 y 16 años.

Por el contrario, se descartan todas aquellas investigaciones que traten exclusivamente sobre el PANS, que se hayan realizado en modelos animales o en humanos menores de 3 años y mayores de 16 años. También rechazamos aquellas publicaciones escritas en otros idiomas distintos a los seleccionados.

3.3. SELECCIÓN DE ESTUDIOS

Tras leer detenidamente los títulos y resúmenes de la búsqueda, se rechazan 23 artículos por no cumplir los criterios de inclusión. Además, se añaden otras 3 investigaciones halladas mediante otros métodos (referencias de artículos vistos para la introducción) que resultan interesantes en el desarrollo de este trabajo, obteniendo en total 21 artículos seleccionados.

3.4. EXTRACCIÓN DE DATOS

Los datos importantes que se extraen de los distintos estudios incluidos son: título, autor/es, año de publicación, lugar de publicación, tipo de estudio, número de casos investigados, así como su género y edad, clínica presentada, el tratamiento que se ha empleado en cada estudio y su correspondiente evolución. Se agrupan en dos secciones, según traten sobre la sintomatología o sobre medidas terapéuticas.

Se presenta el siguiente diagrama de flujo compuesto por toda la estrategia de búsqueda y selección siguiendo las indicaciones de la guía PRISMA: (20)

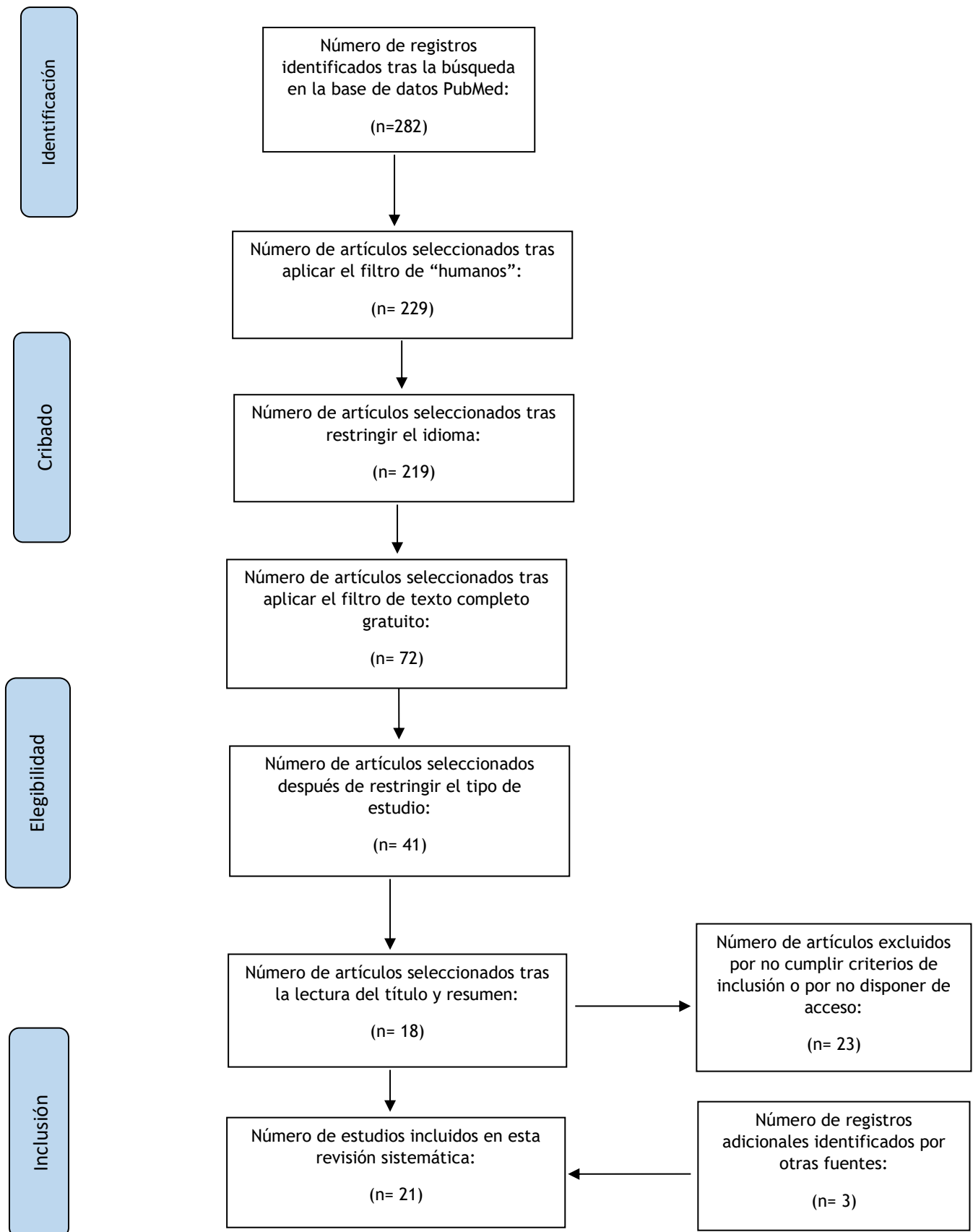


Figura nº 5: Diagrama de flujo PRISMA.

Tabla nº 6. Estudios incluidos en esta revisión sistemática.

TÍTULO	AUTOR	AÑO	PAÍS	TIPO DE ESTUDIO
Is obsessive-compulsive disorder an autoimmune disease?	Arnold PD, Richter MA	2001	Canadá	Revisión
PANDAS following amygdalectomy	Aróstegui S, Agüero JA, Escar C	2003	España	Caso clínico
Trastornos neuropsiquiátricos asociados a estreptococo	Ibieta MF, Amador JTR et al	2005	España	Caso clínico
The Immunobiology of Tourette's Disorder, Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcus, and Related Disorders: A Way Forward	Murphy TK, Kurlan R, Leckman J	2010	Estados Unidos	Revisión
A case of PANDAS treated with tetrabenazine and tonsillectomy	Fusco FR, Pompa A et al	2010	Italia	Caso clínico
Clinical Presentation of Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal infections in Research and Community Settings	Swedo SE, Seidlitz J et al	2015	Estados Unidos	Revisión sistemática
Disordered Eating and Food Restrictions in Children with PANDAS/PANS	Toufexis MD, Hommer R et al	2015	Estados Unidos	Serie de casos
Use of Intravenous Immunoglobulin in the Treatment of Twelve Youths with Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal infections	Kovacevic M, Grant P, Swedo SE	2015	Estados Unidos	Serie de casos
The usefulness of immunotherapy in pediatric neurodegenerative disorders: A systematic review of literature data	Vitaliti G, Tabatabaie O et al	2015	Italia	Revisión sistemática
Therapeutic Plasma Apheresis as a Treatment for 35 Severely Ill Children and Adolescents with Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal Infections	Latimer ME, L'Etoile N, Seidlitz J, Swedo SE	2015	Estados Unidos	Retrospectivo
Tonsillectomy remains a questionable option for pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections (PANDAS)	Windfuhr JP	2016	Alemania	Serie de casos
Clinical Management of Pediatric Acute-Onset Neuropsychiatric Syndrome: Part I- Psychiatric and Behavioral Interventions	Thienemann M; Murphy T et al	2017	Estados Unidos	Revisión Guías de consenso
Pediatric Acute-Onset Neuropsychiatric Syndrome Response to Oral Corticosteroid Bursts: An Observational Study of Patients in an Academic Community-Based PANS Clinic	Brown KD, Farmer C et al	2017	Estados Unidos	Retrospectivo

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 Pediatric Acute-Onset Neuropsychiatric Syndrome Clinic	Brown KD, Farmer C et al	2017	Estados Unidos	Retrospectivo
Treatment of PANDAS and PANS: a systematic review	Sigra S, Hesselmark E, Bejerot S	2018	Suecia	Revisión sistemática
Antibiotics for PANDAS? Limited Evidence: Review and Putative Mechanisms of Action	Burchi E, Pallanti S	2018	Italia	Revisión
ENT involvement and orobuccal movements' disorders in Pandas patients: assessment and rehabilitations tools	Cocuzza S, Marino S et al	2019	Italia	Observacional descriptivo no aleatorizado
Neuropsychiatric symptoms following sore throat in a young boy	Jadah RHS, Mujeeb AA	2019	India/Baréin	Caso clínico
Eye Movement desensitisation and reprocessing (EMDR) treatment associated with parent management training (PMT) for the acute symptoms in a patient with PANDAS syndrome: a case report	Guido CA, Zicari AM, Duse M, Spalice A	2019	Italia	Caso clínico
Azithromycin Prophylaxis in an Adolescent With PANDAS	Blankenship P, Kurek K	2020	Estados Unidos	Caso clínico
Obsessive-Compulsive Disorder in PANS/PANDAS in Children: In Search of a Qualified Treatment --- A Systematic Review and Metanalysis	Cocuzza S, Maniaci A et al	2022	Italia	Revisión sistemática y metaanálisis

Como se puede observar en la tabla, se han recopilado un total de 8 revisiones sistemáticas, 6 casos clínicos, 3 series de casos, 3 estudio retrospectivos y 1 estudio observacional descriptivo no aleatorizado. Los analizaremos a continuación.

4. RESULTADOS

4.1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

En esta parte del trabajo se recogen 6 estudios con un total de 259 pacientes. En la siguiente tabla se especifican datos de cada investigación: autores, año de publicación, tipo de estudio, tamaño muestral, género y edad de los individuos incluidos y la clínica que presentan. Se presupone que todos ellos están diagnosticados o presentan sintomatología relacionada con el PANDAS y/o PANS.

Tabla nº 7. Estudios sobre clínica en el síndrome PANDAS. (m=media).

AUTOR/ES	AÑO	TIPO DE ESTUDIO	n	GÉNERO	EDAD (años)	CLÍNICA RELACIONADA
Ibieta MF, Amador JTR et al	2005	Caso clínico	1	M	3 años y 9 meses	Tics (inclinación cabeza y elevación del hombro), muecas faciales, carraspeo, chasquido de lengua, coprolalia, palilalia, ecolalia, compulsiones (golpear objetos, tocar puertas)
Murphy TK, Kurlan R, Leckman J	2010	Revisión	---	---	---	Obsesiones-compulsiones, tics motores y/o vocales, déficit atención/hiperactividad, ansiedad de separación, pesadillas, cambios de personalidad, episodios de rabia, síntomas psicóticos, comportamientos de oposición, empeoramiento en la escritura y las matemáticas, enuresis, movimientos coreiformes, entre otros
Swedo SE, Seidnitz J et al	2015	Revisión sistemática	140	M (95) F (45)	m=8-9	TOC, ansiedad de separación, trastornos del sueño, tics, problemas académicos (dificultad para concentrarse), hiperactividad y/o inatención, síntomas urinarios, entre otros
Toufexis MD, Hommer R et al	2015	Serie de casos	29	M (20) F (9)	5-12 (m= 9)	TOC, tics, restricción alimentaria y pérdida de peso secundaria, debido a temores de contaminación, asfixia, vómitos, veneno, alérgenos...
Cocuzza S, Marino S et al	2019	Observacional descriptivo no aleatorizado	88	M (60) F (28)	5-15	Trastornos respiratorios del sueño (SAOS), OMA, OME, hipertrofia adenotonsilar, hipercinesia temporomandibular, dolor en ATM, pérdida de audición de transmisión

Jadah RHS, Mujeeb AA	2019	Caso clínico	1	M	6	Irritabilidad, ira, trastorno del sueño, ansiedad de separación parental, restricción alimentaria, inestabilidad emocional, cambios de personalidad, pérdida del habla, parpadeo intermitente, temores irracionales
-------------------------	------	--------------	---	---	---	---

Se analizan un total de 259 pacientes de distintos tipos de estudios realizados entre los años 2005 a 2019. Como se puede observar en la tabla, 177 eran niños, mientras que 82 eran niñas. Esto pone de manifiesto la clara prevalencia masculina en el PANDAS: 68,34% vs 31,66%. En cuanto a la edad comprende desde los 3 a los 15 años, con una media en torno a los 9.

En general, cumplen las características diagnósticas de PANDAS establecidas en la tabla nº 4: inicio brusco de TOC y/o tics en edad prepuberal, con exacerbaciones episódicas, asociados a otros síntomas y con relación temporal de infección o exposición a SBHGA.

Todos desarrollan TOC de forma brusca y tras realizárseles una exploración completa se descartan posibles etiologías como encefalitis, meningitis, enfermedades metabólicas o tóxicas, toma de fármacos, entre otras. Además, prácticamente todos tienen infección actual por estreptococo demostrada mediante test positivo o cultivo, infección pasada o exposición previa conocida. En algunos se han podido demostrar títulos elevados de ASLO en sangre relacionados con dicha infección.

Entre los antecedentes personales de este grupo de pacientes destacan frecuentes infecciones faríngeas por SBHGA. Adicionalmente, Toufexis et al (2015) identifica en su estudio historial de retraso del habla, tics, TDAH, ansiedad de separación parental, ansiedad generalizada, alergias, amigdalectomía, otitis media, entre otros (21).

En el caso del niño descrito por Ibieta et al (2005) se hace referencia a celiaquía de reciente diagnóstico y antecedentes familiares de enfermedades autoinmunes como psoriasis y lupus eritematoso sistémico, y enfermedades psiquiátricas como trastorno de personalidad y depresión (8).

En cuanto a la duración de la enfermedad, se resuelve, con remisión de toda la sintomatología, al cabo de unas 4-8 semanas tras recibir, en su gran mayoría, tratamiento antibiótico.

A continuación, se destacan las particularidades de cada estudio:

- En el primer caso clínico se detalla la sintomatología de un niño de 3 años: desarrollo brusco de tics estereotipados, repetitivos y sin ritmo fijo consistentes en guiños, muecas faciales, carraspeo, chasquidos de lengua, inclinación de la cabeza y elevación del hombro, que se producen con mayor frecuencia cuando está distraído. Además, su carácter se ha modificado volviéndose más nervioso y agitado. Otra clínica destacable es: coprolalia, palilalia, ecolalia y comportamientos compulsivos de tocar puertas o golpear objetos. (8)

- En la revisión realizada por Murphy et al (2010) se habla de cambios severos en el comportamiento y del desarrollo de tics motores y/o vocales, obsesiones-compulsiones y déficit de atención/hiperactividad en un intervalo de tiempo entre 24 y 72 horas en el contexto de niños con personalidad y funcionalidad previa normales. Se postula que existe un mayor riesgo de aparición de tics cuando han sufrido infecciones repetidas por SBHGA. Esta sintomatología afecta a la funcionalidad diaria de los pacientes y su repercusión se extiende al ámbito social y académico. Asimismo, el estrés psicosocial parece tener cierta influencia en la gravedad de los tics y las obsesiones-compulsiones. También se describe la aparición de exacerbaciones con nuevas infecciones y asociación de otros síntomas psiquiátricos como ansiedad, labilidad emocional, comportamientos de oposición, así como hiperactividad motora, déficits cognitivos y disgrafía. Otros síntomas descritos son: ansiedad de separación, pesadillas, cambios de personalidad, episodios de rabia, síntomas psicóticos, enuresis, empeoramiento en la escritura y las matemáticas, anorexia nerviosa, tartamudeo, tortícolis espasmódica y disfonía. Por último, cabe destacar que se han mencionado secuelas neurológicas tales como mioclonías, síndrome de piernas inquietas y encefalopatía postestreptocócica de los ganglios basales. (22)
- Swedo et al (2015) realizan un estudio que compara un grupo de 92 niños evaluados por los médicos de la comunidad con otro grupo de 48 identificados en el NIMH. La edad de aparición de los síntomas varía entre 4,6 a 10 años y la duración media de la enfermedad fue de tan solo 6 meses en el grupo del NIMH, mientras que en la muestra comunitaria fue superior a 2 años. La máxima gravedad de los síntomas se da aproximadamente entre las 24-48 horas del inicio de los mismos. Todos los niños padecían TOC, siendo lo más común miedos de contaminación. Los síntomas comórbidos se pueden observar en la siguiente figura, así como su porcentaje en ambos grupos:

	NIMH		Comunidad	
Separation anxiety	44	92%	62	86%
Behavioral regression (tantrum, baby talk)	30	63%	47	65%
OCD symptoms	48	100%	72	100%
Intrusive thoughts	19	40%	53	74%
Phobias/contamination fears	40	83%	40	56%
Unfounded fears	24	50%	48	67%
Repetitive behaviors	36	75%	39	54%
Aggressiveness	20	42%	26	36%
Hyperactivity or inattentiveness	44	92%	34	47%
Violent images or hallucinations	13	27%	10	14%
Dysgraphia	21	44%	46	64%
Mydriasis	16	33%	45	63%
Tics	32	67%	43	60%
Urinary symptoms	25	52%	58	81%
Frequency and/or urgency	14	29%	40	56%
Daytime or night-time enuresis	9	19%	33	46%
Increased sensory sensitivity	21	44%	31	43%
School issues	39	81%	54	75%
Inability to concentrate	38	79%	47	65%
Trouble in math	16	33%	30	42%
Sleep problems	34	71%	51	71%
Restricted food intake	23	48%	17	24%

Figura nº 6: síntomas presentados en pacientes con criterios diagnósticos de PANDAS divididos en dos grupos: el primero del NIMH y el segundo de la comunidad. (23)

Entre los síntomas urinarios, lo más habitual es que presenten un aumento de la frecuencia urinaria. Ambos grupos mostraron similitudes en la mayoría de la clínica, evidenciando diferencias estadísticamente significativas tan sólo en hiperactividad/falta de atención. La ansiedad de separación constituye el síntoma asociado más prevalente en ambas muestras, seguido por los problemas escolares y los trastornos del sueño. Hay que recalcar también que en casi la mitad de una muestra y en ¼ de la otra se observó restricción de la ingesta. Como clínica asociada, además de la anteriormente descrita, cabe destacar la ansiedad, labilidad emocional, depresión, irritabilidad, comportamientos graves de oposición y anormalidades sensitivas o motoras. (23)

- Toufexis et al (2015) analizan 29 pacientes, 16 del NIMH incluidos en un estudio de tratamiento con Ig IV y 13 de un estudio a tratamiento con azitromicina de la Universidad de Florida del Sur. 18 de ellos presentaban test para estreptococo positivo y otros 6 tenían historia de exposición previa. Todos ellos presentaron TOC, 18 tics, 19 restricción alimentaria debido a miedos de contaminación (12 de ellos tenían miedo a gérmenes, 3 a venenos, 1 a alérgenos con el consecuente miedo a la muerte por anafilaxia, otros a lejía, a drogas, a fertilizantes...), 6 presentaron miedo a asfixia y 8 a vómitos. En relación a todos estos pensamientos, 5 se negaban a tragar su propia saliva y 5 rechazaron todos los alimentos durante varios días, algunos incluso rehusando ingerir líquidos o cualquier otro por vía oral. Sin embargo, son pocos los casos en los que subyazca la preocupación por el peso y la distorsión de la imagen corporal (tan sólo 3 de ellos) y, generalmente, los que desarrollan anorexia en el contexto de PANDAS pertenecen al género femenino. A pesar de ello, la restricción alimentaria en este escenario continúa siendo más prevalente en varones. Menos frecuentes son los problemas sensoriales relacionados con el olfato, la textura y el sabor de las comidas. La duración media de los síntomas es de 3 meses, resolviéndose con la remisión del cuadro de PANDAS. Como consecuencia de la restricción se produjeron pérdidas de peso con el riesgo añadido de deshidratación y pérdidas electrolíticas. No se identificaron neofobias a nuevos alimentos ni conductas evitativas a la hora de probarlos. Por el contrario, sí desarrollaron compulsiones consistentes en lavado de manos y en formas específicas de cocinar como cortar los alimentos de determinada manera, descontaminarlos y olerlos previamente, así como restricciones según la textura, el color o el olor. Otros síntomas mencionados son: enuresis, labilidad emocional, irritabilidad, agresividad, insomnio, regresión conductual y disfunción psicosocial provocada por todo lo anterior. Algunos de los niños presentaban ideas suicidas a consecuencia de la frustración que le generaban las obsesiones. (21)
- Cocuzza et al (2019) estudiaron los síntomas ORL en 88 pacientes diagnosticados de PANDAS entre los años 2012 a 2018 en comparación con un grupo control de 130 sanos. La prevalencia de estos fue 67,6% vs 39,2% respectivamente. Los síntomas más relevantes en este campo son los relacionados con los trastornos respiratorios durante el sueño. Se evalúan mediante polisomnografía y AHÍ Index (índice apnea-hipopnea): se considera síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS) cuando el AHÍ es mayor o igual a 1, lo cual ocurre en el 73,9% de los pacientes a estudio. La mayoría se clasificaron en grados leve a moderado. 54 (61,3%) de los niños con PANDAS

presentaron síntomas obstructivos de vías respiratorias superiores durante el sueño en comparación con 20 sanos (39,2%). La gravedad de estos síntomas se asocia al tamaño de las glándulas adenoides y amigdalares, el cual se examina con nasofibroscofia y se clasifica en 4 grados, siendo los dos últimos los relacionados con dicha gravedad. Se halla hipertrofia adenotonsilar en el 65,7% de los niños con PANDAS. Si el tamaño es muy grande puede ser una indicación de adenoamigdalectomía, pero el éxito de esta cirugía continúa siendo variable entre un 27,2% a un 82,9%. Otro aspecto a destacar son los defectos de audición, siendo mayoritariamente de transmisión. Lo padecen 68 pacientes con PANDAS (78,2%) en comparación con 22 sanos (41,3%). Se ha visto que el 6,8% (6 casos) tenían pérdida de audición neurosensorial en comparación con el 3,4% de sanos. Esta disminución en la audición se relaciona con patología del oído medio como otitis media aguda y otitis media con efusión o también denominada serosa. La OME consiste en la presencia de derrame seroso en oído medio sin signos de inflamación aguda pudiendo mantener la membrana timpánica intacta, con su color normal o alterado, o bien ligeramente retraída/cóncava y con niveles hidroaéreos. La OMA se identifica con la aparición en 48-72 horas de abombamiento del tímpano, acompañado de eritema, dolor y exudado en oído medio. Se identificó OME en el 79,4% entre los pacientes con PANDAS. Realizando la comparación entre los afectados por PANDAS y los sanos se obtuvieron los siguientes porcentajes de afectación de OME y OMA: 25,4% vs 17,5% respectivamente. Se reconoció también el desarrollo de distonía orobucal en 4 de los pacientes con PANDAS (4,54%). Asimismo, se produjo hipercinesia temporomandibular con dolor persistente en la ATM. Estos problemas mejoraron con rehabilitación, notando una reducción del dolor. Ningún niño del grupo control presentó esta sintomatología y dado que la frecuencia en enfermos fue baja, no se considera estadísticamente significativo. Tampoco lo fue el hallazgo de rinosinusitis. Sin embargo, sí es importante mencionar otra clínica no ORL común en los pacientes con PANDAS: ansiedad, regresión del comportamiento, depresión con ideas de suicidio y ocasionales síntomas digestivos superiores. (24)

- Jadah et al (2019) describen el caso clínico de un niño de 6 años que sufre un primer episodio de inquietud, agitación, hiperactividad, nicturia, llantos y gritos sin causa aparente, obsesiones relacionadas con el temor a la oscuridad y a que extraños le hagan daño. No se mencionan compulsiones y la PCR para estreptococo fue negativa. Sin embargo, se produce una clara mejoría de los síntomas tras la administración de antibiótico y de inmunoglobulina intravenosa. (25) Estos tratamientos se verán en el siguiente apartado.

4.2. TRATAMIENTOS

Para desarrollar este segundo apartado se estudian 15 investigaciones relacionadas con distintos tipos de tratamientos empleados en pacientes con PANDAS. En la siguiente tabla se especifican datos de cada uno de ellos: autores, año de publicación, tipo de estudio, tamaño muestral, género y edad de los individuos, el tratamiento al que se someten, algunos aspectos

relevantes y la evolución clínica. Se presupone que todos ellos están diagnosticados o presentan sintomatología relacionada con el PANDAS y/o PANS.

Tabla nº 8. Estudios sobre tratamientos empleados en el síndrome PANDAS. (m=media).

AUTOR/ES	AÑO	TIPO DE ESTUDIO	n	GÉNERO	EDAD (años)	TRATAMIENTO	CARACTERÍSTICAS Y EVOLUCIÓN
Arnold PD, Richter MA	2001	Revisión	---	---	---	ISRS Terapia cognitivo-conductual (TCC) Penicilina V Ig IV Plasmaféresis	Los ISRS y TCC deben considerarse para tto de TOC y otros síntomas. Penicilina V no demostró ser eficaz en profilaxis. Ig IV y plasmaféresis mejoran la ansiedad, TOC y estado general
Aróstegui S, Agüero JA, Escar C	2003	Caso clínico	1	F	5	Amoxicilina	Amigdalectomía como desencadenante del cuadro. Tras tto con amoxicilina remisión completa de los síntomas
Fusco FR, Pompa A et al	2010	Caso clínico	1	M	11	Tetrabenazina, bencilpenicilina benzatina y amigdalectomía	Corea y tics (ojos y labios) severos. Tto con bencilpenicilina benzatina y tetrabenazina con remisión de la corea. Amigdalectomía con remisión del cuadro y normalización de los niveles de ASLO
Kovacevic M, Grant P, Swedo SE	2015	Serie de casos	12	M (9) F (3)	7-16 (m=10)	Ig IV	Tiempo después de las infusiones de Ig IV las remisiones eran completas y más duraderas (si se realizaba tto con antibiótico o corticoides las exacerbaciones eran más frecuentes)
Vitaliti G, Tabatabaie O et al ↓ Perlmutter et al	2015 ↓ 1999	Revisión sistemática ↓ Ensayo clínico aleatorizado	--- 30	--- ---	---	Ig IV Plasmaféresis	Ambos son eficaces, pero se produce mayor mejoría en síntomas de TOC, tics, ansiedad y estado general con plasmaféresis. En una evaluación al cabo de un año tras ambos ttos no se evidenciaron recurrencias
Latimer ME, L'Etoile N, Seidlitz J, Swedo SE	2015	Retrospectivo	35	M (23) F (12)	m=11,5	Plasmaféresis (TPA)	Síntomas graves a pesar de tto con antibióticos, corticoides e Ig IV. Disminución de los síntomas en un 65% a los 6 meses y 78% a largo plazo tras TPA. Segura y efectiva

Windfuhr JP	2016	Revisión: 6 casos clínicos 3 series de casos	8 173	M (7) F (1) M (95) F(78)	6-12 6,5-13	Amigdalectomía	Éxito terapéutico completo (al menos 11 meses) en 4 de 8 pacientes de casos clínicos (mejoría en otros 3), y en 3 pacientes de una serie de casos. No se evidenció beneficio en las otras dos series de casos (en 82 pacientes)
Thienemann M; Murphy T et al	2017	Revisión Guías de consenso	---	---	---	Psicoterapia, psicofármacos y terapia conductual	Terapia cognitivo-conductual con exposición-prevención de respuesta para mejorar la ansiedad, depresión y TOC. Medidas de higiene del sueño, adaptación escolar
Brown KD, Farmer C et al	2017	Retrospectivo	95	M (58) F (37)	m= 7,9	AINEs	Disminución de la duración de las recurrencias tanto con AINEs profilácticos (8,2 semanas) como terapéuticos (9,6 semanas) dentro de los 30 días del inicio de la exacerbación en comparación con no tratados con AINEs (12,2 semanas)
Brown KD, Farmer C et al	2017	Retrospectivo	98	M (61) F (37)	m= 7-9	Corticoides orales	Disminución de la duración de las recaídas tras tto con corticoides orales en comparación sin corticoides (5-6,4 semanas vs 8,6-11,4 semanas)
Sigra S, Hesselmark E, Bejerot S	2018	Revisión sistemática	1227	---	---	Ig IV, plasmaféresis, antibióticos, amigdalectomía, AINEs, corticoides, psicoterapia	En algunos casos se produce mejoría de los síntomas con antibiótico, Ig IV o plasmaféresis. La duración de los brotes puede ser menor si se trata con AINEs o corticoides. Antibióticos y amigdalectomía pueden ser útiles para prevenir reinfecciones
Burchi E, Pallanti S	2018	Revisión	111	---	---	Antibióticos (β -lactámicos y macrólidos)	Eficacia en reducción de TOC, pero no evidencia en reducción de tics ni del nº de brotes. El primer episodio responde mejor a antibióticos que las recaídas

Guido CA, Zicari AM, Duse M, Spalice A	2019	Caso clínico	1	M	11	Terapia de desensibilización y reprocesamiento del movimiento ocular (EMDR), entrenamiento familiar para su manejo (PMT)	Tics y TOC que se redujeron tras 8 sesiones de EMDR. Tras 2 años, remisión completa y normalización de niveles de ASLO y anti-DNA. PMT ayudó a la disminución de estrés y reducción de la sintomatología. Tto con amoxicilina, profilaxis con penicilina y adenoamigdalectomía: sin resultados favorables definitivos
Blankenship P, Kurek K	2020	Caso clínico	1	M	16	Azitromicina (3 veces/semana)	Diagnóstico de PANDAS a los 4 años. Ptosis, visión borrosa, fotofobia, espasmos, dolor ojo izq. Mejoría tras 24h de tto con azitromicina (continuó como profilaxis)
Cocuzza S, Maniaci A et al	2022	Revisión sistemática y metaanálisis	473	M (279) F (194)	m= 7,71- 10,65	129 adenoamigdalectomía 326 antibiótico, Ig IV, AINEs, corticoides	El tto médico redujo los síntomas de TOC en 150 de 263 pacientes. Los pacientes tratados quirúrgicamente han mostrado mayor mejoría en síntomas de TOC en comparación con los controles (62% vs 56,87%)

La selección de estudios recoge los publicados entre los años 2001 a 2022. Como se muestra en el cuadro, vuelve a ponerse de manifiesto la prevalencia masculina para esta enfermedad. Los tratamientos empleados han sido varios, cuyos resultados son dispares debido a múltiples razones: año en el que se estudian, tamaño muestral, no selección adecuada del tipo de estudio, falta de grupos control, tiempo de seguimiento reducido, variables de confusión... Estos son algunos de los sesgos que habría que tener en cuenta para futuras investigaciones.

Procedemos a analizar por separado los resultados de todos estos estudios, agrupándolos según el tipo de tratamiento empleado.

4.2.1. Corticoides

Brown et al (2017) investigaron el efecto de los corticoides orales sobre la duración de las recaídas en un grupo de 98 pacientes que experimentaron 403 exacerbaciones, 85 de las cuales recibieron un total de 102 ciclos de tratamiento esteroideo. 26 de los brotes recibieron tan sólo un curso de corticoides obteniendo una respuesta incompleta, por lo que en ocasiones es necesario dar varias pautas para la resolución definitiva del brote. Se evidenció una disminución de la duración de la sintomatología durante las recaídas con respecto a aquellos pacientes que no recibieron este tratamiento, así como una disminución en su frecuencia (número medio de brotes en pacientes con corticoides 0,9-1,2 vs 3,1-3,3 en no tratados). Además, cuanto más larga sea la pauta, más duradera es la mejoría; y cuanto más temprana sea la administración, más

rápido mejora la clínica. La mejoría de los síntomas fue apreciable entre el 3º-4º día tras la administración y el intervalo entre brotes fue de 44-57 días. La dosis recomendada es 1-2 mg/kg/día durante 5 días pudiendo alcanzar un máximo de 60 mg dos veces al día. (26)

Hasta el momento, no había evidencia de la eficacia ni de la seguridad del uso de corticoides en niños con PANS, por lo que algunos familiares se negaron al tratamiento. Además, es importante tener especial cuidado con determinadas situaciones de descompensación de síntomas neuropsiquiátricos, así como historia previa de reacciones adversas. En estos casos se documentó como efecto secundario en el 44,1% de pautas un leve incremento de los síntomas de forma transitoria que se resolvía al suspender el tratamiento. En 3 de los pacientes la gravedad fue mayor. En casos de pautas largas de corticoides, se identificaron aumento de peso y síndrome de Cushing. (26)

A pesar de los resultados positivos de este estudio, la mejoría con este tratamiento era temporal, ya que continuaban produciéndose recaídas, lo que sugiere que se deberían tener en cuenta otros factores que puedan influir. (26)

4.2.2. AINEs

Debido a la base inflamatoria del síndrome y su influencia en la aparición de brotes, los antiinflamatorios no esteroideos pueden resultar ser útiles como parte del tratamiento. En un conjunto de 95 enfermos entre los que se produjeron 390 exacerbaciones, sin necesidad de recibir tratamiento inmunomodulador, se pautaron AINEs, tras lo que se detectó una disminución de la duración del brote, sin diferencias significativas entre la toma profiláctica o la toma terapéutica al inicio de la sintomatología. Algunos de los pacientes no toleraron el fármaco en la primera administración, pero sí en la segunda, por lo que la intolerancia inicial no se considera una contraindicación. La mayoría de los efectos secundarios registrados fueron leves y transitorios, cesando al retirar el AINE. Con frecuencia han manifestado cansancio, dolor y artritis. En algunos casos, estos síntomas, junto con el espectro neuropsiquiátrico, reaparecen cuando se retira el medicamento, resolviéndose con la reintroducción del mismo. Los AINEs empleados fueron naproxeno, ibuprofeno, celecoxib y sulindac. (27)

Teniendo en cuenta que con la toma profiláctica continúan produciéndose muchas recaídas, se deben de considerar otros tratamientos adicionales, como los corticoides, con el objetivo de alargar el tiempo libre de enfermedad. Por lo tanto, los AINEs están recomendados para exacerbaciones leves o moderadas de PANS y/o PANDAS prestando atención a los posibles efectos secundarios. (27)

4.2.3. Antibióticos

Los antibióticos más comúnmente empleados son penicilina, macrólidos (azitromicina) y cefalosporinas (cefdirinir). (28)

En el caso clínico descrito por Blankenship et al (2020), se produce una exacerbación con síntomas oculares, cefalea y secreción nasal, tras haber experimentado dos semanas antes un

deterioro en la sintomatología neuropsiquiátrica asociada al PANDAS (diagnosticado 12 años atrás). En una RMN se visualiza una sinusitis maxilar que podría ser la infección desencadenante del cuadro actual. Tras el fracaso del tratamiento con prednisona, se administra azitromicina en dosis de 250 mg/kg 3 veces a la semana observándose una importante mejoría a las 24h tras el inicio. Se emplea esta pauta porque la vida media es larga, lo que mejora la adherencia, permitiendo incluso usarse como profilaxis a largo plazo. Azitromicina o penicilina profilácticas administradas durante un año han demostrado mejorar los síntomas en los brotes de PANDAS. (29)

También los antibióticos, en este caso la amoxicilina, fueron efectivos en una niña que desarrolla obsesiones, compulsiones y otros problemas de comportamiento días más tarde de ser sometida a una amigdalectomía. En las recaídas por infección, este antibiótico también logró la remisión de los síntomas. (30)

Burchi et al (2018) observó que los antibióticos lograban reducción de síntomas de TOC sin reducir los tics ni el número de recaídas. Además, la respuesta a éstas es menos efectiva que la producida en el primer episodio. (31)

En el estudio de Cocuzza et al (2022) se recogen varias investigaciones en las que el tratamiento antibiótico con penicilina o azitromicina demuestra resolución de los síntomas y disminución del número de exacerbaciones. El tratamiento médico (sean antibióticos, Ig IV, AINEs o corticoides) ha probado mejoría de las obsesiones y compulsiones en 150 de 263 pacientes. (2)

4.2.4. Ig IV

Vitaliti et al (2015) hacen referencia en su trabajo (32) al único estudio comparativo entre Ig IV, plasmaféresis y placebo (de Perlmutter et al en 1999), obteniendo los siguientes porcentajes de reducción de síntomas:

Tabla nº 9: resultados del estudio comparativo de Perlmutter et al. (33)

	TOC	Tics	Ansiedad	Funcionamiento general
Ig IV (n=9)	45%	---	31%	33%
Plasmaféresis (n=10)	58%	49%	47%	35%
Placebo (n=10)	---	---	---	---

Como se puede apreciar, aunque es eficaz, en sujetos con PANDAS la reducción es menor en los tratados con inmunoglobulina que los sometidos a intercambio plasmático. El 82% de los tratados mantuvieron la remisión, al menos, durante un año. (33)

En niños con TOC no relacionado con el síndrome PANDAS, la inmunoglobulina resulta eficaz (34), al contrario que la plasmaféresis. (32)

En un grupo de 12 pacientes con amplia variedad de síntomas, algunos de ellos de elevada gravedad, se empleó Ig IV tras el fracaso de otras terapias. En algunos casos es suficiente con

administrar una sola dosis, pero la mayoría (7 de 12 pacientes de este estudio) requieren una segunda para evitar recurrencias y lograr una remisión completa. La dosis administrada es de 1,5 g/mg dividido en dos pautas diarias de 750 mg/kg. Unos pocos niños experimentaron un efecto rebote tras su administración, con empeoramiento de algunos de los síntomas. Este hecho podría estar influenciado por nuevas infecciones o estresores psicosociales. Sin embargo, sin necesidad de tratamiento adicional, logran remisión al cabo de un tiempo. (35)

Por tanto, la Ig IV produce una mejoría gradual de los síntomas consiguiendo finalmente un alivio completo y duradero a largo plazo, que se ve potenciado por la toma de antibióticos profilácticos evitando nuevas infecciones.

4.2.5. Plasmaféresis

Latimer et al (2015) estudian 35 casos diagnosticados de PANDAS con sintomatología grave, incluso peligrosa para ellos mismos o para los demás, con una media de edad de inicio a los 7,6 años, que no respondieron favorablemente ni a antibióticos ni a corticoides. Muchos de ellos tenían infección activa por SBHGA en el momento del tratamiento. La plasmaféresis ha demostrado ser segura y efectiva, y lo recomendado son intercambios de 4,5 L de sangre durante 3 a 5 días, divididos en 3 tratamientos de 1,5 L. La mejoría tras este procedimiento es gradual, pero con remisiones duraderas, más incrementadas si se complementa con profilaxis antibiótica. Se produjo alivio de la práctica totalidad de los síntomas, siendo los más destacables TOC, tics y ansiedad, sobre todo de separación. En dos pacientes la respuesta fue muy baja, un 5 y un 20%, en lo que podrían estar interfiriendo nuevas infecciones. Sin embargo, 7 lograron la remisión completa. La disminución de la frecuencia de los síntomas se pudo observar al cabo de 6 meses, así como la reducción de los títulos de autoanticuerpos. Algunos de los síntomas graves mostraron un marcado descenso: 23% a 3% en psicosis, 20% a 3% en restricción alimentaria y 23% a 0 en pensamientos suicidas. En pacientes con sintomatología crónica la respuesta puede no ser tan llamativa. (34)

Los efectos adversos detectados fueron poco frecuentes y todos leves, en relación con la zona de punción (sangrado o hematoma), reacciones vasovagales u hormigueo en los labios. (34)

Cabe destacar que no se ha encontrado asociación entre la duración previa de la enfermedad con la mejoría tras el tratamiento, por lo que la instauración aguda no es un factor de respuesta a la plasmaféresis. (34)

Sigra et al (2018), aunque no hay evidencia suficiente para realizar una recomendación de estos tratamientos, concluye tras su estudio de revisión que, tanto los antibióticos, como la Ig IV o la plasmaféresis, producen mejoría de los síntomas. Sugiere que en casos en los que haya evidencia de neuroinflamación se pauten corticoides, AINEs, Ig IV o plasmaféresis, debido a su carácter antiinflamatorio e inmunomodulador. Los efectos secundarios registrados fueron leves o moderados y se consideran tratamientos menos nocivos que los psicofármacos. (28)

4.2.6. Psicoterapia y psicofármacos

El caso clínico descrito por Fusco et al (2010) se trata de un niño con síntomas de corea y tics que interfieren en su vida diaria en el que se identificaron niveles de ASLO elevados, por lo que se decidió tratar con penicilina reforzada con benzilpenicilina benzatina. La mejoría fue temporal, ya que tras la interrupción del tratamiento reaparecieron los síntomas. Se añadió tetrabenazina, un inhibidor reversible de los transportadores de monoaminas vesiculares que actúa reduciendo la reabsorción de dopamina en las vesículas sinápticas, a dosis de 12,5 mg 2 veces al día, logrando un alivio importante de los movimientos coreiformes. Se trata del primer caso de PANDAS tratado con este fármaco para reducir los síntomas neurológicos. (36)

Thienemann et al (2017) defiende la importancia de tratar los síntomas psiquiátricos mientras reciben a la vez tratamiento etiológico. Establece que para reducir el sufrimiento del paciente y su familia es necesario añadir terapias de apoyo, conductuales y educativas. Su estudio plantea unas guías de consenso de tratamiento sintomático basadas en la experiencia clínica. Uno de los pilares más importantes es la instrucción familiar en la enfermedad, destacando la relevancia de educar normalmente al niño, estableciendo límites, una vez que el episodio agudo remita. En su domicilio deben retirar de su alcance objetos peligrosos que pueda usar, contra él mismo o contra los demás, cuando la sintomatología se agrave, y tener elaborado un plan para pedir ayuda en caso de ser necesario. Igual de relevante es llevar a cabo un plan de adaptación escolar a los síntomas que padezca, siendo revisado anualmente, puesto que la asistencia a la escuela y la mayor normalización académica posible son parte del tratamiento psicoterapéutico. Para el tratamiento del TDAH el metilfenidato es de primera línea, seguido de la atomoxetina y de la guanfacina. (37)

La terapia cognitivo-conductual ya fue mencionada como efectiva por Arnold et al (2001) (38). Dentro de ésta, la técnica de exposición y prevención de la respuesta es efectiva para algunos de los síntomas como el TOC, la restricción alimentaria, tics graves, entre otros. Tiene la finalidad de reducir el sufrimiento y facilitar técnicas para afrontar los síntomas y los estresores. Para los trastornos del sueño lo primero es establecer medidas de higiene con horarios regulares y ambiente adecuado. Si esto no fuese suficiente, se añadirían fármacos, aunque ninguno ha sido aprobado por la FDA en niños. (37)

Para el tratamiento de los tics se emplean terapias de entrenamiento de inversión de hábito o intervención integral conductual. Si no resulta efectivo, se procede a administrar psicofármacos. (37)

Para contribuir a un mejor funcionamiento del niño es muy importante tratar cada síntoma que lo incapacite: depresión, dolor, agresividad... Los psicofármacos se usan con monitorización de los efectos secundarios. Los más empleados son ISRS (fluoxetina, sertralina, clomipramina y fluvoxamina son los aprobados por la FDA para TOC pediátrico), benzodiazepinas, antipsicóticos (risperidona y aripiprazol), clonidina y estabilizadores del ánimo. (37)

En el caso clínico definido por Guido et al (2019) se realiza tratamiento con terapia de desensibilización y reprocesamiento del movimiento ocular (EMDR) con el objetivo de mejorar los tics. Consta de 8 fases y consiste en desarrollar técnicas que ayuden a utilizar redes

cerebrales adaptativas que conecten con los componentes disfuncionales almacenados tras experiencias adversas en la infancia. La técnica empleada es la distracción con movimientos oculares mientras el niño piensa en lo que le resulta traumático. También parece tener una cierta acción sobre la neuroinflamación. Los resultados de este caso fueron favorables, con una reducción de la gravedad de los tics (escala de YGTSS de 56 a 12), tanto motores como vocales, y TOC (CY-BOCS de 17 a 8), logrando no tener recaídas a largo plazo. (39)

Deben asociarse técnicas de entrenamiento de los padres para gestionar las diversas situaciones que presente su hijo a lo largo de la enfermedad, puesto que se ha visto una mejoría de los síntomas cuando hay buena comunicación intrafamiliar y se produce un mejor afrontamiento de situaciones estresantes. (39)

4.2.7. Tratamiento quirúrgico

Los tratamientos quirúrgicos contemplados en esta enfermedad son la adenoidectomía y la amigdalectomía, ya que son los órganos más afectados por el SBHGA. Casi todos los estudios establecen que la amigdalectomía puede ser parte del tratamiento, pero según Aróstegui et al (2003), puede actuar como desencadenante del cuadro, ya que la sintomatología del caso descrito en su trabajo se produjo tras este tipo de cirugía, con elevación posterior del título de ASLO (previamente niveles normales). (30)

Por el contrario, Fusco et al (2010) concluye que la amigdalectomía puede resultar en una disminución de los síntomas de TOC y otras comorbilidades, hasta el punto de poder retirar otros tratamientos concomitantes como los antibióticos y producir una remisión completa de la clínica con normalización de los niveles de ASLO. (36)

En la revisión llevada a cabo por Cocuzza et al (2022) se observó una mejoría de los síntomas de TOC tras la cirugía en el 62% de los pacientes (80 entre 129) en comparación con el 56,87% del grupo control que no fue sometido a la operación (91 entre 160). En uno de los estudios incluidos (de Demesh et al) se estableció una mejoría incluso en aquellos pacientes que no habían respondido de forma positiva previamente al tratamiento antibiótico. Otro estudio (de Prasad et al) perteneciente a esta revisión sistemática comparó los resultados entre pacientes sometidos a adenoamigdalectomía solamente, a adenoamigdalectomía con Ig IV coadyuvante y pacientes no sometidos a ninguna intervención quirúrgica. Se observó una mejoría de los síntomas, pero no una disminución en su frecuencia (salvo para los movimientos coreiformes, que sí se redujeron). Sin embargo, existían sesgos que podrían influir en estas conclusiones, tales como haber recibido tratamiento antibiótico, rituximab, corticoides o plasmaféresis anteriormente a la cirugía. Aunque se encuentran leves beneficios de la intervención, no se consideran resultados estadísticamente significativos. (2)

En el estudio realizado por Windfuhr et al (2016) se consideraron como indicación de amigdalectomía los episodios recurrentes de infección faríngea por SBHGA. La mayoría de los niños tenían infección activa o exposición previa al estreptococo. En mitad de los casos clínicos se observó una remisión completa y en otros tres una mejoría de los síntomas, pero las series de casos no han demostrado este beneficio. Además, se han realizado estudios moleculares de muestras amigdalares de niños con PANDAS activo en comparación con niños ya

amigdalectomizados, llegando a la conclusión de que hay diferencias significativas en determinados factores inflamatorios como pueden ser la IL-8, el TNF- α o el IFN- γ . (40)

Se ha registrado algún caso de PANDAS tras amigdalectomías, lo que sugiere que pueden no tener efecto sobre la prevención de nuevas infecciones. Asimismo, 20 de 43 pacientes estaban amigdalectomizados y desarrollaron el síndrome igualmente. (40) Sin embargo, dos años más tarde, Sigra et al (2018). llegó a la conclusión de que la amigdalectomía, junto con el tratamiento antibiótico, podrían ser eficaces en la prevención de nuevas infecciones estreptocócicas que deriven en recaídas de la enfermedad. (28) Finalmente, se establece que este procedimiento debería llevarse a cabo únicamente en ensayo controlado con seguimiento posterior. (40)

5. DISCUSIÓN

Como ya se ha mencionado a lo largo de este trabajo, el PANDAS tiene una clara prevalencia en el género masculino, si bien no se conoce la razón. Sin embargo, si se desarrolla anorexia en el contexto de este síndrome se produce más habitualmente en niñas. (21)

Parece que existe una cierta predisposición genética e inmunológica porque son frecuentes los antecedentes familiares y personales, tanto de trastornos psiquiátricos como de enfermedades autoinmunes. También es destacable la presencia de antecedentes de infecciones faríngeas de repetición y otras relacionadas con el SBHGA.

Tras analizar los estudios se llega a la conclusión de que los criterios diagnósticos propuestos son útiles, ya que permiten identificar clínicamente a un grupo homogéneo de pacientes. Lo más relevante en este proceso es evaluar la agudeza de instauración de la sintomatología, ya que es un aspecto diferencial respecto a otras patologías con similares características. (23) Además, la mayoría presentan cultivo positivo para SBHGA o niveles elevados de ASLO en sangre, lo cual apoya el diagnóstico. El curso de la enfermedad no es lineal, se presenta con remisiones y exacerbaciones periódicas, las cuales no se producen solo por una reinfección por el estreptococo, sino que se han identificado otros gérmenes implicados. (22)

La presentación clínica es muy variable. Entre los incontables síntomas, los más destacados y más frecuentes son las obsesiones, compulsiones, tics y ansiedad de separación. Las obsesiones más típicas son las relacionadas con los miedos de contaminación y fobias, pero también pueden tener pensamientos intrusivos, miedos infundados y comportamientos repetitivos (23). Otros síntomas bastante habituales son comportamientos de oposición, hiperactividad/déficit de atención, trastornos del sueño y siendo más grave, restricción de la ingesta, la cual parece estar aumentándose entre los varones en la población general. Esto podría estar en relación con el síndrome del que aquí hablamos, pero no es demostrable porque todavía continúa siendo infradiagnosticado. La restricción alimentaria, cuando aparece, suele ser grave y, en ocasiones, incluso requerir ingreso hospitalario para asegurar una correcta nutrición, hidratación y monitorizar los niveles electrolíticos. La existencia de este tipo de problema con la comida en los niños y niñas con PANDAS puede explicarse porque ambos comparten una característica etiopatogénica: el mimetismo molecular.

Los síntomas con más gravedad vital suelen ser los relacionados con la alimentación y los pensamientos suicidas derivados de la frustración por las obsesiones. Precisarán un control más estricto cuando estén presentes.

En lo que respecta a los tratamientos, no se dispone de pruebas contundentes para recomendar la utilización de antibióticos, inmunoterapia, terapia cognitivo-conductual, ISRS, neurolépticos o la realización de amigdalectomía. (28) Sin embargo, en los estudios aquí analizados la mayoría de las respuestas son positivas, con mejoría de los síntomas de forma rápida. Debido a la inflamación que se produce en el cerebro y la base inmunológica de este proceso, los AINEs y los corticoides resultan de utilidad para aliviar algunos síntomas. Lo más recomendable sería realizar tratamiento etiológico usando antibióticos para erradicar el

estreptococo, combinándolo con tratamientos sintomáticos como AINEs, corticoides, psicofármacos para los síntomas neuropsiquiátricos, y en casos más graves, recurrir a la Ig IV o a la plasmaféresis, ya que son técnicas más invasivas que requieren ingreso, por lo que deberían reservarse como última opción cuando todos los demás tratamientos fracasan. Sin embargo, existen unas indicaciones que colocan estos tratamientos como de primera línea: agresividad/violencia con peligro para sí mismo y/o para otros, ideas o intentos suicidas y restricción alimentaria severa. (34)

Como profilaxis no hay consenso sobre que la amigdalectomía reduzca las exacerbaciones, por lo que no debe realizarse de rutina, salvo que haya alguna indicación como síntomas respiratorios obstructivos durante el sueño debido al gran tamaño de las amígdalas. Existen limitaciones en la eficacia de los antibióticos profilácticos, aunque han demostrado ser más efectivos en la remisión de los síntomas durante el brote agudo, ya que la erradicación del estreptococo parece mejorar los síntomas de TOC. Aun así, en casos en los que se produzcan muchas recurrencias con reinfecciones por SBHGA podrían pautarse antibióticos como profilaxis a mayores del tratamiento sintomático.

Deberá llevarse a cabo ingreso hospitalario cuando los síntomas sean tan graves que pongan en riesgo su vida o la de otros, o cuando el tratamiento precise monitorización. (37) También se ingresará a los pacientes que vayan a recibir Ig IV o plasmaféresis (utiliza una vía central, generalmente la vena femoral).

También son recomendables las terapias cognitivo-conductuales con exposición y prevención de respuesta, así como psicoeducación y otras técnicas que ayudan a controlar mejor el impacto que tienen los síntomas en la vida diaria, así como a evitar posibles desencadenantes (estresores).

La mayoría de los estudios incluidos en esta revisión sistemática tienen un tamaño muestral pequeño y presentan una importante cantidad de sesgos que hace que los resultados no sean tan concluyentes como para que se puedan aplicar a todos los casos de PANDAS por igual. De hecho, existe una gran variabilidad individual en la presentación clínica y en la respuesta al tratamiento según el momento de la enfermedad, la gravedad de la sintomatología y la situación personal de cada paciente. Por eso, es fundamental individualizar el tratamiento, aunque la mayoría hayan demostrado tener beneficios. Lo más efectivo parece utilizar una combinación de todos ellos y realizar reajustes periódicos debido a la fluctuación de los síntomas.

Asimismo, el consenso clínico respecto a la estrategia óptima de tratamiento es deficiente y, a pesar de que en el año 2020 el PANDAS Physicians Network haya desarrollado unas guías clínicas de tratamiento para PANS/PANDAS según la gravedad de la sintomatología (41), se necesita seguir investigando sobre esta enfermedad para aumentar los conocimientos en su etiopatogenia y así poder desarrollar terapias más dirigidas. También sería relevante obtener resultados más universales en cuanto a los tratamientos a emplear, con el fin de poder crear protocolos específicos de actuación.

6. CONCLUSIONES

- 1) La clínica de PANDAS es muy variada, pero algunos síntomas están casi siempre presentes y ayudan a su identificación, siendo muy relevante la forma abrupta de aparición con síntomas obsesivos-compulsivos y tics.
- 2) No existe ningún protocolo de tratamiento universal a pesar de que el PANDAS Physicians Network ha desarrollado en el año 2020 unas guías para la actuación clínica ante este síndrome según su gravedad.
- 3) La mayoría de los tratamientos son efectivos, pero es necesario adaptar la terapia a cada paciente, ya que hay mucha variabilidad en la presentación de los síntomas y en la respuesta a los tratamientos.
- 4) Además de tratar la causa subyacente, debe realizarse tratamiento sintomático para aliviar el sufrimiento mediante psicoterapia o psicofármacos.
- 5) Se necesitan más estudios sobre esta enfermedad, con muestras más amplias y menor riesgo de sesgo, para obtener resultados más objetivos de posibles tratamientos que permitan realizar un protocolo universal.

7. BIBLIOGRAFÍA

- (1) Stanford Children's Health. ¿Qué son PANS/PANDAS? [Internet]. C2021 [citado el 9 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.stanfordchildrens.org/es/service/pans-pandas/what-are-pans-pandas>.
- (2) Cocuzza S, Maniaci A, La Mantia I, Nocera F, Caruso D, Caruso S, et al. Obsessive-Compulsive Disorder in PANS/PANDAS in Children: In Search of a Qualified Treatment—A Systematic Review and Metanalysis. *Children* 2022 Jan 26;9(2):155.
- (3) Pavone P, Ceccarelli M, Marino S, Caruso D, Falsaperla R, Berretta M, et al. SARS-CoV-2 related paediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome. *Front The Lancet. Child & Adolescent Health* 2021 May-June.
- (4) Kondo K KT. Improvement in Gilles de la Tourette syndrome after corticosteroid therapy. *Ann Neurol* 1978;4:387-91.
- (5) Matarazzo EB. Tourette's syndrome treated with ACTH and prednisone: report of two cases. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 1992;2:215-26.
- (6) Swedo SE, Leonard HL, Mittleman BB, Allen AJ, Rapoport JL, Dow SP, et al. Identification of children with pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections by a marker associated with rheumatic fever. *Am J Psychiatry* 1997;154:1102.
- (7) Swedo SE, Leonard HL, Garvey M, Mittleman B, Allen AJ, Perlmutter S, et al. Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated With Streptococcal Infections: Clinical Description of the First 50 Cases. *The American journal of psychiatry* 1998 Feb 01;155(2):264-271.
- (8) Fernández Ibieta M, Ramos Amador JT, Auñón Martín I, Marín MA, González Tomé M^a, Simón de las Heras R. Trastornos neuropsiquiátricos asociados a estreptococo. *Anales de pediatría (Barcelona, Spain: 2003)* 2005;62(5):475-478.
- (9) Jaspers-Fayer F, Han SHJ, Chan E, McKenney K, Simpson A, Boyle A, Ellwyn R, Stewart SE. Prevalence of Acute-Onset Subtypes in Pediatric Obsessive-Compulsive Disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2017 May;27(4):332-341.
- (10) Giuliano JD. Prevalence of pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infection by history in a consecutive series of community referred children evaluated for tics. *Ann Neurol* 1998 Oct;44(4):656-7.
- (11) Betancourt-Fursow YM, Jiménez-León JC, Jiménez-Betancourt CS, Castillo VE. Trastornos neuropsiquiátricos autoinmunes asociados a la infección estreptocócica en la edad pediátrica: PANDAS. *Rev Neurol* 2003;36(Suppl 1):95-100.
- (12) Frick L, Pittenger C. Microglial Dysregulation in OCD, Tourette Syndrome, and PANDAS. *Journal of Immunology Research* 2016 Jan 01;2016:8606057-8.

- (13) Vallejo Ruiloba J, Berrios GE. Estados obsesivos / Julio Vallejo Ruiloba, German E. Berrios. 3rd ed. Barcelona etc: Masson; 2006.
- (14) Neuropsicología R, Neuropsiquiatría Y Neurociencias. D Desarrollo de las Funciones Ejecutivas y de la Corteza Prefrontal. Abril 2011;11:159.
- (15) Orefici G, Cardona F, Cox CJ, Cunningham MW, et al. Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal Infections (PANDAS). In: Ferretti JJ SD, Fischetti VA, editor. Streptococcus pyogenes: Basic Biology to Clinical Manifestations [Internet] Oklahoma City (OK): University of Oklahoma Health Sciences Center; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK333433/>; 2016.
- (16) Kumar A WM, Chugani HT. Evaluation of basal ganglia and thalamic inflammation in children with pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infection and tourette syndrome: a positron emission tomographic (PET) study using 11C-[R]-PK11195. J Child Neurol. 2015 May;30(6):749-56.
- (17) Prato A, Gulisano M, Scerbo M, Barone R, Vicario CM, Rizzo R. Diagnostic Approach to Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated With Streptococcal Infections (PANDAS): A Narrative Review of Literature Data. Front Pediatr 2021 Oct 27;9:746639.
- (18) Quagliariello A, Del Chierico F, Russo A, Reddel S, Conte G, Lopetuso LR, et al. Gut Microbiota Profiling and Gut–Brain Crosstalk in Children Affected by Pediatric Acute-Onset Neuropsychiatric Syndrome and Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated With Streptococcal Infections. Front Microbiol 2018 -04-06;9.
- (19) Swedo SE, Frankovich J, Murphy TK. Overview of Treatment of Pediatric Acute-Onset Neuropsychiatric Syndrome. Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology 2017 - 09;27(7):562.
- (20) Page MJ, Mckenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021 - 03-29.
- (21) Toufexis MD, Hommer R, Gerardi DM, Grant P, Rothschild L, D'Souza P, et al. Disordered Eating and Food Restrictions in Children with PANDAS/PANS. Journal of child and adolescent psychopharmacology 2015 Feb;25(1):48-56.
- (22) Murphy TK, Kurlan R, Leckman J. The Immunobiology of Tourette's Disorder, Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcus, and Related Disorders: A Way Forward. Journal of child and adolescent psychopharmacology 2010 Aug 01;20(4):317-331.
- (23) Swedo SE, Seidlitz J, Kovacevic M, Latimer ME, Hommer R, Lougee L, et al. Clinical Presentation of Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal infections in Research and Community Settings. Journal of child and adolescent psychopharmacology 2015 Feb;25(1):26-30.

- (24) Coccuza S, Marino S, Gulino A PE, Murabito P, Maniaci A, Sabino L, et al. ENT involvement and orobuccal movements' disorders in PANDAS patients: assessment and rehabilitations tools. 2019;23(10):4110-4117.
- (25) Jadah RHS, Mujeeb AA. Neuropsychiatric symptoms following sore throat in a young boy. BMJ case reports 2019 Jan 01;12(1):e227540.
- (26) 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 of Patients in an Academic Community-Based PANS Clinic. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 2017 -09;27(7):629.
- (27) Brown KD, Farmer C, Freeman GM, Spartz EJ, Farhadian B, Thienemann M, et al. 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 Pediatric Acute-Onset Neuropsychiatric Syndrome Clinic. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 2017 -09;27(7):619.
- (28) Sigra S, Hesselmark E, Bejerot S. Treatment of PANDAS and PANS: a systematic review. *Neuroscience and biobehavioral reviews* 2018 Mar 01;86:51-65.
- (29) Blankenship P, Kurek K. Azithromycin Prophylaxis in an Adolescent With PANDAS. *The journal of pediatric pharmacology and therapeutics* 2020 Jan;25(1):61-63.
- (30) Aróstegui S, Agüero JA, Éscar C. PANDAS tras amigdalectomía. *Anales del sistema sanitario de Navarra* 2003 Aug;26(2).
- (31) Burchi E PS. Antibiotics for PANDAS? Limited Evidence: Review and Putative Mechanisms of Action. *Prim Care Companion CNS Disord* 2018 May 3;20(3):17r02232.
- (32) Vitaliti G, Tabatabaie O, Matin N, Ledda C, Pavone P, Lubrano R, et al. The usefulness of immunotherapy in pediatric neurodegenerative disorders: A systematic review of literature data. *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 2015 Dec 02;11(12):2749-2763.
- (33) Perlmutter SJ, Leitman SF, Garvey MA, Hamburger S, Feldman E, Leonard HL, Swedo SE. Therapeutic plasma exchange and intravenous immunoglobulin for obsessive-compulsive disorder and tic disorders in childhood. *The Lancet* 1999 Oct 2;354(9185):1153-1158.
- (34) Latimer ME, L'Etoile N, Seidlitz J, Swedo SE. Therapeutic Plasma Apheresis as a Treatment for 35 Severely Ill Children and Adolescents with Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal Infections. *Journal of child and adolescent psychopharmacology* 2015 Feb;25(1):70-75.
- (35) Kovacevic M, Grant P, Swedo SE. Use of Intravenous Immunoglobulin in the Treatment of Twelve Youths with Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal infections. *Journal of child and adolescent psychopharmacology* 2015 Feb;25(1):65-69.

- (36) Fusco FR, Pompa A, Bernardi G, Ottaviani F, Giampà C, Laurenti D, et al. A Case of PANDAS Treated With Tetrabenazine and Tonsillectomy. *Journal of child neurology* 2010 May 01;25(5):614-615.
- (37) Thienemann M, Murphy T, Leckman J, Shaw R, Williams K, Kappahn C, et al. Clinical Management of Pediatric Acute-Onset Neuropsychiatric Syndrome: Part I—Psychiatric and Behavioral Interventions. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 2017 Sep;27(7):566-573.
- (38) Arnold PD, Richter MA. Is obsessive-compulsive disorder an autoimmune disease? *Return to*. 2001;13(10).
- (39) Guido CA, Zicari AM, Duse M, Spalice A. Eye movement desensitisation and reprocessing (EMDR) treatment associated with parent management training (PMT) for the acute symptoms in a patient with PANDAS syndrome: a case report. *Italian Journal of Pediatrics* 2019 Jun 26;45(1):74.
- (40) Windfuhr JP. Tonsillectomy remains a questionable option for pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections (PANDAS). *Plant Disease* 2016 Dic 15;15(Doc07).
- (41) PANDAS Physicians Network. PANS/PANDAS TREATMENT GUIDELINES. 2020; Available at: <https://www.pandasppn.org/flowchart/#treat>. Accessed 25/06/2023.
- (42) PANDAS Physician Network. PANDAS/PANS Flowchart. [En línea]. Accedido el 9 de mayo de 2023. <https://www.pandasppn.org/flowchart/>.