



UNIVERSIDAD DE ESPECIALIDADES ESPÍRITU SANTO

**FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS “ENRIQUE ORTEGA MOREIRA”
ESCUELA DE MEDICINA**

**“MANIFESTACIONES NEUROPSIQUIÁTRICAS POST - INFECCIÓN
ESTREPTOCÓCICA EN NIÑOS DE CINCO A QUINCE AÑOS DE EDAD
DEL INSTITUTO DE NEUROCIENCIAS DE GUAYAQUIL DURANTE
2016 AL 2017”.**

Trabajo de Investigación que se presenta como requisito previo para la
obtención del título de médico.

Autor: Evelyn Carolina Loor Santacruz.

Tutora: Dra. Fanny Solórzano.

Tutor hospitalario: Dr. Carlos Orellana.

Samborondón, Septiembre del 2017.

APROBACIÓN DEL CO-TUTOR

SAMBORONDÓN, AGOSTO DEL 2017

DE MIS CONSIDERACIONES:

Yo, Dr. Carlos Orellana Román, en calidad de cotutor voluntario del trabajo de investigación sobre el tema: **“ALTERACIONES NEUROPSIQUIÁTRICAS POST-INFECCIÓN STREPTOCOCCUS PYOGENES EN NIÑOS DE 5 A 15 AÑOS DE EDAD DEL INSTITUTO DE NEUROCIENCIAS DE GUAYAQUIL DURANTE 2016 - 2017.”** presentado por la estudiante Evelyn Carolina Loor Santacruz, egresada de la carrera de Medicina

Mediante la presente certifico que el trabajo ha sido revisado de acuerdo a los lineamientos establecidos y reúnen los criterios científicos y técnicos de un trabajo de investigación científica, así como los requisitos y méritos suficientes para ser sometido a la evaluación del jurado examinador designado por el Honorable Consejo de Facultad de Medicina “Enrique Ortega Moreira”, de la Universidad de Especialidades Espíritu Santo.

Atentamente.

Dr. Carlos Orellana Román

DEDICATORIA

Todo mi esfuerzo y dedicación se lo dedico principalmente a nuestro creador, Dios, por haber depositado en mí los dones de la sabiduría y de la paciencia para emprender esta carrera a la que siempre llame apostolado de amor, y el don de la resiliencia para seguir adelante a pesar de los incontables obstáculos que hicieron de este trayecto una verdadera experiencia de vida.

A mis ejemplares progenitores, mi madre Luisa Santacruz Gavilánez y mi padre Edgar Loor Reyes, en dos palabras; “ángeles terrenales” con los que Dios fue inmensamente bondadoso conmigo. Fueron siempre mi motivación e impulso diario de cada meta emprendida a lo largo de estos 24 años y mis bases de edificación como ser humano.

A mis hermanos, Jennifer Loor Santacruz y David Loor Santacruz, cuya confianza, ánimo y palabras de aliento fueron siempre oportunas y palpables en este arduo pero hermoso caminar.

A mi sobrina, Mariana Rizzo Loor, la luz de mis ojos y la pequeña más amorosa y la más colaboradora de mi vida; quien me reconfirma día a día que ser tía es una de las más grandes bendiciones que nos pueden dar los hermanos.

A mi futuro compañero de vida, gracias por la paciencia y la comprensión ante la falta de tiempo, por su ayuda idónea ante las fuertes dosis de estrés con la que vivimos los estudiantes de medicina; y más aún gracias por sostener fuerte mi mano.

No puedo dejar pasar mi dedicatoria a mi nana, María Luisa Vásquez Rodríguez †, ausente físicamente pero viva en mi mente; su amor

incondicional, apoyo incansable y entrega desinteresada fueron elementales para llegar al ideal anhelado.

A mis amigos desde hace 5 años atrás, mi grupo de estudio y mis cuasi-hermanos que me fue dando la vida; con quienes ya sea de día, de noche o de madrugada reforzamos lo aprendido en las aulas junto a nuestros libros, apuntes de repaso y el infaltable café.

Siempre recordare con agrado y emoción cada pasillo de la universidad donde nos formamos y vivimos momentos de alegrías, nerviosismo, incertidumbre, miedos, tristezas, y así mismo grandes victorias.

Les dedico con total entrega este logro desde lo más profundo de mí ser, agradecida y motivada a seguir conquistando nuevas metas, donde el límite me es el cielo.

RECONOCIMIENTO

La realización de este estudio como tesis para obtener el título de médico logró ser posible, en primera instancia, inmensas gracias a la planificación y organización de la Escuela de Medicina de la Facultad de Ciencias Médicas de mi prestigiosa Universidad.

En segundo lugar, estoy agradecida con la guía, entusiasmo y consejo de mis tutores, la Dra. Fanny Solórzano y el Dr. Carlos Orellana, quienes lograron que esta temática de difícil estudio sea realizada con éxito; así mismo agradezco enormemente a la cooperación constante de la Dra. Adelaida Alvear y de la Dra. Paola Escobar, coordinadoras del área de docencia y del área de investigación del Instituto de Neurociencias de Guayaquil, respetivamente; puesto que gracias a ellas logre recolectar datos para el presente estudio y fundamentarlos por medio de las recomendaciones y orientaciones que amablemente me brindaron.

En tercer lugar, no solo les agradezco sino que exalto la ayuda, guía y motivación constante de la Bióloga Alexandra Narváez y la Bióloga Edith Montero, miembros de la Facultad de Medicina, quienes desde el inicio de la carrera hasta la actualidad demostraron toda su calidad humana, disposición y compromiso con sus estudiantes, por ello y muchas razones más estoy agradecida por siempre.

Agradezco a todas las personas que directa o indirectamente contribuyeron de forma notable en la realización de este estudio, como al personal de estadística y secretarías del Instituto de Neurociencias, por nombrar a algunos. Finalmente, y para concluir, mi más profundo agradecimiento a toda mi familia y amigos, que han hecho de este tema de tesis una razón más para recordarme lo inmensamente afortunada que Dios me ha permitido ser.

ÍNDICE GENERAL

APROBACIÓN DEL TUTOR	I
APROBACIÓN DEL CO-TUTOR	II
DEDICATORIA	III
RECONOCIMIENTO	V
ÍNDICE DE CUADROS	IX
ÍNDICE DE GRÁFICOS	X
RESUMEN	XI
INTRODUCCIÓN	1
CAPÍTULO 1	4
1.1. ANTECEDENTES	4
1.2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	5
1.3 JUSTIFICACIÓN	6
1.4 OBJETIVOS GENERALES Y ESPECÍFICOS	8
1.5 FORMULACIÓN DE HIPÓTESIS DE INVESTIGACIÓN.	9
CAPÍTULO 2: MARCO TEÓRICO O CONCEPTUAL	10
2.1. ASPECTOS TEÓRICOS	10
2.2. MARCO CONCEPTUAL:	27
2.3. FUNDAMENTACIÓN LEGAL	30

CAPÍTULO 3: METODOLOGÍA	31
3.1 DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN: TIPO DE INVESTIGACIÓN.	31
3.1.1. ALCANCE	31
3.1.2. LUGAR	32
3.1.3. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES	33
3.2 SELECCIÓN DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO	35
3.2.1. POBLACIÓN Y MUESTRA	35
3.2.2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN	37
3.2.3. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	38
3.3 DESCRIPCIÓN DE LOS INSTRUMENTOS, HERRAMIENTAS Y PROCEDIMIENTOS DE LA INVESTIGACIÓN.	38
3.3.1. INSTRUMENTOS	38
3.3.2. HERRAMIENTAS	38
3.3.4. PROCEDIMIENTOS DE LA INVESTIGACIÓN.	40
3.4. CRONOGRAMA:	41
3.5. ASPECTOS ÉTICOS	42
CAPÍTULO 4: ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS	43
ANÁLISIS	43
DISCUSIÓN	56
CAPÍTULO 5: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	59
ANEXOS	62
CERTIFICADO DE REVISION POR EL TUTOR	63
APROBACIÓN DEL ESTUDIO POR EL HOSPITAL	64
BASE DE DATOS DE LA MUESTRA	65
DATOS ESTADÍSTICOS DE PACIENTES DE LA MUESTRA	75
CRONOGRAMA	79
APORTE: ENCUESTA	81

INFORMACION BREVE PARA EL PACIENTE/ FAMILIARES	83
ABREVIACIONES Y ACRONIMOS EMPLEADOS:	87
BIBLIOGRAFÍA	88

ÍNDICE DE CUADROS

TABLA 1 CRITERIOS DEL INSTITUTO NACIONAL DE SALUD MENTAL (NIMH) PARA PANDAS	11
TABLA 2 TABLA 1 CRITERIOS CLÍNICOS DE PANS	12
TABLA 3 CLASIFICACIÓN DE LOS TICS MOTORES Y VOCALES (5,14).....	22
TABLA 4 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LOS TRASTORNOS DE TICS SEGÚN EL DSM IV Y CIE 10 (14).	22
TABLA 5 PACIENTES CON DIAGNÓSTICO F42: TRASTORNO OBSESIVO - COMPULSIVO.....	65
TABLA 6 PACIENTES CON DIAGNÓSTICO F51: TRASTORNOS NO ORGÁNICOS DEL SUEÑO	67
TABLA 7 PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE F80: TRASTORNOS DEL DESARROLLO DEL HABLA Y EL LENGUAJE	68
TABLA 8 PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE F82: TRASTORNO DEL DESARROLLO DE LA FUNCIÓN MOTRIZ.....	71
TABLA 9 PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE F95: TRASTORNO DE TICS TRANSITORIOS.	74

ÍNDICE DE GRÁFICOS

ILUSTRACIÓN 1	MODELO FISIOPATOLÓGICO DEL SÍNDROME PANDAS	13
ILUSTRACIÓN 2	MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE SBHA (13).....	15
ILUSTRACIÓN 3	LOCALIZACIÓN DE LA SENSACIÓN PREMONITORIA (MODIFICADO POR LECKMAN Y COHEN)	21
ILUSTRACIÓN 4	NÚMERO TOTAL DE PACIENTES PEDIÁTRICOS QUE CUMPLEN CRITERIOS DE INCLUSIÓN	44
ILUSTRACIÓN 5	SEXO DE LOS PACIENTES PEDIÁTRICOS.....	45
ILUSTRACIÓN 6	EDAD DE LOS PACIENTES PEDIÁTRICOS	46
ILUSTRACIÓN 7	FACTORES DE RIESGO DE LOS PACIENTES PEDIÁTRICOS ...	47
ILUSTRACIÓN 8	COMPLICACIONES AL NACER	49
ILUSTRACIÓN 9	CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DEL ESTUDIO	51
ILUSTRACIÓN 10	MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LOS PACIENTES ESTUDIADOS	53

RESUMEN

Importancia: La medicina está en constante avance y como tal, las enfermedades van adoptando distintos conceptos. Antes, referirse a alteraciones neuropsiquiátricas podría demandar la atención del psiquiatra, mientras una infección era solo interés del clínico. Más en la actualidad es necesario tener en consideración que estas alteraciones pueden ser el evento siguiente de una infección estreptocócica; a consecuencia de una reacción auto-anticuerpo, donde está implicada la acción del Linfocito TH17, que por medio de las neuronas olfatorias atraviesa la barrera hematoencefálica, causando una neuroinflamación y afección a ganglios basales, generalmente en un paciente inmunológicamente predispuesto. Las condiciones de vida a nivel físico, mental y social en que se desenvuelven algunos infantes son factores que predisponen a una inmunidad empobrecida.

Objetivo: Determinar la presencia de alteraciones neuropsiquiátricas posteriores a una infección estreptocócica en niños de 5 a 15 años de edad del Instituto de Neurociencias de Guayaquil desde el mes de Enero del 2016 al mes de Junio del 2017.

Métodos y pacientes: Se realizó la revisión de 92 historias clínicas de pacientes pediátricos que cumplieron con los criterios diagnósticos de National Institute of Mental Health, criterios de inclusión y diagnósticos CIE-10.

Problema: el desafío es determinar en la ciudad de Guayaquil la presencia de alteraciones neuropsiquiátricas post-infección estreptocócica, síndrome conocido por sus siglas en inglés como PANDAS, frente al subdiagnóstico y desconocimiento del mismo el país; para de tal forma evitar las complicaciones neurológicas y sociales que acontecen de no ser manejadas a tiempo.

Resultados: Se evidencia edad de inicio de las manifestaciones neuropsiquiátricas en pacientes preescolares (n=41; 44.6%), seguida por escolares (n=36; 39.1%) y adolescentes (n= 15; 16.3%). A predominio del sexo masculino (n=64; 69.5%) frente al femenino (n=28; 30.5%). Los principales factores de riesgo que se evidencian son ansiedad de separación (n=36; 39.1%), depresión (n=17; 18.5%), estrés (n=14; 15.21%), presión social (n=14; 15.21%) y hacinamiento (n=11; 11,9%). Se comprobó el antecedente de infección estreptocócica en un 28% (n= 26) frente a un 72% de pacientes (n=66) que no registraron historia ni pruebas diagnósticas. La incidencia de PANDAS en este estudio fue del 5%.

Conclusión: Los datos obtenidos se asemejan en gran medida a lo investigado en la literatura médica. El abordaje del presente tema poco estudiado en la población ecuatoriana tuvo sus vastos limitantes.

INTRODUCCIÓN

En el país, las enfermedades debidas a infecciones estreptocócicas, específicamente debidas estreptococo beta hemolítico del grupo A (EBHA), también llamado estreptococo pyogenes, causantes de “faringoamigdalitis estreptocócica” y “erisipela estreptocócica”, son bastante frecuentes en especial entre pacientes de edad pediátrica. Se considera que existe poca atención por parte de los padres hacia el manejo terapéutico de dichas infecciones; razón por la cual hemos pasado de una época donde se abusaban de los antibióticos a otra en la cual estos son vistos como innecesarios ante “gripes mal curadas”, como se reportan en las historias clínicas revisadas.

Internacionalmente, las infecciones estreptocócicas se han constituido en el blanco de diversos estudios; esto es, debido a que posterior a las mismas se ha evidenciado la aparición repentina y abrupta de alteraciones neuropsiquiátricas; esencialmente irritabilidad inexplicable, tics motores y vocales, y comportamientos obsesivos compulsivos.

Al conjunto de alteraciones neuropsiquiátricos en la edad pediátrica asociadas a estreptococos, se les otorga el nombre de **síndrome PANDAS**, esto es debido a sus siglas en inglés Paediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcus (1).

El agente bacteriano causal de las enfermedades estreptocócicas por sí solo no se lo concibe como el único generador de estas respuestas nerviosas en el organismo de los niños, sino que se lo relaciona con una serie de eventos gatillantes que podrían estar involucrados, como el hacinamiento, el estrés dentro del hogar o en el medio social y escolar, y la depresión; en resumen todo aquello que podría generar que el sistema inmune del infante este decadente. Así mismo, nuevos estudios han intentado encontrar nuevas causas que expliquen mejor la rápida

capacidad de la bacteria para afectar a los ganglios basales del paciente, incluyendo a las complicaciones al nacer como factores de riesgo a considerar (2).

Mediante diversos estudios basados en evidencias, PANDAS ha sido considerado como una afección autoinmune provocada por una infección estreptocócica a nivel de los ganglios basales (3,4), por tanto las manifestaciones no responden a los neurolépticos convencionales; y por el contrario con una terapia corticoesteroides (hormonas adrenocorticotrópica o prednisona) y con antimicrobianos (penicilinas o amoxicilina más ácido clavulánico) se han evidenciado un control significativo de este síndrome y una progresiva mejoría de la calidad de vida del paciente que la padece (1,2).

El presente estudio se fundamenta como la primera fuente de evidencia en la población ecuatoriana, respecto a la aparición consecutiva de estas manifestaciones neuropsiquiátricas de inicio en la infancia posterior a una infección por estreptococos pyogenes. Se analiza cómo era concebido anteriormente este síndrome y como es actualmente el blanco de fuertes debates entre clínicos y psiquiatras.

Mediante una extensa revisión bibliográfica extensa y actualizada junto con el estudio minucioso de las historias clínicas de los pacientes pediátricos que han acudido a la consulta externa del Instituto de Neurociencias de Guayaquil se obtuvieron datos acerca del sexo, la edad, factores de riesgo, complicaciones prenatales/natales, así mismo y de gran relevancia si existe o no un antecedente de infección estreptocócica ya sea mediante el registro de un laboratorio alterado o una prueba estreptocócica positiva; y finalmente se recabó cual manifestación neuropsiquiátrica es la que se presenta con mayor frecuencia en dicha población.

El principal aporte de esta investigación es ampliar el rango de conocimiento actual que se tiene acerca del síndrome PANDAS y lograr que este no sea infra-diagnosticado mediante una correcta recopilación de datos de cada paciente con manifestaciones como las antes descritas, de tal manera que sea tratado oportunamente; y por tanto abolir las complicaciones neurológicas y sociales que traen consigo a largo plazo.

CAPÍTULO 1

1.1. Antecedentes

Hasta inicios del siglo XX, aun prevalecía el pensamiento de que las enfermedades que manifestaban tics nerviosos, eran netamente consideradas de origen psicógeno. A partir de los estudios realizados por el neurólogo Gilles de la Tourette, se acogió la posibilidad de que dichos tics fueran de etiología orgánica. Así en 1961 el psiquiatra francés Seignot reporto la presencia de tics nerviosos posteriores a encefalitis infecciosa, afirmándose más su base orgánica (5). Los psiquiatras de aquellos tiempos creían que los pacientes con tics también padecían trastornos psicológicos no resueltos o conflictos psicosexuales, por tanto se los manejaba exclusivamente mediante terapia psiquiátrica. Pese a las dificultades de interacción social propia de estos pacientes, a lo largo de la historia existen celebridades con tics nerviosos que lograron la fama, e incluso la fortuna. Casos como estos son: Moliere, Pedro el Grande, Samuel Johnson, el escritor francés André Malraux, Napoleón Bonaparte, el emperador romano Claudio y Wolfgang Amadeus (5) .

En 1998, la Dra. Susan Swedo y colaboradores por primera vez describieron las características clínicas de 50 pacientes pediátricos con trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) y tics nerviosos, los cuales registraron 144 episodios separados de exacerbación de síntomas; registrándose que 45 de ellos (31%) se asociaron con la infección por estreptococo documentada. En base a ello, a dichas manifestaciones desde entonces se las designa como síndrome PANDAS, es decir trastornos neuropsiquiátricos autoinmunes pediátricos asociados con infecciones estreptocócicas (6).

1.2 Planteamiento del problema

En forma general, las manifestaciones neuropsiquiátricas posteriores a una infección estreptocócica han sido erróneamente calificadas como infrecuentes hasta los días actuales, debido principalmente a un subdiagnóstico clínico; ya sea por falta de conocimiento del médico respecto al mismo, o debido a que los padres de familia consideran como un comportamiento incorrecto y otros como propio de la infancia, puesto que en la mayoría de los casos este síndrome inicia siendo de leve intensidad (5).

Por un lado, en el Ecuador las infecciones estreptocócicas son de gran incidencia en la edad pediátrica; manifestándose principalmente como faringoamigdalitis, abscesos periamigdalinos, otitis media aguda, sinusitis aguda; y en menor frecuencia, artritis, glomerulonefritis, escarlatina, endocarditis y fiebre reumática. Además, condiciones como el clima, la automedicación, la resistencia antibiótica, la deficiente higiene en los niños, la cultura de la época y el acudir irregularmente a los controles pediátricos son algunas de las causales por las que la faringoamigdalitis es manejada de manera inadecuada, por lo que son mal curadas y generan que la infección se torne crónica (7).

Por otro lado, de acuerdo al Informe sobre el Sistema de Salud Mental en el Ecuador más actualizado registra que de todos los pacientes atendidos en establecimientos de salud mental ambulatorios:

*“El 29% corresponde a los trastornos del estado de ánimo (afectivos), el 32% corresponde a trastornos neuróticos, relacionados con el estrés; y el 24% concierne a pacientes con epilepsia, trastornos mentales orgánicos, retardo mental, **trastornos conductuales y emocionales** cuya primera aparición ocurre en la infancia o adolescencia (8)”.*

Esto significaría que aproximadamente la cuarta parte del total de la población ecuatoriana, padece trastornos conductuales y emocionales que tienen inicio de aparición en la niñez o la pubertad, sin embargo no existen investigaciones que expliquen en detalle la real incidencia por sexo, ni por edad, ni de posibles causas etiológicas (8).

Además, según el Equipo de Salud Mental, en un reporte de casos realizado en el 2013 muestra que entre las causas de morbilidad los trastornos de la depresión, de la ansiedad, del lenguaje y de la conducta representan juntos más del 35% en el Ecuador, el estudio solo refiere haber incluido a niños y adolescentes (3).

Por tanto, la base de este estudio se fundamenta en la inexistencia de datos estadísticos en el país respecto a la faringoamigdalitis o a los síndromes asociados; tanto en el Instituto Nacional de Estadísticas y Censos (INEC) como en la base de datos del Ministerio de Salud Pública de Ecuador (MSP).

1.3 Justificación

Las alteraciones neuropsiquiátricas y las infecciones estreptocócicas, han sido bastante estudiadas pero solo independientemente, y en la práctica médica requieren ser interrelacionadas; debido a las incontables publicaciones que evidencian que la bacteria *Streptococcus pyogenes*, conocido también como Estreptococo beta-hemolítico grupo A, es el agente etiológico no solo de infecciones sino también causante de una reacción cruzada autoinmune a nivel cerebral, generando manifestaciones neurológicas, denominadas como Síndrome PANDAS en la literatura internacional, acrónimo por sus siglas en inglés, que significa Desordenes Neuropsiquiátricos en edad pediátrica asociada al estreptococo, específicamente el causante de la Faringoamigdalitis en gran medida en los niños,

El manejo terapéutico que se usa para cada trastorno depende de la etiológica del mismo, es por ello que el descubrir la presencia de la infección estreptocócica permitirá adoptar las medidas médicas correctas en este grupo de pacientes. La antibioticoterapia efectiva, además, evitara secuelas neurológicas importantes, como serian la meningitis y los abscesos cerebrales.

La presente investigación responde a la demandante necesidad de crear **estadísticas de incidencia**, base sobre la cual el medico puede reconocer al paciente con alta probabilidad diagnostica de sufrir síndrome PANDAS, evaluando en la historia clínica la edad de inicio, la coexistencia de antecedentes de infección relacionados con el estreptococo, los factores de riesgo y /o las pruebas estreptocócicas positivas. Así mismo este estudio refleja la importancia de elaborar una **guía médica de tamizaje** aplicable a pacientes pediátricos con este tipo de manifestaciones neuropsiquiátricas; que sea una herramienta útil para el diagnóstico y tratamiento oportuno de un síndrome relativamente poco conocido en el medio.

Los resultados obtenidos en este trabajo repercuten en forma de beneficio tanto para los pacientes pediátricos en estudio como para sus familias, donde mediante la confirmación o descarte de que las alteraciones neurológicas sean de etiología infecciosa, se logra que el médico del instituto de neurociencias adopte alternativas adicionales en cuanto el manejo de su paciente, en cuanto a órdenes de exámenes y tratamiento.

La aportación médica que se pretende alcanzar, más allá de recopilar evidencias que comprueben la etiología orgánica de dichas manifestaciones neurológicas; el principal desafío de este estudio es dejar la interrogante en la mente de cada médico que atienda a un niño ¿las manifestaciones motoras, vocales, de la conducta y del sueño pueden deberse a una infección estreptocócica de base?, que adopte el ahínco de

investigador, revise historias clínicas, pruebas realizadas y evalúe si este concluyó tratamientos; que logre pesquisar al síndrome PANDAS antes de seguir siendo tratado únicamente como de carácter psiquiátrico.

1.4 Objetivos generales y específicos

Objetivo General:

Determinar la presencia de alteraciones neuropsiquiátricas posteriores a una infección por *Streptococcus pyogenes* en niños de 5 a 15 años de edad del Instituto de Neurociencias de Guayaquil desde el mes de Enero del 2016 al mes de Junio del 2017.

Objetivos específicos:

- 1) Determinar la incidencia de los síndromes neuropsiquiátricos post-infección estreptocócica en la edad pediátrica.
- 2) Identificar la edad de aparición, el sexo predominante, los factores de riesgo y las complicaciones prenatales/natales que predisponen al desarrollo de las manifestaciones neuropsiquiátricas post-infección estreptocócica en la edad pediátrica.
- 3) Estadificar cuáles son las manifestaciones neuropsiquiátricas post infección estreptocócica que se presentan con mayor frecuencia en los pacientes infantiles.
- 4) Diseñar una guía diagnóstica a forma de encuesta que permita identificar precoz y eficientemente las alteraciones neuropsiquiátricas en pacientes pediátricos.

1.5 Formulación de hipótesis de investigación.

Las infecciones estreptocócicas preceden a las manifestaciones neuropsiquiátricas en los pacientes pediátricos de 5 a 15 años de edad que acuden al Instituto de Neurociencias de Guayaquil durante 2016 al 2017.

CAPÍTULO 2: MARCO TEÓRICO O CONCEPTUAL

2.1. ASPECTOS TEÓRICOS

2.1.1. SÍNDROME PANDAS

El término **PANDAS**, por sus siglas en inglés significan “Paediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcus, es una entidad clínica que conjuga a un conjunto de desórdenes neuropsiquiátricos en niños que resultan de una respuesta autoinmune posterior a una infección estreptocócica; promovida por un evento gatillante. Se han propuesto múltiples etiologías, incluyendo la interacción entre factores genéticos e inmunológicos (1,3,14)

Este síndrome fue descrito por primera vez por la Dra. Susan Swedo en el año 1998, en base a su estudio en un grupo de 50 niños, en los que posterior a un episodio de faringitis reciente, presentaron tics y/o trastornos obsesivo-compulsivos, los cuales incluían rituales de contaminación - limpieza, daño - protección, orden, repetición, coprolalia, rituales vespertinos o diurnos, entre otros (10).

Los primeros 50 casos descritos en el primer estudio de PANDAS incluyó manifestaciones caracterizadas por: labilidad emocional (66%), deterioro del desempeño escolar (60%), cambios de la personalidad (54%), ansiedad de separación (46%), terrores nocturnos (18%), rituales a la hora de acostarse (50%), deterioro en la escritura (36%), comportamientos de oposición (32%) e hiperactividad motora (50%) (11).

En el año 2012, frente a la presencia de cuadros clínicos con rasgos similares pero no del todo coincidentes y ante la búsqueda etiológica que los explique se llegó a un consenso científico, cuya finalidad radica en que todas las manifestaciones de origen neuropsiquiátrico puedan ser englobados en un solo término, PANS, sin minimizar la particularidad que posee cada una de ellas, como lo son distintas causas desencadenantes, distintos métodos diagnósticos, y diferentes enfoques terapéuticos (12).

2.1.2. Criterios clínicos del síndrome PANDAS

PANDAS (1)	Presentación súbita de tics o del TOC.
	Edad de comienzo entre los 3 años de edad y la pubertad
	Inicio brusco, curso episódico: recaída – remisión; cuya reaparición muestra evolución dramática de los síntomas.
	Síntomas relacionados a una infección por estreptococo B-hemolítico del grupo A, o en ausencia de ellos a través del cultivo faríngeo o elevación de títulos de Anticuerpos Anti-estreptocócicos.
	Examen neurológico anormal: hiperactividad motora, tics y movimientos coreiformes, durante la recaída (10).

Tabla 1 Criterios del Instituto Nacional de Salud Mental (NIMH) para PANDAS.

2.1.3. PANDAS VS PANS

PANS, por sus siglas en inglés “Pediatric Acute-onset Neuropsychiatric Syndrome”; hace referencia a un síndrome neuropsiquiátrico pediátrico de inicio agudo en la infancia y adolescencia; es decir quedando excluida en la definición dos características indispensables en la definición de PANDAS: un antecedente de una infección estreptocócica y la base autoinmune responsable (12).

En la actualidad, el síndrome **PANDAS** a su vez, es considerado por otros autores como un subtipo de **PANS**. Ante lo cual existe la premisa que NO todos los casos de **PANS** tienen una infección estreptocócica de base, pero SI todos los casos de **PANDAS** están asociados con infecciones estreptocócicas, al menos temporalmente. El inicio agudo es una característica importante de ambos trastornos, acompañados siempre de tics vocales/motores, movimientos coreiformes tipo piano, la enuresis, los temores nocturnos, la ansiedad de separación, la regresión de aprendizaje y las discapacidades de escritura manual (11).

2.1.4. Criterios clínicos del síndrome PANS

PANS (12).	Comienzo brusco de síntomas Obsesivo - Compulsivos o restricción brusca en la ingesta de alimentos.
	Presencia de al menos dos de los siguientes síntomas neuropsiquiátricos: ansiedad, labilidad emocional, alteraciones del comportamiento, anomalías motoras o sensoriales, irritabilidad, agresividad, mal rendimiento escolar.
	Esta clínica no debe ser explicada por anomalías neurológicas o entidades como la Corea de Sydenham, el síndrome de Tourette o el TOC.

Tabla 2 Criterios clínicos de PANS

Debido al vasto número de alteraciones que PANS engloba, se requiere una valoración exhaustiva con amplio diagnóstico diferencial, vigilando la historia familiar y descartando alteraciones neurológicas diversas así como enfermedades autoinmunes (12).

2.1.5. Fisiopatología del síndrome PANDAS:

Evidencia reciente indica que diversos trastornos neurológicos y psiquiátricos asociados a las ya descritas infecciones estreptocócicas obedecen principalmente a fenómenos de autoinmunidad contra los ganglios basales (4).

La infección en un sistema inmunológico comprometido genera una respuesta autoinmune a nivel del tejido cerebral, donde la población en riesgo es principalmente los niños, por ello se explica que los síntomas inicien durante la infancia y perduren generalmente hasta la adolescencia.

Además solo ciertos pacientes presentan una susceptibilidad a padecerla, es decir que las manifestaciones se desencadenan tras la acción de un "evento gatillante" (4), es allí donde ejerce el papel tanto los factores de riesgo físicos, como la parte genética y el estilo de vida desde su nacimiento hasta su edad actual; factores mentales, respecto al estado de depresión, ansiedad o labilidad emocional del infante; y finalmente a factores sociales, en referencia al estrés tanto en el hogar como en el medio académico(13) .

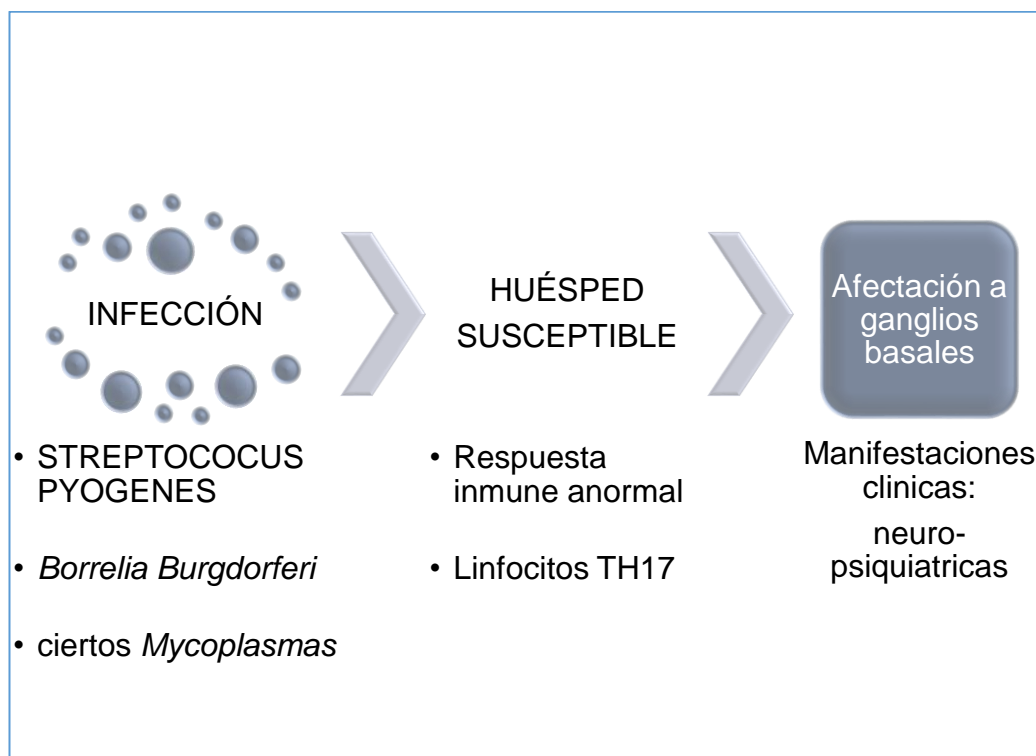


Ilustración 1 Modelo fisiopatológico del síndrome PANDAS

2.1.6. Microorganismos implicados en el síndrome PANDAS:

Se lo concibe como un síndrome desencadenado por un agente etiológico de tipo infeccioso junto a factores ambientales de que incluyen aspectos de tipo físico, mental y social. El principal agente infeccioso implicado en su patogenia está relacionado al Estreptococo Beta Hemolítico Grupo A (EBHA), también conocido como *Streptococcus pyogenes*, campo de estudio del presente trabajo. Sin embargo otros estudios han reportado que en este tipo de pacientes también se han aislado agentes como *la Borrelia Burgdorferi* y ciertos *Mycoplasmas* (4).

2.1.7. Estreptococo beta Hemolítico A (EBHA): DE INFECCIÓN A NEUROINFLAMACIÓN.

El EBHA o *Streptococcus pyogenes*, posee una pared celular bacteriana compuesta por moléculas con gran similitud a las existentes en ciertos órganos humanos, como el corazón, el riñón o el tejido cerebral, las cuales han sido denominadas moléculas "miméticas", las mismas que son reconocidas por el sistema inmune para responder produciendo anticuerpos protectores. Por tanto, los anticuerpos reaccionan no sólo contra las bacterias sino también erróneamente contra los tejidos del huésped, produciéndose autoanticuerpos que atacan al propio cuerpo (14). Sin embargo, la relación parece limitarse sólo a ciertas cepas del microorganismo (4).

Desde el punto de vista clínico el EBHA o *pyogenes* es causante de varias manifestaciones clínicas que varían en incidencia y severidad de acuerdo a la población estudiada. Mediante el siguiente cuadro se clasifican según el mecanismo involucrado en su patogenia (15).

PATOGENIA	MANIFESTACIONES CLINICAS	
	MAS FRECUENTES	MENOS FRECUENTES
Producción de secreción	Faringoamigdalitis Impétigo Celulitis Erisipela Absceso Ectima Linfadenitis Miositis Vulvovaginitis*	Fascitis necrotizante Absceso faríngeo [†] Otomastoiditis Sinusitis Neumonía Artritis/Osteomielitis Meningitis Endocarditis Sepsis
Producción de toxinas	Escarlatina	Síndrome de shock tóxico
Reacción inmunológica	Fiebre reumática Glomerulonefritis aguda Artritis reactiva	Eritema nodoso PANDAS [‡]

Ilustración 2 Manifestaciones clínicas de SBHA (15)

La faringoamigdalitis es la principal manifestación con la que se relaciona una rápida evolución de cronicidad (15), y por tanto es considerada la antesala de estas manifestaciones. Sin embargo, en un estudio se hallaron TOC y tics nerviosos en pacientes con otitis media y sinusitis por estreptococos, por tanto no es exclusivo de la faringoamigdalitis; sino en general cualquier infección que afecte zonas cercanas a los accesos al cráneo (16).

Anteriormente, se consideraba inaccesible el acceso de autoanticuerpos hacia el tejido cerebral; puesto que los vasos cerebrales forman una barrera hematoencefálica extremadamente estrecha como para impedir el paso de moléculas, anticuerpos y células inmunes de la sangre al cerebro. Sin embargo, hace pocos años atrás, se descubrió que:

Las infecciones recurrentes de SBHA provocan una respuesta inflamatoria que desencadena la producción de células inmunes, conocidas como células Th17, un tipo de célula T auxiliar, localizadas en la cavidad nasal (14).

Solo se necesitaba comprender cómo estas células generarían en el huésped inflamación cerebral y manifestaciones neuropsiquiátricas descritas.

Un estudio reciente, dirigido por Drs. Agalliu y sus colegas en el 2015, investigadores del Centro Médico de la Universidad de Columbia (CUMC) y la Universidad de Minnesota, Minneapolis; utilizó ratones infectados intranasalmente para demostrar que:

“Las células Th17 logran su ingreso al cerebro a través de las neuronas olfatorias que emergen de la cavidad nasal, lo logran mediante movimientos a lo largo de la superficie de los axones que se extienden desde la cavidad nasal a través de la placa cribiforme. Este hecho a su vez provoca que la barrera hematoencefálica quede expuesta e indefensa al paso de autoanticuerpos y otras células Th17. A partir de allí, estas alcanzan el bulbo olfatorio del cerebro, y se promueve la neuroinflamación” (14).

Un dato bastante destacable, y es que si bien se han observado abundantes bacterias identificadas como SBHA en la nariz de los niños, es notable que estas nunca penetran en el cerebro directamente (14). Este hecho, es lo que diferenciaría al EBHA del Estreptococo del Grupo B, principal causante de meningitis bacteriana, cuyo microorganismo ocasiona directamente la neuroinflamación ante su ingreso al cerebro.

Todo lo anteriormente recabado representa una guía para futuros investigadores en la búsqueda de una prueba diagnóstica más efectiva y específica para la pesquisa de PANDAS, puesto que actualmente solo es posible diagnosticarla basándose en criterios clínicos: síntomas neuropsiquiátricos mas la presencia de una infección por SBHA o autoanticuerpos contra las proteínas cerebrales.

2.1.8. Factores de riesgo a considerar en el síndrome PANDAS:

De acuerdo a la literatura revisada, los factores predisponentes son:

- ❖ **Periodos** de mayor estrés, labilidad emocional, tensión o presión social: casos registrados durante el inicio del periodo escolar (4,15).
- ❖ **Situaciones de ansiedad:** por separación de los padres (4)
- ❖ Habitar en climas húmedos y/o condiciones de hacinamiento (2,11).
- ❖ **Problemas conductuales:** conducta oposicionista, trastornos del sueño, nicturia (18)
- ❖ **Trastornos del aprendizaje** (11, 4).
- ❖ **Síntomas somáticos:** gastrointestinales, dolor generalizado de carácter inflamatorio y otras condiciones de la artritis (18).
- ❖ **Amigdalectomía:** siendo reportado en España casos en que a partir de dicho procedimiento iniciaron las manifestaciones (19).
- ❖ **Susceptibilidad:** Antes se consideraba como un evento autosómico dominante, sin embargo nuevos avances proponen la presencia de antígeno D8/17 linfocitario.
- ❖ **Genética:** pacientes con parientes de primer grado con Tics nerviosos y TOC. Se debate si el hecho de que sean más reportados se deba a que familiares conocen la clínica neuropsiquiátrica o si es exclusivamente un factor de riesgo adicional (20).

2.1.9. Métodos diagnósticos para PANDAS

En general, son medios diagnósticos de gran utilidad: la detección del antígeno por mediante microscopia por inmunofluorescencia o por anticuerpos monoclonales, la cuantificación de proteínas por citometría de flujo, entre otros en estudio. En la práctica médica, son más aplicables los métodos de identificación en sangre de los anticuerpos antiestreptolisina O y anticuerpos antiDNAsa B.

Anticuerpos anti-estreptocócicos (ASTO): Un inconveniente es que la elevación de estos dependerá de la evolución natural de la enfermedad, debido al período de tiempo existente entre la infección y la elevación de títulos. Los títulos elevados de ASTO tienden a tener una mayor gravedad de los síntomas, generando un deterioro súbito y grave (11). Otras investigaciones más actualizadas realizadas el 2015 en España debaten esto, debido a resultados donde las medidas conductuales, motoras y cognitivas no se asociaron con anticuerpos anti-estreptocócicos (21).

Citometría de flujo: “Estudios experimentales sobre las proteínas del estreptococo muestran que M5, 6, 19 y 24, cepas reconocidas como reumatogénicas, están fuertemente relacionadas con la aparición de sintomatología neurológica debido a reacción cruzada con el tejido cerebral. Otros estudios demostraron que M12 y 19 generan reacción con los ganglios basales” (4,11).

Factor de Necrosis Tumoral Alfa e Interleucinas 1 y 6: La alteración cuantitativa sérica de estos justifica la evidencia de que la progresión de la afectación del estreptococo es favorecida por una inmunidad deficiente o comprometida (4,11).

Microscopia por inmunofluorescencia: En un estudio se evaluaron anticuerpos antineurona, evidenciando que los anticuerpos se fijan en el citoplasma de las neuronas del caudado y subtalámicas y en ocasiones a la corteza y en la médula. También se demostró una relación directa entre la reactividad y el estado clínico del paciente, notándose que estos anticuerpos desaparecen durante la remisión. Otro estudio mostró anticuerpos reactivos contra neuronas de ganglios basales en fases agudas aunque con menor frecuencia en estadios persistentes (4). Un estudio llevado a cabo en ratones inmunizados con antígenos de SBHA, evidencia que el autoanticuerpo humano se dirige a neuronas dopaminérgicas en los ganglios basales y otros tipos de neuronas en la corteza. El reporte

sustenta que: una infección estreptocócica inducida, genera la presencia de autoanticuerpos contra los receptores de dopamina, alterando las vías centrales de dopamina, todo ello seguido de comportamientos del movimiento alterados en animales estudiados (22) . La mayoría de las investigaciones realizadas se focalizan en el papel de los autoanticuerpos como mediadores de daño neurológico, asociándolo con una recuperación completa, a diferencia de pocas investigaciones sobre los linfocitos T (anteriormente explicados como TH17), se cree que es debido a que los casos con intervención de los linfocitos T citotóxicos el daño persistente es común (4).

Evaluación histopatológica: Debido a que los síndromes post-estreptocócicos rara vez son fatales, esta evaluación está limitada a unas pocas investigaciones post mortem. El hallazgo más característico ha sido: encefalitis, con cambios inflamatorios predominantemente en los ganglios basales y en menor medida, la corteza cerebral. Se ha evidenciado que las estructuras más comprometidas son el núcleo caudado y el putamen. Otro elemento común es la infiltración linfocitaria perivascular, mientras que algo infrecuente es hallar degeneración neuronal (4).

Estudios por imágenes: La tomografía computada y la resonancia nuclear magnética habitualmente son normales. Sin embargo, en ocasiones se observan cambios inflamatorios a predominio, pero no exclusivamente, de los ganglios basales; así mismo es infrecuente apreciar daños de la barrera hematoencefálica. Solo mediante estudios más complejos, como las investigaciones volumétricas, evidencian que el núcleo caudado y el putamen están notoriamente agrandados. Además, la tomografía por emisión de fotón único (SPECT) evidencia un hipermetabolismo y mayor consumo de glucosa en los ganglios basales. Si bien la mayoría de las alteraciones en las imágenes son reversibles, ocasionalmente pueden detectarse cambios irreversibles en el estriado.

Cabe recalcar que la mayor aplicabilidad de estos es descartar otras etiologías de trastornos del movimiento distintas a PANDAS (4).

Mapeo de Genes: existen evidencias de susceptibilidad genética a modificaciones del metabolismo de glucosa cerebral relacionados con afecciones conductuales en recientes estudios (12).

2.1.10. Enfermedades relacionadas a PANDAS:

Este término ha ido evolucionando con los constantes debates; asignándose principalmente en aquellos pacientes en que la clínica no se acopla completamente a otros trastornos neuropsiquiátricos más conocidos, como la Corea de Sydenham (CS), el Trastorno Obsesivo - Compulsivo (TOC) y el Síndrome de Tourette (ST), diferenciándose de estos por el comienzo brusco de los síntomas y la clara mejoría de los mismos con el tratamiento antibiótico de la infección estreptocócica desencadenante (12). La CS, el TOC y el ST se asocian a los PANDAS debido a que son trastornos neurológicos asociados con anticuerpos antineuronales que son liberados ante la respuesta inmunológica del organismo; presentando la misma reacción cruzada con el tejido cerebral (4,10,11).

2.1.11. Manifestaciones neuropsiquiátricas de PANDAS:

A. TICS NERVIOSOS:

Su caracterización es de gran utilidad para realizar el diagnóstico diferencial con otras patologías relacionadas (17) (5):

- ❖ Suprimibles, por unos minutos o durante una actividad escolar.
- ❖ Sensación de alivio tras los tics

- ❖ Supresión; el paciente puede suprimir los tics durante un espacio de tiempo variable.
- ❖ Persisten en el sueño.
- ❖ Disminuyen ante distracciones.
- ❖ Fluctuantes en el tiempo, en la localización y en su variedad de expresión clínica: pueden existir remisiones parciales o exacerbaciones de forma fluctuante.
- ❖ Sensación premonitoria, como puede la quemazón en los ojos ante el parpadeo. En 1980. J. Bliss, paciente de 68 años, padeciendo tics por más de 60 años publica un artículo en el que se refiere a los tics como “capitulaciones voluntarias” que se generan a partir de una “sensación premonitoria involuntaria” que logra ser incluso más incapacitante que los tics (5).

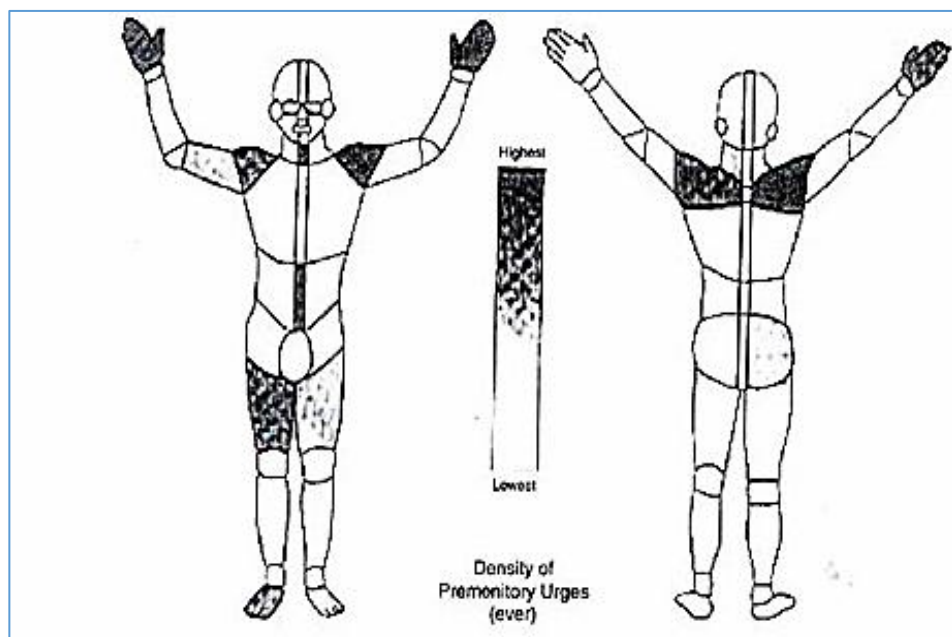


Ilustración 3 Localización de la sensación premonitoria (modificado por Leckman y Cohen)

Tabla 3 Clasificación de los tics motores y vocales

Tics motores (5,17)	Simples	Clónicos: Parpadear, guiñar ojos, sacudir el cuello, levantar hombros, hacer muecas o gestos con la boca, morderse los labios, sacar la lengua, torcerse.
		Distónicos: tortícolis, blefaroespasma, crisis oculógiras.
	Complejos	Movimientos de acicalamiento, gestos relacionados con el aseo, saltar, tocar, golpear, pisotear, ecopraxia, copropraxia, peculiaridades en la marcha, coreoatetosis y distonías.
Tics vocales	Simples	Ruidos: Aclarar la garganta, gruñir, inspirar, resoplar, ladrar, toser, succiones, chasquidos
	Complejos	Repetir palabras o frases fuera de contexto, ecolalia, palilalia, coprolalia.

Tabla 4 Diagnóstico diferencial de los Trastornos de Tics según el DSM IV y CIE 10 (17).

TRASTORNO DE TICS	TRASTORNO DE TOURETTE
Transitorio: < 1 año (10%)(5) Crónicos: >1 año (3-5%) (5)	> 1 año (0,05-0,5% de los niños) (5)
A.- Hay la presencia de tics motores y/ o vocales simples o múltiples B.- Se presentan varias veces al día, por lo menos 4 semanas, pero no más de 12 meses (el episodio puede ser único o recurrente)	A.- En algún momento a lo largo de la enfermedad ha habido tics motores múltiples y uno o más tics vocales, aunque no necesariamente de un modo simultáneo (con fluctuaciones).

<p>C.- Causa notable malestar o deterioro funcional</p> <p>D.- Se inicia antes de los 18 años</p> <p>E.- No se debe al uso de sustancia química alguna o a enfermedad médica.</p> <p>F.- No cumple criterios para el Trastorno de Tourette.</p>	<p>B.- Se presentan varias veces al día, casi cada día, o de manera intermitente, a lo largo de un periodo de más de un año, y durante éste no hay un período de remisión de 3 meses consecutivos.</p> <p>C.- Causa notable malestar o deterioro funcional</p> <p>D.- Se inicia antes de los 18 años</p> <p>E.- No se debe al uso de sustancia química alguna o a enfermedad médica.</p>
---	--

Manifestaciones relacionadas a los TICS:

Se asocian a disminución en el rendimiento escolar, el deterioro visuomotor, los trastornos alimenticios, el deterioro de las habilidades de escritura a mano y la menor calidad de vida, en comparación con los niños sin tics (11).

Condiciones a descartar en el diferencial de Tics nerviosos debido a PANDAS (3):

- ❖ Trastorno de Tourette
- ❖ Epilepsia (por sus automatismos)
- ❖ Corea de Sydenham
- ❖ Enfermedad de Wilson
- ❖ Abuso crónico de anfetaminas
- ❖ Disquinesias tardías y otros trastornos del movimiento que hacen imperiosa una buena evaluación médica general y neurológica.

B. TRASTORNOS DEL MOVIMIENTO:

El trastorno del movimiento mejor caracterizado posterior a una infección por EBHA es, aún hoy, la corea. Sin embargo, otras alteraciones neurológicas atípicas, como la distonía y las mioclonías, pueden ocurrir. En la década de 1980, se observó una elevación significativa de la incidencia de tics motores (sin corea) luego de una epidemia de amigdalitis ocasionada por dicho estreptococo. Aún se desconoce por qué algunos enfermos desarrollan la corea clásica y otros presentan manifestaciones neurológicas atípicas (4).

C. TOC: Trastorno Obsesivo Compulsivo (TOC)

En la patogenia del TOC está específicamente involucrado el núcleo caudado y los circuitos entre la corteza y el estriado (23). Los pacientes con TOCs se distinguen de aquellos con tics y TOC idiopáticos por la relación temporal con la infección estreptocócica de la garganta. Además, el inicio de los síntomas en PANDAS es más brusco y la edad es inferior a la de las cohortes tradicionales (4). Si bien los TOCs relacionados a PANDAS tienen un inicio aproximadamente a los 8 años, no se descarta que existan casos en niños menores a esta edad, lo cual podría deberse a que en los segundos existe incapacidad para expresar todos los síntomas (24).

2.1.12. Faringoamigdalitis por *Streptococcus pyogenes* en Ecuador

El Ecuador es un país en vías de desarrollo, por tanto los índices de hacinamiento son aun en días actuales altos, construyendo apenas una de las variadas causas para predisponer a un paciente pediátrico a enfermedades infectocontagiosas como la faringoamigdalitis estreptocócica.

La faringoamigdalitis es uno de los motivos más frecuentes de consulta en los servicios médicos pediátricos ambulatorios del país y su etiología porcentualmente presenta un nivel superior de la viral sobre la bacteriana; lo cual se cree que se debe a la falta de criterio en el uso de los métodos diagnósticos que permitirían brindar un tratamiento adecuado evitando las recidivas; o en el otro extremo, se opta por la terapia antibiótica, sin poseer plena certeza respecto a la etiología de la faringoamigdalitis, sometiéndole al paciente ya sea a reacciones alérgicas o aun aumento en las tasas de resistencia antibiótica debido al uso en situaciones que no lo ameritan, lo que genera mayores costos en el sistema de salud pública (25).

En Ecuador, el *Streptococcus pyogenes* o SBHA, agentes causal de faringoamigdalitis bacteriana, ha sido poco estudiado fuera del contexto base, como infección de vías respiratorias, es decir existen poca búsqueda en otras instancias y/o relacionado a enfermedades como la presentada, las neuropsiquiátricas. Existen solo tres estudios realizados en Ecuador que datan del año 2001 en adelante, uno en Guayaquil, otro en Ambato y otro en Cuenca; donde concluyen que existe limitada detección del *S. pyogenes* debido a factores como: la baja situación económica para realizarse exámenes de laboratorio, el hacinamiento en que viven muchos niños y estados inmunológicos deficientes; todo lo cual genera que el infante se mantenga sin síntomas (estado portador) por muchos años mientras la bacteria enferma su organismo silenciosamente. La portación asintomática de SBHA tiene mucha relación con las faringoamigdalitis frecuentes de los niños, sufren de hasta 2 episodios de faringoamigdalitis al año. En el sexo masculino se encontró un mayor porcentaje de portación asintomática de SBHA que en el sexo femenino (19, 20,21).

2.1.13. Manejo de pacientes con síndrome PANDAS:

Incluye la prevención de infecciones exacerbantes (profilaxis antibiótica) y la modulación del proceso autoinmune. La carbamazepina y el valproato

de sodio son tratamientos sintomáticos eficaces(4). Se plantean varias alternativas frente a una posible triada etiológica potencial.

Terapia antimicrobiana: reduce las manifestaciones o duración de las mismas. Solo ha sido indicado para tratar infecciones agudas por agentes infecciosos (2). Si se opta administrarlo en cuadros crónicos es a criterio del médico, debido a que en dicho estadio la eficacia no está completamente evidenciada. Ante PANS o PANDAS, el tratamiento con antibióticos puede tener éxito. Un ensayo realizado por Murphy y sus colegas indicaron que la terapia con cefdinir, un antibiótico de β lactamasa, proporcionó mejoras notables en los síntomas tics calificados por la escala de gravedad de Tic global de Yale (YGTSS) y en los síntomas del TOC calificados por la escala obsesiva compulsiva Yale-Brown de los niños (CY-BOCS) (11).

Terapia psicológica / conductual: siempre será parte indispensable de apoyo, más por sí sola no ha mostrado mejorías en este tipo de trastornos (1) (2).

Terapéutica inmunomoduladora: de gran utilidad evidenciada ante las exacerbaciones o en casos severos. Se emplean inmunoglobulinas intravenosas o por plasmaféresis (28), donde se reemplaza la fracción soluble del plasma por una isotónica carente de elementos formes inmunitarios (2). La autoinmunidad humoral en la patogenia está avalada por estudios que mostraron beneficio a partir de la exanguinotransfusión y de la administración de inmunoglobulinas por vía intravenosa en pacientes con síndrome PANDAS. No obstante, cabe considerar otros posibles mecanismos además de los autoanticuerpos, como el ataque por linfocitos T citotóxicos, la disfunción neurológica inducida por citoquinas e inmunidad mediada por superantígenos (4). De todas maneras, la plasmaféresis esta en el auge de su uso, y por tanto se han llevado a cabo estudios que involucran pacientes con seguimientos de 1 mes a 1 año, donde esta ha

demostrado una exuberante mejoría de los síntomas (con una media de 6 meses), inclusive ante pacientes que cursaban con exacerbaciones graves (28).

Amigdalectomía.- es debatible, existe evidencia donde es realizada como medida profiláctica (2); mientras que en otros casos fue parte del evento gatillante (5).

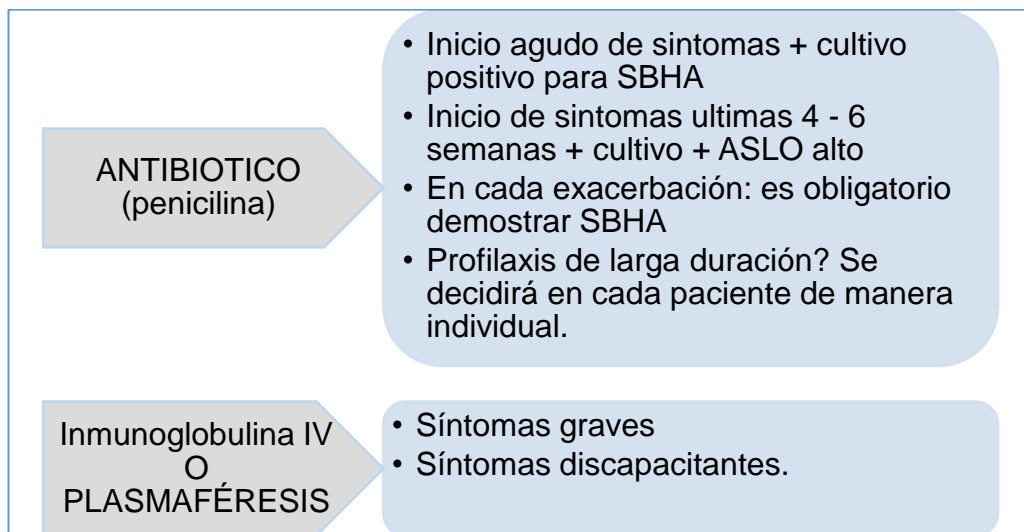


Ilustración 4 Esquema de tratamiento del Síndrome PANDAS (10)

2.2. Marco conceptual:

Streptococcus pyogenes.- bacterias que pertenecen, según la clasificación de Lancefield, al grupo A de los estreptococos; son cocos esféricos de apenas 0,5 - 0,1 micras que forman cortas cadenas en las muestras clínicas y cadenas más largas cuando se cultivan en medios líquidos; dicho crecimiento resulta óptimo en agar enriquecido con sangre, pero se inhibe si el medio tiene una concentración alta de glucosa. Tras 24 horas de incubación, se observan colonias blancas de 1-2 mm con una zona grande de beta-hemólisis. Son causa importante de faringitis, escarlatina, síndrome de choque tóxico estreptocócico, erisipela y

pioderma. Además, el microorganismo es responsable de secuelas no supuradas, como fiebre reumática y glomerulonefritis. Posee una capsula, su capa más externa, compuesta de ácido hialurónico idéntico al encontrado en el tejido conectivo del humano. Por esa razón, la cápsula no es inmunogénica, es decir, se protege contra la fagocitosis. Su alto grado de virulencia está determinada por la proteína M, la F y, posiblemente, el ácido lipoteicoico. Si uno de ellos faltara, la cepa no es infecciosa. Las manifestaciones clínicas observadas se deben directamente a las estreptolisinas y exotoxinas pirogénicas.

Proteína M.- En ausencia de anticuerpos específicos contra la proteína M, las células se encuentran protegidas frente a la fagocitosis. Esta proteína evita también la interacción con el complemento. Estudios recientes han demostrado que los serotipos M1, 3 y 18 se asocian con enfermedad estreptocócica invasiva grave, y los serotipos M3 y M18 con FR (6).

Proteína F.- Tiene un receptor para la fibronectina, una proteína de la matriz de las células eucarióticas, y puede ser la principal adhesina con la que las bacterias se adhieren a las células epiteliales de la faringe y la piel (6).

Exotoxinas pirogénicas.- Sustancias eritrogénicas, producidas por cepas lisogénicas de estreptococos. Se han descrito tres toxinas termolábiles inmunológicamente distintas (A, B y C) en los estreptococos del grupo A y en cepas raras de los grupos C y G. La exotoxina A se ha encontrado en más de la mitad de las cepas grupo A responsables de choque tóxico estreptocócico grave. Otros efectos importantes, incluyen: Potenciación de la hipersensibilidad tardía (exantema en la escarlatina), susceptibilidad a la endotoxina, citotoxicidad, mitogenicidad inespecífica para los linfocitos T e inmunosupresión de la función de los linfocitos B.

Estreptocinasa.- Se han descrito por lo menos dos formas (A y B) de estreptocinasas. Estas enzimas son capaces de lisar los coágulos sanguíneos y responsables de la diseminación rápida de los estreptococos del grupo A en los tejidos infectados.

ADNasa.- Desoxirribonucleasas inmunológicamente distintas; no son citolíticas, pero puede despolimerizar el ADN libre presente en el pus. Eso reduce la viscosidad del material del absceso y facilita la diseminación de los microorganismos. Los anticuerpos contra la ADNasa B constituyen un marcador importante de infección cutánea por estreptococos del grupo A.

La estreptolisina S.- Es una hemolisina adherida a la célula, y estable frente al oxígeno, no inmunogénica, capaz de lisar los eritrocitos, así como leucocitos y plaquetas, tras contacto directo. También puede estimular la liberación del contenido lisosómico después del englobamiento, con muerte subsiguiente de la célula fagocítica.

La estreptolisina O.- Se activa de forma reversible por el oxígeno y de forma irreversible por el colesterol. Se forman fácilmente anticuerpos contra esta, lo que tiene utilidad para documentar la infección reciente (prueba ASO). Es capaz de matar a los leucocitos mediante lisis de sus gránulos citoplásmicos, que causa la liberación de enzimas hidrolíticas.

Ganglios basales.- Conjunto de núcleos localizados en la zona central del cerebro; que incluyen al caudado, putamen, globo pálido, subtálamo y la sustancia nigra; los cuales están compuestos por neuronas que reciben información proveniente de la corteza cerebral y la modifican. Cualquiera sea el factor que cause daño a los ganglios basales, ocasionará grados de disfuncionalidad; que principalmente se pueden manifestar con movimientos extrapiramidales, tales como: la corea, el hemibalismo, la distonía, los tics nerviosos y el parkinsonismo; y secundariamente pueden presentarse con alteraciones psiquiátricas; esto se debe a que también

están implicados en el comportamiento y la emoción del ser humano. (4) (29).

Tics nerviosos.- Son movimientos o vocalizaciones involuntarias/ semi-involuntarias, como ruidos producidos por la nariz, boca y cuello, de aparición brusca y breve duración. Son de carácter rápido, recurrente, repetitivo, no rítmico, sin intencionalidad y estereotipados, sin interrumpir las actividades diarias de quien lo padece (11).

2.3. Fundamentación legal

En el Código de la niñez y adolescencia, publicado por Ley No. 100, del Registro Oficial 737 de 3 de Enero del 2003 existen 2 artículos de relevancia para la siguiente investigación (30) :

Art. 1.- Dispone la protección integral que el Estado, la sociedad y la familia deben garantizar a todos los niños, niñas y adolescentes que viven en el Ecuador, con el fin de lograr su desarrollo integral y el disfrute pleno de sus derechos, en un marco de libertad, dignidad y equidad.

Art. 26.- Derecho a una vida digna.- Los niños, niñas y adolescentes tienen derecho a una vida digna, que les permita disfrutar de las condiciones socioeconómicas necesarias para su desarrollo integral. Este derecho incluye aquellas prestaciones que aseguren una alimentación nutritiva, equilibrada y suficiente.

Por otro lado, se obtuvo el permiso firmado del hospital el día 27 de abril del 2016; y se informó cada visita al instituto de neurociencias respecto de la recolección de datos a la secretaria y/o a la Dra. Paola Escobar, coordinadoras del área de Investigación del Instituto de Neurociencias de Guayaquil.

CAPÍTULO 3: METODOLOGÍA

En el presente capítulo se detallan la metodología y recursos utilizados para lograr los objetivos de esta investigación y comprobar la hipótesis que el mismo plantea.

3.1 Diseño de la investigación: tipo de investigación.

La presente investigación fue estructurada mediante un estudio de tipo retrospectivo, comparativo y descriptivo; no experimental. Posee corte transversal, variables cualitativas y cuantitativas, y un enfoque no probabilístico. Todo ello consiste en registrar datos de las historias clínicas contenidas en el Sistema del Instituto de Neurociencias, el MIES, tales como:

- ❖ Sexo
- ❖ Edad, establecida por los rangos que se detallan en la página web de la OMS.
- ❖ Factores de riesgo; establecidos mediante la bibliografía revisada.
- ❖ Complicaciones al nacer.
- ❖ Criterios diagnósticos.
- ❖ Manifestaciones clínicas.
- ❖ Electroencefalograma
- ❖ Coeficiente intelectual

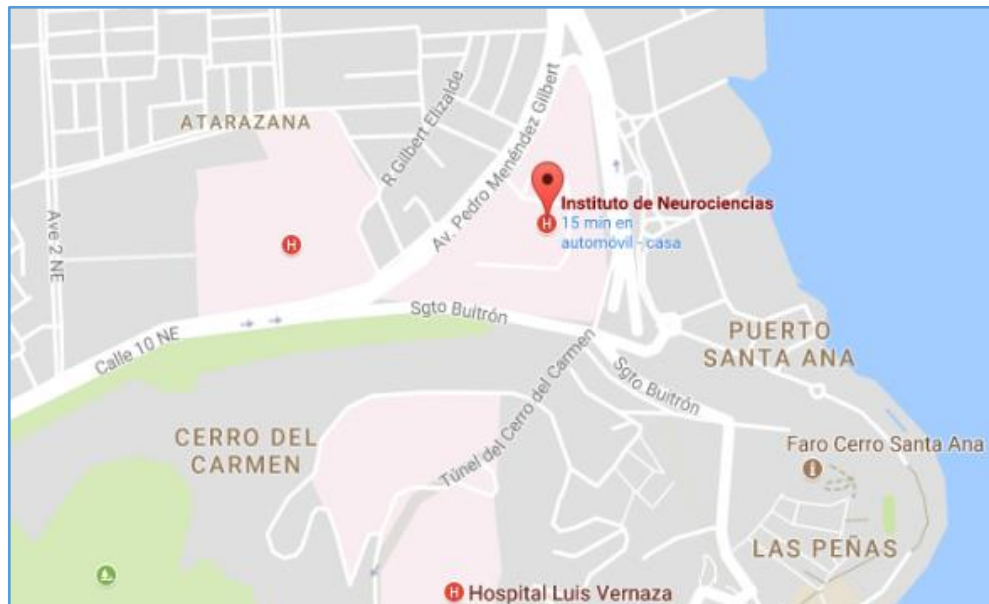
3.1.1. Alcance

Este estudio pretende establecer la relación de las manifestaciones neuropsiquiátricas precedidas por una infección por Estreptococo Beta hemolítico grupo A, o conocido como *Streptococcus pyogenes*.

A partir de todo ello, se busca establecer la edad de aparición, el predominio del sexo, los resultados obtenidos de las pruebas diagnósticas, y el tratamiento aplicado.

3.1.2. Lugar

El lugar en que se llevó a cabo el presente estudio es en el pabellón Infanto-Juvenil de la Consulta Externa del Instituto de Neurociencias de Guayaquil, ubicado geográficamente en la Avenida Pedro Menéndez Gilbert, Guayaquil, Ecuador.



3.1.3. Operacionalización de las variables

Variable	Definición	Dimensión	Tipo	indicador	escala
Edad	Tiempo transcurrido entre el nacimiento y el tiempo actual.	Tiempo	Cuantitativo y cualitativo	Años y rango	5 años: Preescolar
					6 a 11 años: Escolar
					12 – 15 años: Adolescente
Inicio	Edad de aparición de los síntomas	Tiempo	Cuantitativo	Años	Numérica
Sexo	Condición orgánica que distingue hombre de mujer	Incidencia	Cualitativo	Nominal	Masculino
					Femenino
Manifestación clínica	Signos y síntomas que presenta un individuo enfermo.	Síntomas neurológicos y psiquiátricos.	Cualitativo	Síntomas agrupados por clínica	Trastornos de la psicomotricidad
					Trastornos del habla
					Trastornos del humor / conducta
					Trastornos del sueño/nicturia.
Curso	Brotos de los síntomas	Fases de aparición.	Cualitativo	Fases	Monofásico; súbita
					Episódico
A n t			Cualitativo	Si / No	Episodios de tos: ≥ 3 veces/ año.

	Registros de la historia clínica acerca de enfermedades o exámenes	Síntomas por infecciones estreptocó- cicas aguda o crónica			Febrícula intermitente
					Cefaleas constantes
					Mialgias/artralgias
Factores de riesgo	Característica genética o ambiental que aumenta la probabilidad de sufrir una enfermedad.	Susceptibilidad para desencadenar el síndrome.	Cualitativo	Si / No	Estrés o ansiedad
					Presión social.
					Labilidad emocional
					Hacinamiento
					Complicaciones al nacer
Pruebas de laboratorio	El estudios de muestras de sangre, orina, heces o esputo para guiar el diagnóstico de una enfermedad.	Valor diagnóstico de presencia de EBHA + Marcador de inflamación	Cuali- cuantitativo	No infección	ASLO: ≤ 200 UI/ml Frotis faríngeo: (-)
				Infección activa	Leucocitosis: +10.000 ASLO: ≥ 200 UI/ml Frotis faríngeo: (+)
				Descarta cronicidad	PCR < 10 mg/dl VSG hasta 11mm/h.
				Infección crónica	PCR >10 mg/dl VSG >11mm/h.

Tabla 5 Operacionalización de variables

3.2 SELECCIÓN DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO

3.2.1. Población y muestra

Esta investigación fue realizado mediante un muestreo de tipo probabilístico aleatorio simple que incluyó a toda la población infantil de 5 a 15 años de edad que hayan sido atendidos en el pabellón Infanto-Juvenil de la Consulta Externa del Instituto de Neurociencias de Guayaquil, desde el mes de Enero del año 2016 hasta el mes de Junio del año 2017, sin distinción de sexo, nivel de instrucción, procedencia, ni condición social, un total de 1862 niños y adolescentes. La selección de la muestra se ejecutó mediante los criterios de inclusión, con lo cual se obtuvo un total de 92 pacientes pediátricos, los mismos que fueron estudiados según el diagnóstico CIE -10 pre-establecido por el médico tratante en el sistema.

Dentro de la información que se solicitó a estadísticas del Instituto de Neurociencias; se consideraron **parámetros de interés** y **códigos CIE-10** específicos dentro de cada historia clínica, los cuales son:

Tabla 6 Parámetros de interés para el investigador

Parámetros	Rango
Edad	5 a 15 años
Sexo	Masculino / femenino
Área de atención	Psiquiatría y Neurología; pacientes de consulta externa

Tabla 7 Códigos CIE-10 de los pacientes estudiados

CIE-10	Diagnóstico
F06	Trastornos mentales orgánicos F06.4 Trastorno de ansiedad, orgánico F06.6 Trastorno de labilidad emocional [asténico], orgánico

F39	Trastorno del humor [afectivo], no especificado
F41	Otros trastornos de ansiedad F41.0 Trastorno de pánico [ansiedad paroxística episódica] F41.1 Trastorno de ansiedad generalizada F41.2 Trastorno mixto de ansiedad y depresión
F42	Trastorno obsesivo-compulsivo F42.0 Predominio de pensamientos o rumiaciones obsesivas F42.1 Predominio de actos compulsivos [rituales obsesivos] F42.2 Actos e ideas obsesivas mixtos
F43	Reacción al estrés grave y trastornos de adaptación F43.0 Reacción al estrés agudo F43.1 Trastorno de estrés postraumático F43.2 Trastornos de adaptación
F51	Trastornos no orgánicos del sueño F51.4 Terrores del sueño [terrores nocturnos] F51.5 Pesadillas
F80	Trastornos específicos del desarrollo del habla y del lenguaje
F82	Trastorno específico del desarrollo de la función motriz
F84	Trastornos generalizados del desarrollo F84.4 Trastorno hiperactivo asociado con movimientos estereotipados
F91	Trastornos de la conducta F91.3 Trastorno opositor desafiante
F93	Trastornos emocionales de comienzo específico en la niñez F93.0 Trastorno de ansiedad de separación en la niñez
F95	TRASTORNOS POR TICS F95.0 Trastorno por tic transitorio F95.1 Trastorno por tic motor o vocal crónico F95.2 Trastorno por tics motores y vocales múltiples combinados [de la Tourette]

F98	<p>Otros trastornos emocionales y del comportamiento que aparecen habitualmente en la niñez y en la adolescencia</p> <p>F98.0 Enuresis no orgánica</p> <p>F98.4 Trastornos de los movimientos estereotipados</p>
------------	---

3.2.2. Criterios de inclusión

- ❖ Niños/as de 5 a 15 años que acuden al pabellón infanto-juvenil del Instituto de Neurociencias de Guayaquil.
- ❖ Niños/as con manifestaciones neuropsiquiátricas de aparición súbita y repetitiva, que cumplan con al menos un trastorno de los siguientes:
 - Trastornos de la psicomotricidad: tics motores, hiperactividad motora, movimientos anormales coreiformes, trastorno obsesivo compulsivo.
 - Trastornos del lenguaje: tics vocales o coprolalia.
 - Trastornos de la conducta: ansiedad, depresión, cambios de carácter, irritabilidad, impulsividad.
 - Trastornos del sueño con / sin nicturia.
- ❖ Niños/as con antecedente evidenciado (ASTO o cultivo) de infección por *Streptococcus pyogenes*; y/o que médico tratante informe como antecedente patológico personal reciente, al menos una de las siguientes manifestaciones:
 - Enfermedades supurativas: faringitis bacteriana, otitis media, mastitis, impétigo, erisipela, y en los casos más severos, fascitis necrotizante.
 - No supurativas: fiebre reumática, glomerulonefritis, artritis o miocarditis post-estreptocócica.
- ❖ Niños/as con factores de riesgo, predisponentes o gatillantes, como: hacinamiento, estrés ambiental, presión social, ansiedad padres separados, complicaciones al nacer, depresión o inmunodepresión.

- ❖ Niños/as con cualquiera de los siguientes diagnósticos del CIE-10: F06, F39, F41, F42, F43, F51, F80, F82, F84, F91, F93, F95 y/o F98.

3.2.3. Criterios de exclusión

- ❖ Niños/as menores de 5 años y mayores de 15 años de edad.
- ❖ Niños/as con ECG anormal de larga evolución.
- ❖ Niños/as con coeficiente intelectual menor a la media, que no sean valorables.
- ❖ Niños/as con diagnóstico médico de esquizofrenia, autismo, anorexia y/o bulimia.
- ❖ Niño/as con alta médica o descrita como “cuadro resuelto”.

3.3 Descripción de los Instrumentos, herramientas y procedimientos de la investigación.

3.3.1. Instrumentos

Los medios que se utilizan en el presente estudio para la medición de las variables fueron:

- ❖ Historias clínicas, a partir de las cuales se obtendrán los antecedentes patológicos y los exámenes médicos, específicamente las pruebas estreptocócicas.
- ❖ Permisos del hospital para el acceso a toda la información de su base de datos.

3.3.2. Herramientas

Los medios con los que se lleva a cabo el registro de los datos obtenidos a partir de esta investigación son:

- ❖ **Programas informáticos:** Se obtuvo la información mediante el SIH, el Sistema Informático Hospitalario del Instituto. Se utilizó Microsoft Excel para la tabulación de los datos obtenidos y la elaboración de los gráficos de los análisis finales del estudio.

- ❖ **Herramientas de trabajo:** se trabajó con las historias clínicas que el área de estadística del hospital proporcionó, a partir de las cuales se elaboraron diversas fichas técnicas de los pacientes según sus diagnósticos del CIE-10 con los que habían sido ingresados en el sistema, con el fin de correlacionar la información de las diferentes consultas registradas en las bases de datos del 2016 y del 2017.

- ❖ **Herramientas de estudio:** las Investigaciones científicas realizadas en otros países, publicadas en SCIELO, PUBMED, WORLD WIDE SCIENCE, EUROPE PMC, BAGO, ERIC, JURN; bajo la búsqueda: “Trastornos neuropsiquiátricos autoinmunes asociados a infección estreptocócica en edad pediátrica”, “PANDAS”, “PANS”, “Trastornos Neurológicos de la infancia”, “Trastornos Psiquiátricos de la infancia”, “Neuropsychiatric disorders in children”, “movement disorders in children” y “Autoimmunity and the Basal Ganglia in PANDAS”; entre otros, con la finalidad de realizar una revisión bibliográfica profunda y actualizada. En el país, no se cuenta con suficiente evidencia científica respecto a este tema, excepto por un único estudio realizado por la Dra. Álvarez (12), en el que evidencia mediante casos la relación del Estreptococo Beta-Hemolítico grupo A con la aparición de tics y trastornos de Tourette, publicado en el 2008 por Médicos Ecuador.

3.3.4. Procedimientos de la investigación.

Los tipos de estudios que se detallan a continuación fueron realizados posterior a la aceptación de las áreas de docencia y de investigación del Instituto de Neurociencias para la recolección de datos de sus pacientes pediátricos.

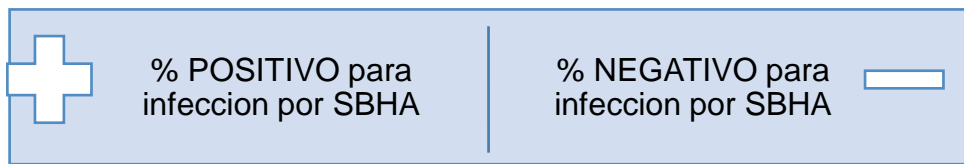
Análisis retrospectivo - descriptivo:

Se caracterizaran las manifestaciones neuropsiquiátricas registradas mediante la evaluación del paciente durante la consulta médica y el análisis de la historia clínica tomadas de la base de datos del instituto, valorándose aspectos como la edad de enfermedad actual, aparición de los síntomas, factores de riesgo, antecedentes de riesgo, pruebas de laboratorio realizadas, especialmente las estreptocócicas (ASTO y exudado faríngeo) y marcadores de inflamación, electroencefalograma reciente y prueba de coeficiente intelectual, estos dos últimos con la finalidad de descartar otras patologías no infecciosas.

Análisis comparativo:

Se sustenta la base etiológica infecciosa de las manifestaciones neurológicas y psiquiátricas de los pacientes estudiados relacionando: ASTO / cultivos de exudado faríngeo con las manifestaciones clínicas presentadas. En caso de no poseer resultados de laboratorio, se buscó datos de infección estreptocócica en las evoluciones médicas.

La importancia de incluir pacientes con ASTO / cultivos de exudado faríngeo negativos permite la comparación de casos, donde la base etiológica de estos segundos debe ser centro de futuras investigaciones.



No se hace distinción entre los pacientes que presentan infección evidenciada por la clínica de los que se evidencian mediante exámenes de laboratorio, debido a que muchos pacientes no poseen los recursos necesarios para realizarse los exámenes de laboratorio, y en el sistema aparecen como exámenes pendientes.

APORTACIÓN:

Estructuración de un modelo de encuesta para futuras investigaciones, que pretende ser una guía de identificación del síndrome PANDAS; con el fin de ser una aportación médica para el Instituto de Neurociencias de Guayaquil, junto con el mismo se estructura el consentimiento y asentimiento informado para validez del mismo.

La creación de una guía médica permitirá el diagnóstico del Manifestaciones neuropsiquiátricas post infección estreptocócica, y mediante una terapia antibiótica oportuna se eviten secuelas irreversible para la salud del infante. Con lo cual además, se disminuirían los elevados gastos que las familias de quienes las padecen deben cubrir en terapias antiepilépticas o ansiolíticas, cuyos efectos la mayoría de veces son poco o nada efectivas.

3.4. Cronograma:

Se realizó el Cronograma de actividades que se llevaron a cabo para la elaboración del trabajo de titulación, representado el trabajo realizado mes

a mes mediante el diagrama de Gantt desde la selección del tema hasta la fecha de la sustentación ante el tribunal de la universidad, ver **ANEXO 8**.

3.5. Aspectos éticos

Toda la información obtenida de los pacientes pediátricos en el presente estudio ha sido utilizada única y exclusivamente con el objetivo de buscar un antecedente de infección estreptocócica previo a las manifestaciones neurológicas o psiquiátricas que padecen. La confidencialidad del mismo se basa en no publicar estadísticas con nombres ni datos adicionales como vivienda o estatus social.

Cabe recalcar que debido a que no se realizaron procedimientos invasivos en el presente estudio no necesito ser sometido al comité de ética de la UEES. De igual forma, no existe intervención del niño ni del representante por lo cual no se requirió del consentimiento ni asentimiento informado.

CAPÍTULO 4: ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

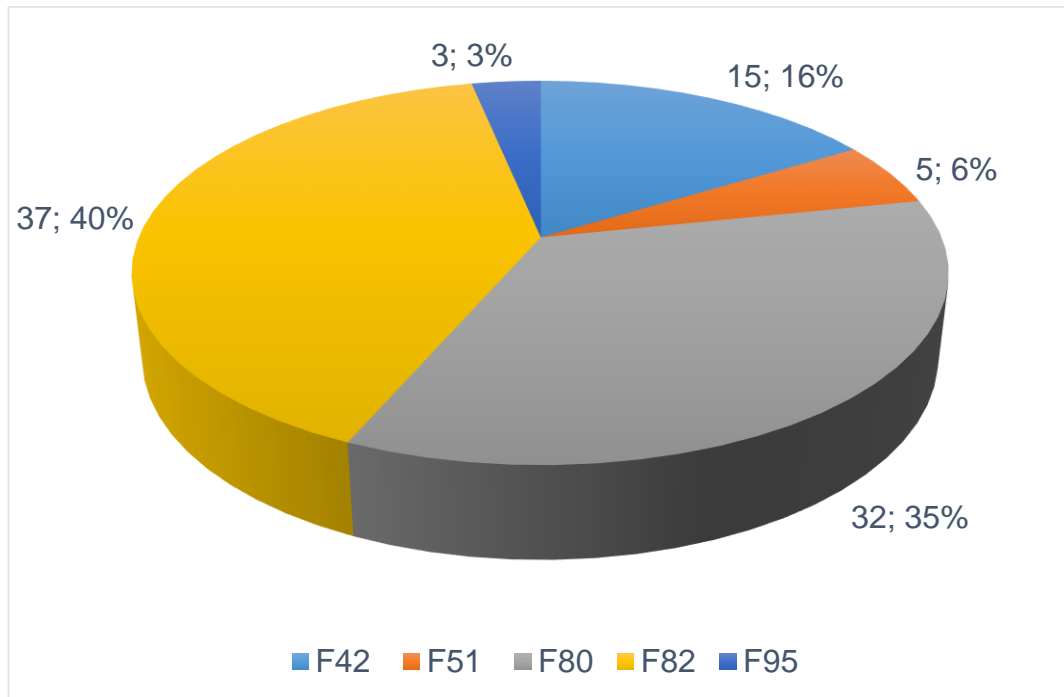
ANÁLISIS

En la presente investigación se obtuvo gracias al área de estadística en coordinación con el área de investigación una completa base de datos con todos los pacientes de 5 a 15 años de edad que acudieron a la consulta externa del Pabellón Infanto - Juvenil del Instituto de Neurociencias de Guayaquil desde el mes de Enero del 2016 hasta el mes de Junio del 2017, obteniéndose un total de 1.862 pacientes pediátricos, los mismos que constituyeron la población total del estudio.

De todos ellos, aquellos que cumplieron con todos los criterios de inclusión y los criterios clínicos del síndrome PANDAS según la NIHM (1998); precisados con más detalles en el capítulo 3, fueron 92 pacientes pediátricos, en base a quienes se analizaron los siguientes resultados obtenidos durante aproximadamente un año de recolección de datos, desde el 2016 hasta julio del 2017.

Los pacientes del estudio han sido estudiados según los diagnósticos del CIE- 10 con el que han sido ingresados por los neurólogos pediátricos que los asisten en su consulta; teniendo en cuenta que ninguno de ellos aun han sido dados de alta médica y han asistido al hospital de forma frecuente:

Ilustración 5 **Pacientes pediátricos con sus diagnósticos CIE - 10**



- ❖ 37 pacientes con diagnóstico de Trastorno del Desarrollo de la Función Motriz (F82), que representa el 43,75% del total.
- ❖ 32 pacientes con diagnóstico de Trastornos del Desarrollo del Habla y el Lenguaje (F80), representando el 31,25% del total.
- ❖ 15 pacientes con diagnóstico de Trastorno Obsesivo–Compulsivo (F42), que representa el 20,31% del total de la muestra.
- ❖ 5 pacientes con diagnóstico de Trastornos No Orgánicos del Sueño (F51), que representa el 1,56% del total.
- ❖ 3 pacientes con diagnóstico de Trastorno de tics transitorios (F95), que representa el 3,13% del total de la muestra.

Ilustración 6 Sexo de los pacientes pediátricos

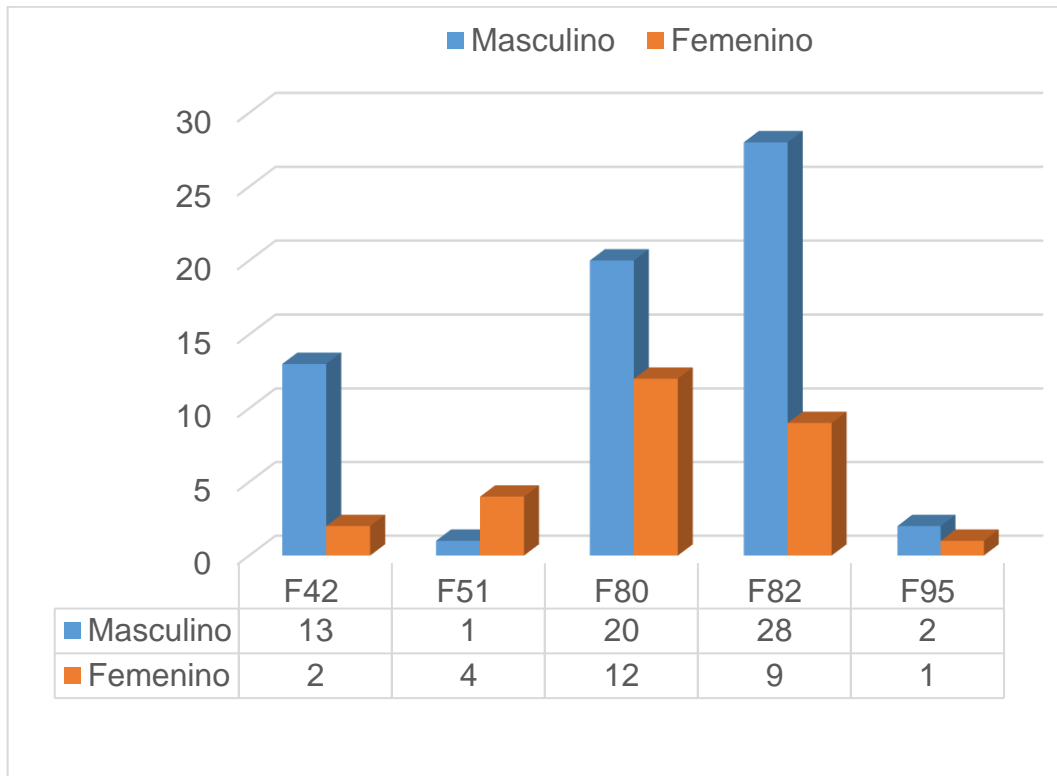
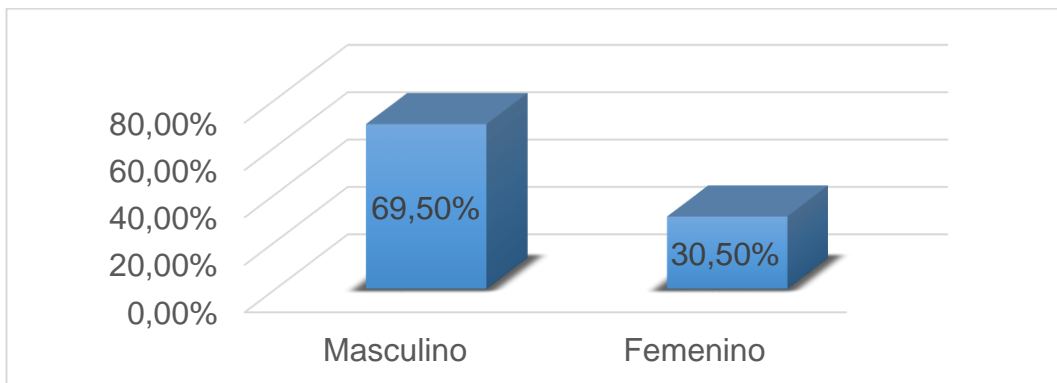


Ilustración 7 Porcentaje del sexo de pacientes



La mayoría de los pacientes estudiados fueron de sexo masculino, obteniendo un total de 64 niños (69.5%); mientras que el resto fueron de sexo femenino, con un total de 28 niñas (30.5%).

Ilustración 8 Edad de los pacientes pediátricos

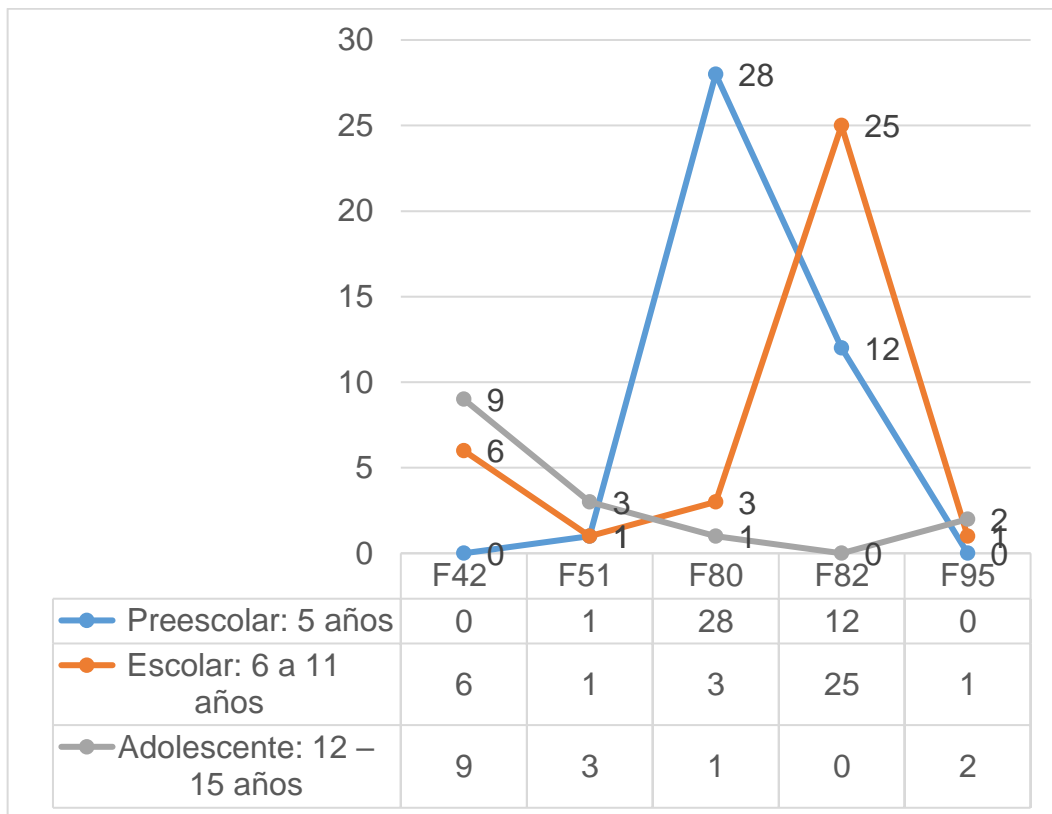
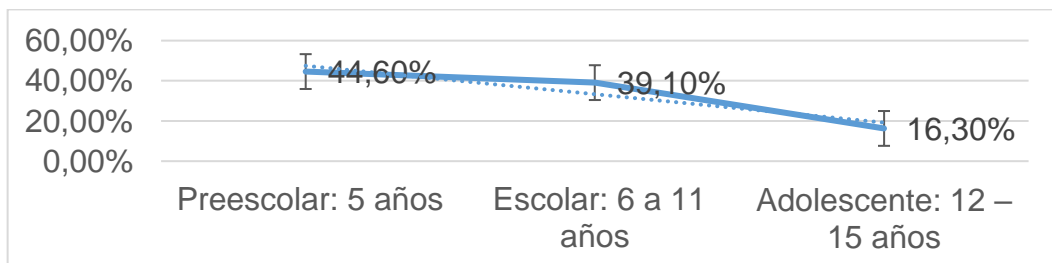
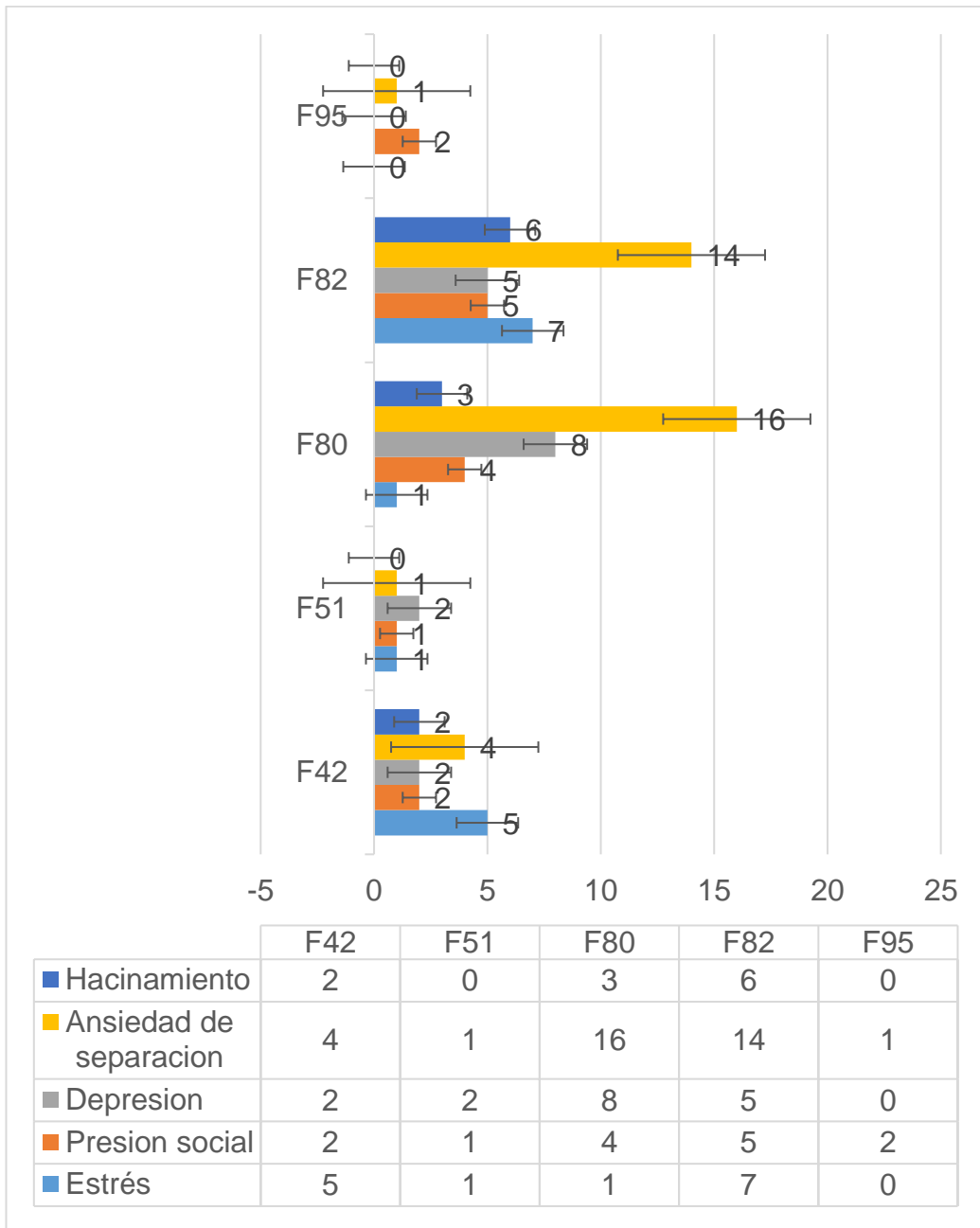


Ilustración 9 Porcentaje de la edad de los pacientes



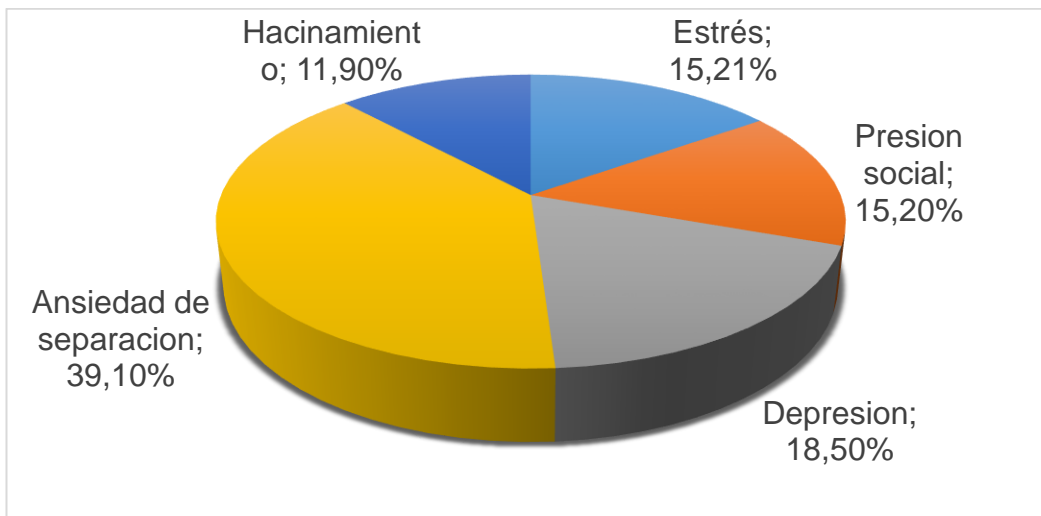
Con diagnósticos F42, F51 y F95, la mayoría de los pacientes estaba constituido por adolescentes entre 12 a 15 años de edad, seguido por escolares entre 6 a 11 años de edad. No así para los diagnósticos de F80 Y F82, donde la mayoría de los pacientes con trastornos del lenguaje (F80) tenían 5 años, considerándose de etapa preescolar, seguidos por niños en etapa escolar; y en forma viceversa la mayoría de los pacientes con trastornos del movimiento (F82) eran niños de edad escolar, seguidos por preescolares.

Ilustración 10 Factores de riesgo de los pacientes pediátricos



Existen ciertas condiciones que se han valorado en el estudio de cada paciente debido a que existen factores físico (inmunidad – genética), factores psíquicos (ansiedad, depresión) y factores sociales (estrés y presión social) que actúan como gatillantes o exacerbantes de la progresión de una infección estreptocócica reciente o pasada, sin tratamiento, hacia una complicación neurológica y/o psiquiátrica.

Ilustración 11 Porcentaje de Factores de Riesgo de pacientes



En los pacientes estudiados se encontró que los principales factores ante los que han sido expuestos son, por orden de mayor a menor frecuencia:

- ❖ 36 pacientes registran ansiedad de separación, que representa un 39.1%, y se refiere a quienes habitan en familias poco o nada estructuradas; donde el pequeño siente angustia y ansiedad constante.
- ❖ 17 pacientes sufren depresión como el posible detonante de la progresión, equivalente al 18.5% del total de la muestra; cuya condición algunos autores la describen como la principal causa de inmunodepresión en los pacientes pediátricos, debido a que disminuyen sus defensas por hiporexia y hasta en ciertos casos por ser niños que “solo pasan durmiendo”, tal como se relatan en las historias clínicas revisadas.
- ❖ 14 pacientes registran padecer estrés, equivalente al 15.21% del total de la muestra. De igual forma, fueron 14 pacientes quienes registraron sufrir presión social, equivalente al 15.21%.

- ❖ 11 pacientes registran vivir en condiciones de hacinamiento, que representa al 11,9% del total de la muestra.

Ilustración 12 Complicaciones al nacer de pacientes estudiados

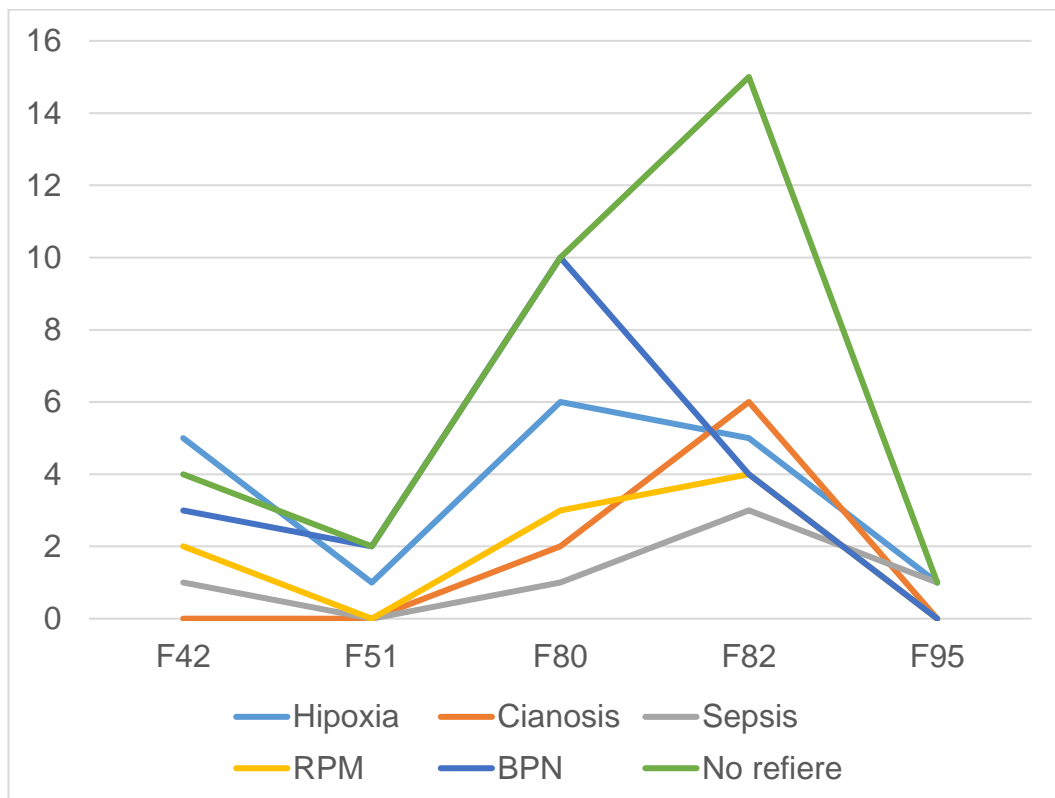
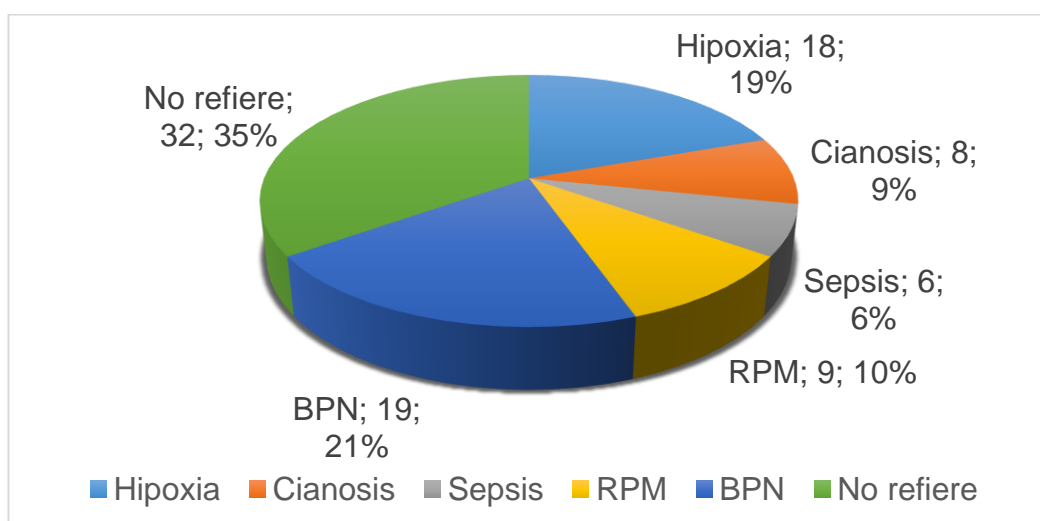


Ilustración 13 Porcentaje de complicaciones al nacer de pacientes



Uno de los factores que se han asociado a predisponer a un paciente pediátrico a tener manifestaciones neuropsiquiátricas posterior a un evento infeccioso son las complicaciones al nacer.

En las historias clínicas se evidenció que 32 pacientes (34,8%), más de la tercera parte de los pacientes estudiados refieren no haber sufrido complicación alguna al nacer.

Sin embargo el resto de pacientes registran varias condiciones que pudieron a manera de hipótesis haber intervenido con su capacidad inmunológica. Por orden de relevancia, el sistema inmunológico de los pacientes pediátricos estudiados han sido expuestos a los siguientes factores de riesgo prenatales:

- ❖ Bajo peso al nacer (BPN), lo registraron 19 pacientes equivalente al 20,7% del total de la muestra.
- ❖ Hipoxia neonatal, registrándolo 18 pacientes equivalente al 19,5% del total de la muestra.
- ❖ Ruptura prematura de membranas (RPM), lo registraron 9 pacientes equivalente a 9,8% del total de la muestra.
- ❖ Cianosis, lo registraron 8 pacientes equivalente al 8,7% del total de la muestra.
- ❖ Finalmente en menor frecuencia, la sepsis neonatal es reportada en 6 pacientes, equivalente a 6,5% del total de la muestra.

Ilustración 14 Evidencia de infección Estreptocócica

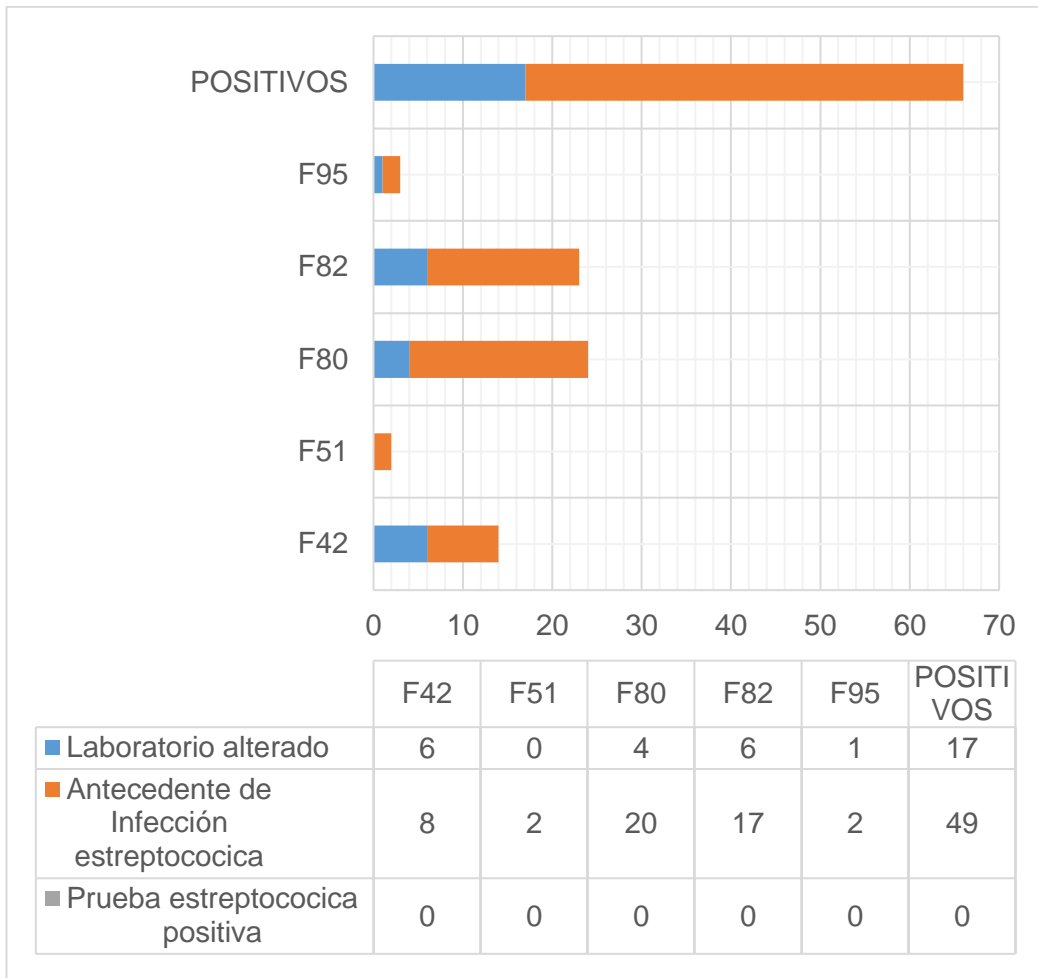
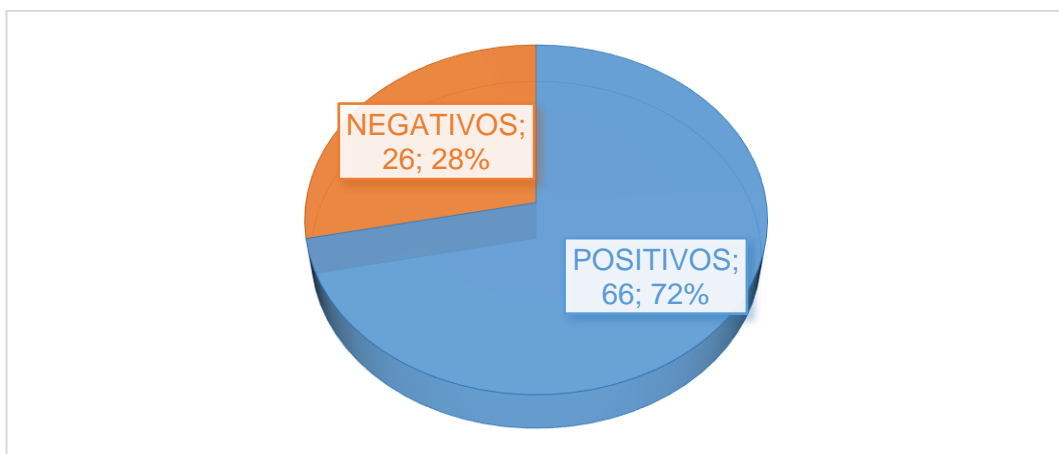


Ilustración 15 Porcentaje Antecedente Estreptocócico: Positivos vs. Negativos.



Se evidencio entre los pacientes pediátricos estudiados que la mayoría de ellos había presentado alguna vez en su infancia el antecedente documentado de infección estreptocócica, obteniéndose un total de 49 pacientes (53%) de los 92 pacientes de la muestra abarcada.

Por otro lado, los exámenes de laboratorio incluyen principalmente la biometría hemática completa (BHC); cuyos resultados considerados en el estudio con el término “alterados” pretende incluir las leucocitosis y las neutrofilias; encontrándose en el estudio a 17 pacientes (19%) de los 92 con resultados de laboratorio alterado.

Finalmente se evidencia que ninguno de los pacientes estudiados (0%) presenta positividad en las pruebas ASTO solicitadas, debiéndose resaltar que solo un numero disminuido de pacientes se realizaron el examen solicitado, ya sea por descuido o economía o seguimiento de la enfermedad en otra casa de salud; por lo que aparecen en el sistema como exámenes pendientes sin ningún resultado por recabar para nuestros fines, y por tanto representando una limitante del presente estudio.

A manera general, se obtuvo un global de 26 casos negativos (28%) y 66 casos positivos (72%) de evidencia sugestiva de infección estreptocócica previa.

Ilustración 16 Manifestaciones Clínicas de los pacientes estudiados

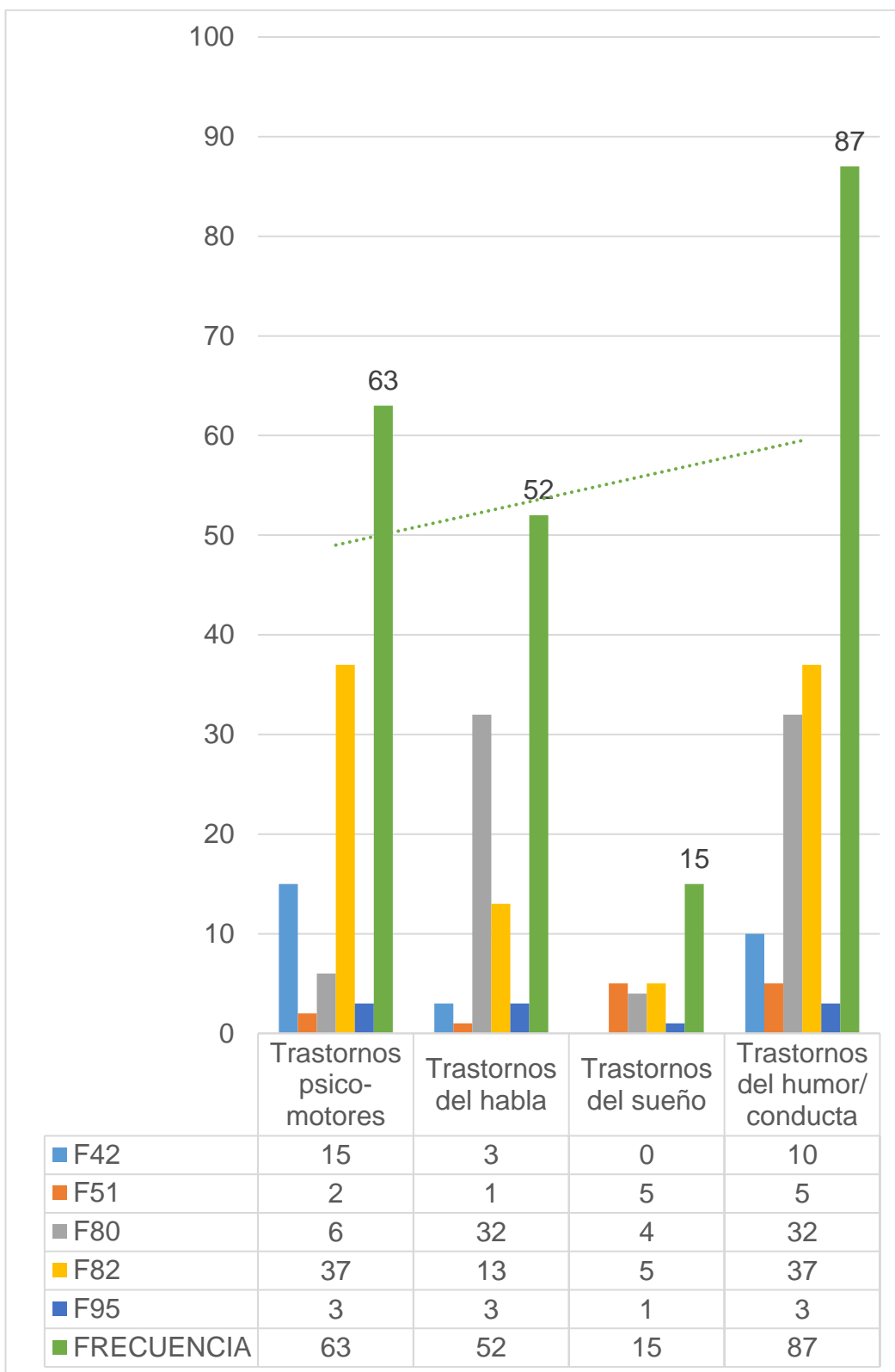
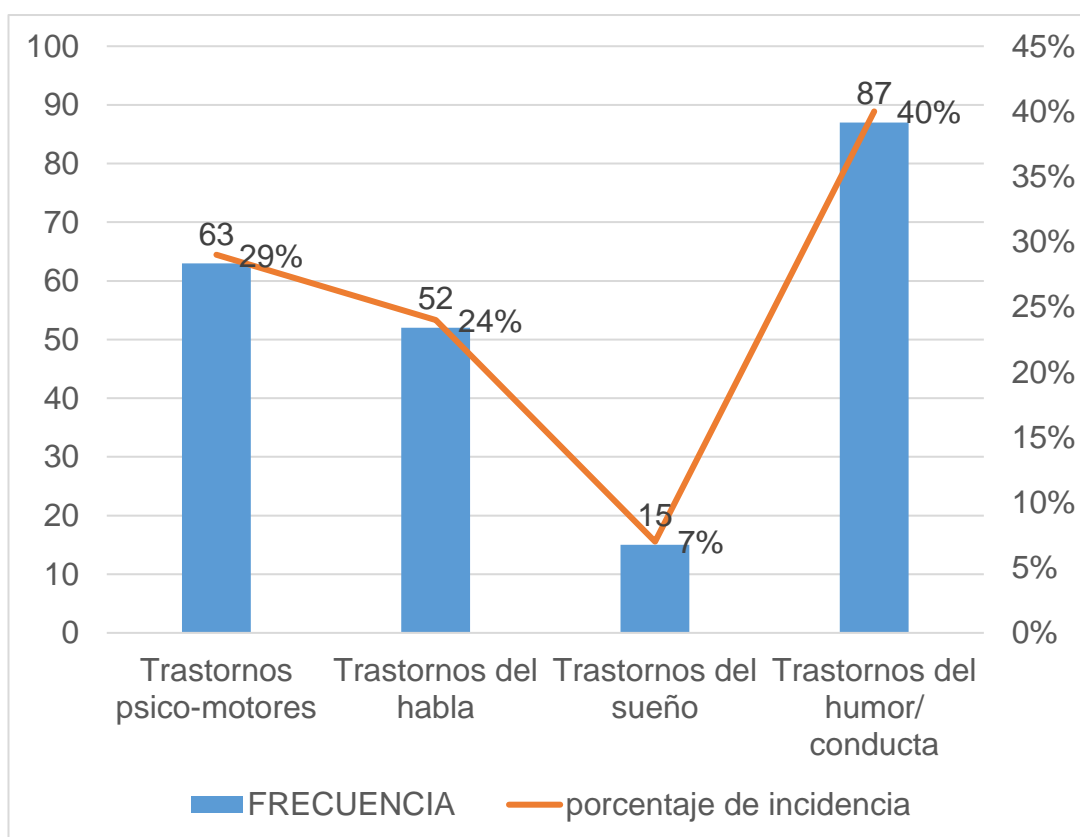
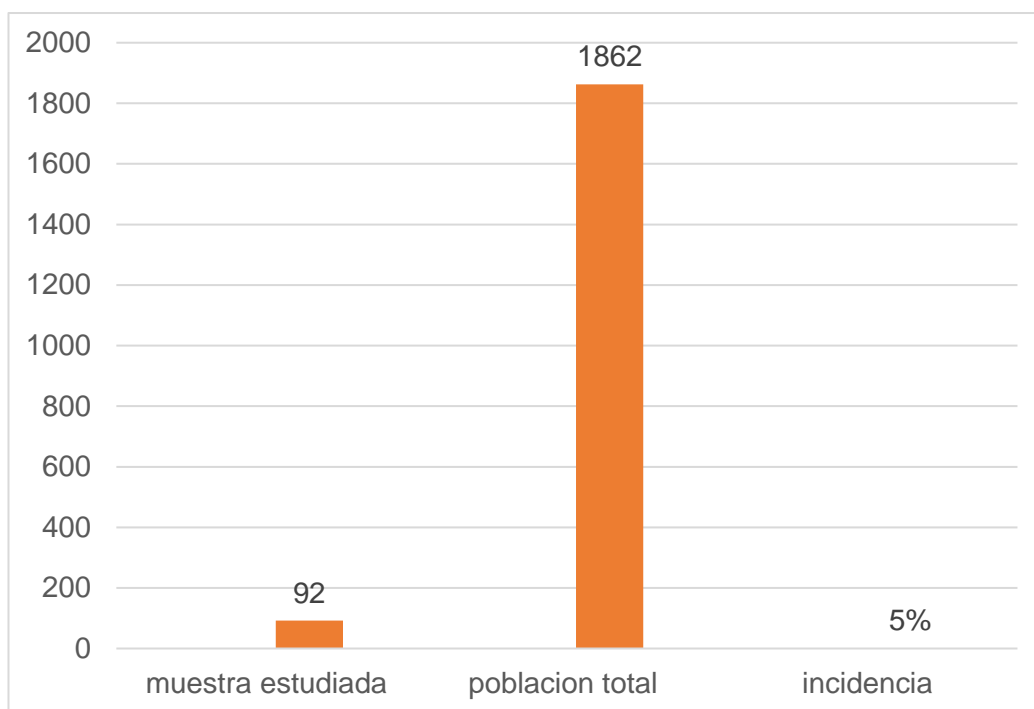


Ilustración 17 Porcentaje de incidencia de manifestaciones clínicas de pacientes



Se evidenció que entre los pacientes pediátricos estudiados, existe mayor número de pacientes con trastornos del humor y de la conducta (87 pacientes, 40% de la muestra total), lo cual se refiere a lo descrito en la literatura médica como la irritabilidad repentina, ocasionada por inflamación de los ganglios de la base del cráneo. Seguida por los trastornos psicomotores (63 pacientes, 29%), es decir los característicos tics nerviosos o vocales, descritos en las historias clínicas en su mayoría como tics labiales y tics de las piernas. Le siguen en menor incidencia los trastornos del habla (52 pacientes, 24%) refiriéndose a hallazgos de ecolalia y coprolalia principalmente. Finalmente en menor incidencia se encontraron a los trastornos del sueño (15 pacientes, 7%) especialmente casos con nicturia después de los 5 años de edad.

Ilustración 18 Prevalencia de alteraciones neuropsiquiátricas post-infección estreptocócica



Al finalizar el análisis de todos los datos obtenidos de la extensa investigación realizada en el Instituto de Neurociencias, es de gran relevancia determinar la prevalencia de esta enfermedad, en términos médicos conocido como PANDAS (Alteraciones Neurológicas - psiquiátricas autoinmunes post-infección estreptocócica de la edad pediátrica).

Basado en el cálculo de los casos nuevos obtenidos de la muestra estudiada dividido para el total de la población de pacientes en riesgo con manifestaciones neuropsiquiátricas, se obtuvo una incidencia del 5% de pacientes pediátricos con síndrome PANDAS.

DISCUSIÓN

El concepto de PANDAS ha sido mal entendido y motivo de confusión para los médicos desde su descubrimiento, actualmente se ha vuelto muy popular, provocando grandes debates entre investigadores y clínicos. Se han publicado un gran sinnúmero de estudios sobre diferentes aspectos de PANDAS, así como algunas revisiones amplias y recientes (11).

Un estudio reciente de gran impacto, publicado por la revista JAMA ('Journal of the American Medical Association') en Julio del 2017, donde investiga la asociación de faringitis estreptocócica con trastornos mentales, utilizando datos de los registros nacionales de Dinamarca desde el 1 de enero de 1996 al 31 de diciembre de 2013, con un seguimiento de hasta 17 años; el cual muestra: De toda la población <18 años de edad estudiada, 638.265 recibieron una prueba de estreptococos, de los cuales 349.982 tenían resultados de prueba positivos al menos una vez, los cuales: el 95% manifestaron alteraciones psiquiátricas y trastornos del movimiento, siendo 15.408 y 993 pacientes respectivamente, especialmente tics nerviosos, en comparación con individuos sin prueba de estreptococos. Sin embargo, 11.315 individuos con faringitis no estreptocócica también manifestaciones consideradas neuropsiquiátricas (31).

Lo cual en el presente investigación mediante extensa revisión bibliográfica se evidencio que SBHA no es el único agente infeccioso causal, habiéndose encontrado *Borrelia Burgdorferi* y ciertos *Mycoplasmas* en cultivos de estos pacientes .sin embargo en la mayoría de los pacientes, como en la extensa muestra poblacional estudiada en Dinamarca, el principal agente hallado es el *Streptococcus pyogenes*, centro de este estudio.

Uno de los estudios más significativos realizados en Latinoamérica fue el llevado a cabo por el Dr. Betancourt y colaboradores en el año 2013, en

la que analizó a una población de 38 pacientes menores de 16 años mediante la revisión de las historias clínicas del Instituto Neurológico de Valencia, en Venezuela, durante 12 años consecutivos, en búsqueda de una relación de las manifestaciones neuropsiquiátricas con una infección previa por SBHA, basado en el cumplimiento de sus pacientes de los criterios de inclusión del National Institute of Mental Health de Bethesda y el DSMIV (9).

Tanto los rangos de edad estudiados, los criterios de inclusión aplicados como el objetivo que persigue son similares a los del presente estudio.

En cuanto a los resultados: el estudio del Instituto Neurológico de Valencia muestra que el inicio de los síntomas ocurre más frecuentemente en el grupo escolar (24 pacientes), seguido por el grupo preescolar (8 pacientes) y adolescentes (6 pacientes) ; con predominio del sexo masculino (33 pacientes; 86,8%). (9).

En el presente estudio, la aparición de las manifestaciones neurológicas-psiQUIIátricas se encontró en 41 pacientes preescolares (44.6%), seguida por 36 pacientes escolares (39.1%) y el resto, 15 adolescentes (16.3%). Es decir en ambas poblaciones los grupos etarios más afectados son los pacientes preescolares y escolares. Así mismo hubo predominio del sexo masculino, con 64 pacientes (69.5%); frente a 28 pacientes de sexo femenino (30.5%).

En el estudio del Instituto Neurológico de Valencia, se reportó manifestaciones de mayor a menor incidencia, como: TOC en 14 pacientes (36,8%), trastornos del sueño en 14 pacientes (36,8%), trastornos de conducta en 12 pacientes (31,6%), trastornos de lenguaje en 11 pacientes (28,9%), trastornos en la psicomotricidad en 10 pacientes (26,3%) y enuresis nocturna en 7 pacientes (18,4%) (9).

Mientras que en el presente estudio se reportó, igualmente de mayor a menor incidencia: trastornos en la psicomotricidad en 37 pacientes (43,75%), trastornos de lenguaje en 32 pacientes (31,25%), TOC en 15 pacientes (20,31%), trastornos del Sueño en 5 pacientes (1,56%) y los trastorno de tics transitorios en 3 pacientes (3,13%). Por tanto, el TOC es la única manifestación que similar incidencia presenta. Es decir, en el instituto de Neurociencias de Guayaquil, predomina el diagnóstico de trastornos en la psicomotricidad, el cual en varias historias clínicas lo relacionan con el trastorno de déficit de atención con hiperactividad (TDA-H), estando esté relacionado a la presión social, encontrado en el presente estudio en el 15.21% de la muestra, actuando como un factor gatillante de la disminución de la inmunidad.

En el Instituto Neurológico de Valencia, la incidencia de infección estreptocócica fue del 5,2% (9); cuyo resultando es bastante parecido al obtenido del estudio realizado en el Instituto de Neurociencias de Guayaquil, siendo el 5% confirmado por la clínica neuropsiquiátrica, antecedentes de infección estreptococia y factores de riesgo asociados.

Un estudio realizado por A. Macerollo y D. Martino, en el 2013 en Londres, evaluó la neurocognición de pacientes PANDAS para determinar qué aspectos los hacia diferentes de los pacientes sanos, cuyos resultados fueron: notorio deterioro mental en cuanto al recuerdo visual-constructivo y visual-espacial, y al recuerdo inmediato. Además aquellos con elevaciones del ASTO manifestaban mayor gravedad del TOC, menor destreza escrita y peor puntuación en las pruebas cognitivas (32); que comparado con el presente estudio donde la mayoría de las manifestaciones involucraron TOC, trastornos del lenguaje y trastornos de la conducta; reflejan los mismos comportamientos evaluados por test en dicho estudio para asociar estas secuelas neurológicas a un mal manejo de los pacientes PANDAS.

CAPÍTULO 5: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

CONCLUSIONES:

El presente estudio es de gran importancia debido a que las manifestaciones neuropsiquiátricas posteriores a una infección estreptocócica en la edad pediátrica, síndrome mejor denominado PANDAS, no habían sido estudiadas a profundidad en la población ecuatoriana; contrario a lo que ocurre a nivel internacional, donde ha sido debatido de forma extensa.

“No se piensa, lo que se desconoce”, es una frase idónea para reconocer que solo lo que se conoce se puede diagnosticar; y ese es el caso de este síndrome, el cual en la población ecuatoriana ha sido poco estudiado. Los resultados que se han obtenido permiten notar que si existe una pequeña población que padece este síndrome, evidenciándose en un 92 pacientes estudiados, que para la población total de casos en riesgo, significarían el 5%. La edad de inicio de los síntomas es sobre todo en la edad preescolar y escolar; a predominio del sexo masculino.

Es de notar, que la mayoría de las investigaciones actuales con las que se planteó la discusión fueron realizadas en Estados Unidos y Europa, pocos datos se tienen de Latinoamérica; y algunos revisados son un poco contradictorios. Desde la primera caracterización de este síndrome por la Dra. Swedo en 1998 ha sido bastante debatible y causa de nuevas terminologías.

La culminación de la investigación tuvo otros grandes obstáculos debido principalmente a que frente a las manifestaciones consideradas puramente neurológicas y psiquiátricas de la edad pediátrica no siempre se piensa en una infección estreptocócica de por medio; y por ello no se solicitan pruebas especiales como ASTO o cultivo de esputo ni marcadores de inflamación como la Procalcitonina de gran utilidad; puesto que ello demandaría gastos por parte de los padres o representantes del paciente, quienes por falta de conocimiento y/o explicación ya sea el caso, no realizan dichas pruebas.

Si bien, los tratantes pediátricos de la Consulta Externa del Instituto de Neurociencias están bastante preparados y conscientes de la etiología infecciosa de este tipo de manifestaciones en niños (tics o TOC), no siempre los familiares del paciente cuentan con los recursos necesarios para realizarle los exámenes solicitados por el médico; lo cual se constata durante la revisión de cada historial médico en el sistema donde tienen pruebas de laboratorio pendientes en varios de los pacientes estudiados.

Adicional a ello, un inconveniente que limito en gran medida la búsqueda de los datos fue el hecho de que el sistema MIES del Instituto de Neurociencias solo permite al médico ingresar el código CIE -10 de los trastornos psiquiátricos o neurológicos; por tanto no puede ingresar el diagnóstico de otras enfermedades como faringoamigdalitis o erisipela; que son, entre otras, manifestaciones propias de una infección estreptocócica activa. En otras palabras, solo si el médico lo reporta en los antecedentes patológicos personales durante el ingreso textual de la evolución es posible conocerlo. Sin embargo considero que el médico intenta escuchar al paciente y relatarlo al pie de la letra y si al paciente no se le pregunta acerca de otra dolencia como una infecciosa, este no lo comenta debido a que principalmente la consulta es motivada por el comportamiento del niño.

Además las evoluciones registran que en la mayoría de las consultas médicas el paciente pediátrico acude “contra su voluntad”; por lo que es difícil alguna examinación adicional. Todo ello genera que se dificulte el diagnóstico y por tanto el manejo oportuno de este síndrome, que a largo plazo implica complicaciones neurológicas y sociales de gran impacto.

Dichos obstáculos relacionados a la investigación actual fueron siendo superados con paciencia mediante la lectura completa de cada historia clínica de todos los pacientes, de sus exámenes de laboratorio, así como de exámenes conductuales y psicológicos complementarios.

RECOMENDACIONES:

Es necesario e imprescindible la realización de nuevas investigaciones que permitan una mayor difusión de este síndrome, que promueva en las nuevas generaciones de médicos actitudes acerca de la prevención ante datos clínicos predictores, de un mejor manejo de estas manifestaciones, de un eficiente control de infecciones; de incluso las asintomáticas, con una adecuada administración de antibióticos .

ANEXOS

ANEXO 1. CERTIFICADO DE REVISIÓN POR EL TUTOR

ANEXO 2. APROBACIÓN DEL ESTUDIO POR EL INSTITUTO DE NEUROCIENCIAS DE GUAYAQUIL

ANEXO 3. DIAGRAMA DE GANTT

ANEXO 4. BASE DE DATOS DE LA MUESTRA ESTUDIADA

ANEXO 5. DATOS ESTADISTICOS TABULADOS.

ANEXO 6. APORTE: ENCUESTA PARA DIAGNÓSTICO DE PANDAS.

ANEXO 7. INFORMACION BREVE PARA EL PACIENTE/ FAMILIARES

ANEXO 1

ANEXO 2
APROBACIÓN DEL ESTUDIO POR EL HOSPITAL

ANEXO 3
BASE DE DATOS DE LA MUESTRA

Tabla 8 PACIENTES CON DIAGNÓSTICO F42: TRASTORNO OBSESIVO - COMPULSIVO

DATOS GENERALES			DIAGNÓSTICO	ANTECEDENTES PREDISPONENTES		CRITERIOS DIAGNOSTICOS			MANIFESTACIONES CLINICAS				CRITERIO EXCLUSIÓN		TOTAL
Historia Clínica	Sexo	Rangos de edad	Código CIE-10	Factor de Riesgo	Complicaciones al nacer	Laboratorio alterado	Antecedente de infección EBHA	Prueba EBHA positiva	Trastornos psico-motores	Trastornos del lenguaje	Trastornos del sueño	Trastornos del humor/ conducta	EKG Anormal	Coficiente Intelectual bajo	
30416120	F	10	F42	Hacinamiento	Hipoxia	SI	SI	X	SI	NO	NO	SI	NO	NO	1
30247616	M	13	F42	Ansiedad de separación	Sepsis	NO	SI	X	SI	NO	NO	SI	NO	NO	1
30311623	M	14	F42	Estrés	No Refiere	SI	NO	X	SI	NO	NO	SI	NO	NO	1
30328894	M	11	F42	Depresión	Hipoxia	SI	NO	X	SI	NO	NO	SI	NO	NO	1
30582882	M	11	F42	Ansiedad de separación	BPN	X	SI	X	SI	SI	NO	SI	NO	NO	1
40841497	M	15	F42	Estrés	No Refiere	NO	NO	X	SI	NO	NO	NO	NO	NO	1

40884036		M	13	F42	Estrés	RPM	SI	SI	X	SI	NO	NO	SI	NO	NO	1
40885498		M	13	F42	Estrés	BPN	SI	SI	X	SI	NO	NO	SI	NO	NO	1
40890323		F	11	F42	Hacinamiento	No Refiere	NO	NR	X	SI	SI	NO	SI	NO	NO	1
30457436		M	10	F42	Ansiedad de separación	BPN	X	SI	X	SI	SI	NO	NO	NO	NO	1
30038669		M	12	F42	Estrés	Hipoxia	X	SI	X	SI	NO	NO	SI	NO	NO	1
30110315		M	15	F42	Presión Social	No Refiere	NO	NO	X	SI	NO	NO	NO	NO	NO	1
30191530		M	14	F42	Presión Social	Hipoxia	NO	SI	X	SI	NO	NO	NO	NO	NO	1
30221716		M	15	F42	Depresión	Hipoxia	SI	NO	X	SI	NO	NO	SI	NO	NO	1
40885944		M	10	F42	Ansiedad de separación	RPM	X	NR	X	SI	NO	NO	NO	NO	NO	1
Total de pacientes															15	

Tabla 9 PACIENTES CON DIAGNÓSTICO F51: TRASTORNOS NO ORGÁNICOS DEL SUEÑO

DATOS GENERALES			DIAGNÓSTICO	ANTECEDENTES PREDISPONENTES		CRITERIOS DIAGNOSTICOS			MANIFESTACIONES CLINICAS				CRITERIO DE EXCLUSIÓN		TOTAL
Historia Clínica	Sexo	Rangos de edad	Código CIE-10	Factor de Riesgo	Complicaciones al nacer	Laboratorio alterado	Antecedente de infección EBHA	Prueba EBHA positiva	Trastornos psico-motores	Trastornos del habla	Trastornos del sueño	Trastornos del humor/ conducta	EKG Anormal	Coficiente Intelectual bajo	
30474682	F	1 2	F51	Depresión	No Refiere	X	NR	X	NO	NO	SI	SI	NO	NO	1
40869904	M	5	F51	Ansiedad de separación	Hipoxia	X	SI	X	SI	NO	SI	SI	NO	NO	1
40878364	F	1 0	F51	Estrés	BPN	X	SI	X	NO	SI	SI	SI	NO	NO	1
40889434	F	1 5	F51	Depresión	No Refiere	X	NR	X	NO	NO	SI	SI	NO	NO	1
40889640	F	1 2	F51	Presión Social	BPN	X	NO	X	SI	NO	SI	SI	NO	NO	1
Total de pacientes															5

Tabla 10 PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE F80: TRASTORNOS DEL DESARROLLO DEL HABLA Y EL LENGUAJE

DATOS GENERALES				DIAGNÓSTICO	ANTECEDENTES PREDISPONENTES		CRITERIOS DIAGNOSTICOS			MANIFESTACIONES CLINICAS				CRITERIO DE EXCLUSIÓN		TOTAL
Historia Clínica	Sexo	Rangos de edad	Código CIE-10	Factor de Riesgo	Complicaciones al nacer	Laboratorio alterado	Antecedente de infección EBHA	Prueba EBHA positiva	Trastornos psico-motores	Trastornos del habla	Trastornos del sueño	Trastornos del humor/ conducta	EKG Anormal	Coefficiente Intelectual bajo		
40868701	M	5	F80	Ansiedad de separación	BPN	X	SI	X	SI	SI	NO	SI	NO	NO	1	
40870648	F	5	F80	Hacinamiento	No Refiere	X	NR	X	NO	SI	NO	SI	NO	NO	1	
40872009	M	5	F80	Ansiedad de separación	Cianosis	NO	SI	X	SI	SI	NO	SI	NO	NO	1	
40875862	F	5	F80	Ansiedad de separación	No Refiere	X	NR	X	NO	SI	NO	SI	NO	NO	1	
40876314	F	5	F80	Presión Social	BPN	SI	NO	NO	NO	SI	NO	SI	NO	NO	1	
40876641	M	5	F80	Ansiedad de separación	No Refiere	X	NR	X	NO	SI	NO	SI	NO	NO	1	
40878270	M	5	F80	hacinamiento	Hipoxia	X	SI	X	SI	SI	SI	SI	NO	NO	1	
40878379	M	5	F80	Ansiedad de separación	Sepsis	SI	SI	X	NO	SI	NO	SI	NO	NO	1	

40881950		F	5	F80	Presión Social	BPN	SI	SI	NO	NO	SI	NO	SI	NO	NO	1
40882070		M	5	F80	Presión Social	No Refiere	X	NR	X	NO	SI	NO	SI	NO	NO	1
40882107		M	5	F80	Ansiedad de separación	BPN	X	SI	X	NO	SI	SI	SI	NO	NO	1
40882775		F	5	F80	Depresión	Hipoxia	X	NO	X	NO	SI	NO	SI	NO	NO	1
40883118		F	5	F80	Depresión	BPN	X	NR	X	NO	SI	NO	SI	NO	NO	1
40884116		M	5	F80	Ansiedad de separación	No Refiere	X	SI	X	NO	SI	NO	SI	NO	NO	1
40884187		M	5	F80	Ansiedad de separación	No Refiere	X	SI	X	NO	SI	NO	SI	NO	NO	1
40884295		M	5	F80	Depresión	Hipoxia	X	SI	X	NO	SI	NO	SI	NO	NO	1
40884674		F	5	F80	Depresión	No Refiere	X	NR	X	NO	SI	NO	SI	NO	NO	1
40884701		M	5	F80	Ansiedad de separación	BPN	X	SI	X	SI	SI	SI	SI	NO	NO	1
40884831		M	5	F80	Depresión	Hipoxia	X	SI	X	SI	SI	NO	SI	NO	NO	1
40885068		M	5	F80	Depresión	BPN	X	SI	X	SI	SI	NO	SI	NO	NO	1
40885199		M	5	F80	Ansiedad de separación	Hipoxia	X	SI	X	NO	SI	NO	SI	NO	NO	1
40885336		M	5	F80	Ansiedad de separación	Hipoxia	X	SI	X	NO	SI	NO	SI	NO	NO	1
40887451		M	5	F80	Ansiedad de separación	No Refiere	X	NR	X	NO	SI	NO	SI	NO	NO	1

40888676		F	5	F80	Ansiedad de separación	RPM	X	SI	X	NO	SI	NO	SI	NO	NO	1
40888817		M	5	F80	Ansiedad de separación	BPN	X	NR	X	NO	SI	NO	SI	NO	NO	1
40888834		F	5	F80	Ansiedad de separación	No Refiere	X	SI	X	NO	SI	NO	SI	NO	NO	1
11481129		M	6	F80	Depresión	BPN	X	SI	X	NO	SI	SI	SI	NO	NO	1
20705800		F	6	F80	Depresión	RPM	SI	SI	X	NO	SI	NO	SI	NO	NO	1
30357693		F	10	F80	estrés	BPN	X	SI	X	NO	SI	NO	SI	NO	NO	1
30589629		M	14	F80	Presión Social	No Refiere	NO	NR	X	NO	SI	NO	SI	NO	NO	1
40889944		F	5	F80	hacinamiento	RPM	X	NO	X	NO	SI	NO	SI	NO	NO	1
40889973		M	5	F80	Ansiedad de separación	Cianosis	X	SI	X	NO	SI	NO	SI	NO	NO	1
Total de pacientes																32

Tabla 11 PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE F82: TRASTORNO DEL DESARROLLO DE LA FUNCIÓN MOTRIZ

DATOS GENERALES			DIAGNÓSTICO	ANTECEDENTES PREDISPONENTES		CRITERIOS DIAGNOSTICOS			MANIFESTACIONES CLINICAS				CRITERIO DE EXCLUSIÓN		TOTAL
Historia Clínica	Sexo	Rangos de edad	Código CIE-10	Factor de Riesgo	Complicaciones al nacer	Laboratorio alterado	Antecedente de infección EBHA	Prueba EBHA positiva	Trastornos psico-motores	Trastornos del habla	Trastornos del sueño	Trastornos del humor/ conducta	EKG Anormal	Coficiente Intelectual bajo	
40885384	M	5	F82	Ansiedad de separación	Cianosis	X	SI	X	SI	SI	SI	SI	NO	NO	1
40886585	F	5	F82	Ansiedad de separación	No Refiere	X	SI	X	SI	SI	NO	SI	NO	NO	1
30587973	M	5	F82	Ansiedad de separación	No Refiere	X	SI	X	SI	NO	NO	SI	NO	NO	1
40883690	M	5	F82	Hacinamiento	Hipoxia	X	SI	X	SI	NO	NO	SI	NO	NO	1
40884575	F	5	F82	Ansiedad de separación	BPN	X	NO	X	SI	NO	NO	SI	NO	NO	1
40886267	F	5	F82	Ansiedad de separación	RPM	X	SI	X	SI	NO	NO	SI	NO	NO	1
40887325	F	5	F82	Ansiedad de separación	RPM	X	SI	X	SI	NO	NO	SI	NO	NO	1
30389666	M	9	F82	Ansiedad de separación	No Refiere	X	NR	X	SI	NO	NO	SI	NO	NO	1
30395310	M	9	F82	Estrés	Hipoxia	SI	SI	X	SI	NO	NO	SI	NO	NO	1

30406065	M	9	F82	Estrés	No Refiere	SI	SI	X	SI	SI	NO	SI	NO	NO	1
30414181	M	9	F82	Ansiedad de separación	Cianosis	X	SI	X	SI	NO	NO	SI	NO	NO	1
30418550	M	9	F82	Presión Social	Hipoxia	NO	NO	X	SI	SI	NO	SI	NO	NO	1
30422652	M	9	F82	Presión Social	No Refiere	NO	NO	NO	SI	SI	NO	SI	NO	NO	1
30389666	M	9	F82	Hacinamiento	No Refiere	NO	NO	NO	SI	NO	NO	SI	NO	NO	1
30395310	M	9	F82	Presión Social	Hipoxia	SI	SI	X	SI	SI	NO	SI	NO	NO	1
30406065	M	9	F82	Hacinamiento	No Refiere	SI	SI	X	SI	NO	NO	SI	NO	NO	1
30414181	M	9	F82	Ansiedad de separación	Cianosis	X	NR	X	SI	NO	NO	SI	NO	NO	1
30427034	M	7	F82	Estrés	No Refiere	X	NR	X	SI	NO	SI	SI	NO	NO	1
30433137	F	10	F82	Depresión	No Refiere	NO	NO	X	SI	SI	NO	SI	NO	NO	1
30447733	M	8	F82	Depresión	RPM	X	NR	X	SI	NO	NO	SI	NO	NO	1
30468098	M	7	F82	Hacinamiento	Cianosis	X	NR	X	SI	NO	SI	SI	NO	NO	1
30475176	M	9	F82	Depresión	BPN	SI	NR	X	SI	SI	NO	SI	NO	NO	1
30484727	M	8	F82	Estrés	Sepsis	X	SI	X	SI	NO	NO	SI	NO	NO	1
30491930	F	10	F82	Depresión	No Refiere	X	NR	X	SI	NO	NO	SI	NO	NO	1
30500637	M	7	F82	Ansiedad de separación	BPN	SI	SI	X	SI	SI	NO	SI	NO	NO	1

30507799	M	7	F82	Estrés	No Refiere	X	NR	X	SI	SI	NO	SI	NO	NO	1
30523983	M	7	F82	Estrés	Hipoxia	NO	SI	X	SI	NO	NO	SI	NO	NO	1
30528068	M	6	F82	Hacinamiento	Sepsis	X	NR	X	SI	NO	NO	SI	NO	NO	1
30555778	F	5	F82	Ansiedad de separación	No Refiere	X	NR	X	SI	NO	SI	SI	NO	NO	1
30557629	F	6	F82	Estrés	No Refiere	X	NR	X	SI	NO	NO	SI	NO	NO	1
30565956	F	5	F82	Ansiedad de separación	RPM	NO	SI	X	SI	NO	SI	SI	NO	NO	1
30571775	M	9	F82	Presión Social	Sepsis	X	NR	X	SI	SI	NO	SI	NO	NO	1
40871363	M	9	F82	Presión Social	Cianosis	X	SI	X	SI	NO	NO	SI	no	NO	1
40873371	M	7	F82	Depresión	No Refiere	X	NR	X	SI	NO	NO	SI	NO	NO	1
40886827	M	5	F82	Ansiedad de separación	No Refiere	X	NO	X	SI	SI	NO	SI	NO	NO	1
40887649	M	5	F82	Ansiedad de separación	BPN	X	NR	X	SI	SI	NO	SI	NO	NO	1
40888424	M	5	F82	Hacinamiento	Cianosis	X	SI	X	SI	SI	NO	SI	NO	NO	1

Total de pacientes

37

Tabla 12 PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE F95: TRASTORNO DE TICS TRANSITORIOS.

DATOS GENERALES			DIAGNÓSTICO	ANTECEDENTES PREDISPONENTES		CRITERIOS DIAGNOSTICOS			MANIFESTACIONES CLINICAS				CRITERIO DE EXCLUSIÓN		TOTAL
Historia Clínica	Sexo	Rangos de edad	Código CIE-10	Factor de Riesgo	Complicaciones al nacer	Laboratorio alterado	Antecedente de infección EBHA	Prueba EBHA positiva	Trastornos psico-motores	Trastornos del habla	Trastornos del sueño	Trastornos del humor/ conducta	EKG Anormal	Coeficiente Intelectual bajo	
30348947	M	10	F95	Ansiedad de separación	Hipoxia	X	SI	X	SI	SI	SI	SI	NO	NO	1
30134139	M	15	F95	Presión Social	No Refiere	X	NO	x	SI	SI	NO	SI	NO	NO	1
40856674	F	15	F95	Presión Social	Sepsis	SI	SI	X	SI	SI	NO	SI	NO	NO	1
Total de pacientes															3

ANEXO 4

DATOS ESTADÍSTICOS DE PACIENTES DE LA MUESTRA DE ESTUDIO

NÚMERO DE PACIENTES ESTUDIADOS	
F42	15
F51	5
F80	32
F82	37
F95	3
Total	92

SEXO	F42	F51	F80	F82	F95	TOTAL	PORCENTAJE
Masculino	13	1	20	28	2	64	69,5 %
	20,31%	1,56%	31,25%	43,75%	3,13%	100,00%	
Femenino	2	4	12	9	1	28	30,5 %
	3,57%	7,14%	21,43%	16,07%	1,79%	50,00%	

EDAD	F42	F51	F80	F82	F95	TOTAL	PORCENTAJE
Preescolar: 5 años	0	1	28	12	0	41	44,6 %
	0,00%	2,44%	68,29%	29,27%	0,00%		
Escolar: 6 a 11 años	6	1	3	25	1	36	39,1 %
	16,67%	2,78%	8,33%	69,44%	2,78%		
Adolescente: 12 – 15 años	9	3	1	0	2	15	16,3 %
	60,00%	20,00%	6,67%	0,00%	13,33%		

FACTORES DE RIESGO	F42	F51	F80	F82	F95	TOTAL	PORCENTAJE
Estrés	5	1	1	7	0	14	15,21 %
Presión social	2	1	4	5	2	14	15,21 %
Depresión	2	2	8	5	0	17	18,5 %
Ansiedad de separación	4	1	16	14	1	36	39,1 %
Hacinamiento	2	0	3	6	0	11	11,9 %

COMPLICACIONES AL NACER	F42	F51	F80	F82	F95	TOTAL	PORCENTAJE
Hipoxia	5	1	6	5	1	18	19,5 %
Cianosis	0	0	2	6	0	8	8,7 %
Sepsis	1	0	1	3	1	6	6,5 %
RPM	2	0	3	4	0	9	9,8 %
BPN	3	2	10	4	0	19	20,7 %
No refiere	4	2	10	15	1	32	34,8 %

CRITERIOS DIAGNOSTICOS	F42	F51	F80	F82	F95	POSITIVOS
Laboratorio alterado	6	0	4	6	1	17
Antecedente de Infección estreptocócica	8	2	20	17	2	49
Prueba estreptocócica positiva	0	0	0	0	0	0

POSITIVOS	NEGATIVOS
66	26
72,00%	28,00%

MANIFESTACIONES CLINICAS	F42	F51	F80	F82	F95	FRECUENCIA	INCIDENCIA
Trastornos psico-motores	15	2	6	37	3	63	29%
Trastornos del habla	3	1	32	13	3	52	24%
Trastornos del sueño	0	5	4	5	1	15	7%
Trastornos del humor/ conducta	10	5	32	37	3	87	40%

MUESTRA ESTUDIADA	92
POBLACION TOTAL	1862
PREVALENCIA	5%

ANEXO 5
CRONOGRAMA
 Tabla 13 Diagrama de Gantt

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	2016								2017								
	Mayo	Junio	Julio	Agosto	Septiembre	Octubre	Noviembre	Diciembre	Enero	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio	Agosto	septiembre
Selección del tema de tesis																	
Elaboración de ficha técnica																	
Solicitud de permiso del hospital																	
Elaboración de Marco teórico																	
Elaboración de anteproyecto																	

Entrega del primer borrador																		
Aprobación del anteproyecto																		
Recolección de datos																		
Procesamiento de datos																		
Análisis de los resultados																		
Conclusiones finales																		
Revisión por los docentes																		
Entrega de la tesis final																		
Sustentación de la tesis frente al tribunal																		

ANEXO 6

APORTE: ENCUESTA

“ALTERACIONES NEUROPSIQUIÁTRICAS RELACIONADAS A STREPTOCOCCUS PYOGENES EN NIÑOS DE 5 A 15 AÑOS DE EDAD DEL INSTITUTO DE NEUROCIENCIAS DE GUAYAQUIL”.

1. **La edad del paciente es:**
 - A. Entre 3 a 5 años: Preescolar
 - B. Entre 6 a 11 años: Escolar
 - C. Entre 12 a 15 años: Adolescente

2. **La edad de inicio de aparición de los síntomas: _____**

3. **El sexo del paciente es:**
 - A. Masculino (+1)
 - B. Femenino

4. **Las manifestación clínica que presente al momento podría considerarse dentro de un trastorno, ¿cuál?**
 - A. Trastornos de la psicomotricidad (tics motores, hiperactividad, movimientos anormales coreiformes, trastorno obsesivo compulsivo)
 - B. Trastornos del lenguaje (tics vocales o coprolalia)
 - C. Trastornos de la conducta (irritabilidad, ansiedad, depresión, cambios de carácter, impulsividad)
 - D. Trastornos del sueño con / sin nicturia.

5. **Los trastornos antes elegidos, cursan en forma:**
 - A. Monofásica.
 - B. Episódico: remisión – recaídas.

6. Entre los antecedentes patológicos registrados en la historia clínica del paciente, ¿Cuáles indica haber tenido?

- A. Episodios de tos: más de 3 veces al año: Si / No
- B. Febrícula intermitente: Si / No
- C. Faringoamigdalitis: Si / No
- D. Artralgias: Si / No

7. ¿El paciente experimenta o está expuesto a alguno de los siguientes factores de riesgo?

- A. Estrés o ansiedad Si / No
- B. Presión social: padres separados Si / No
- C. Labilidad emocional Si / No
- D. Inmunidad comprometida / hacinamiento Si / No

8. Las pruebas de laboratorios para Estreptococo b-hemolítico Grupo A, con las que ha sido valorado el paciente evidencian:

- A. **Negatividad:** ASLO igual o inferior a 200 UI/ml y/o frotis faríngeo (-)
- B. **Positividad:** ASLO mayor a 200 UI/ml y/o frotis faríngeo (+)

9. Si se han tomado marcadores de inflamación en los últimos meses, estos han sido:

- A. **Normales:** PCR menor a 10 mg/dl y/o VSG hasta 11mm/h.
- B. **Elevado:** PCR mayor de 10 mg/dl y/o VSG mayor de 11mm/h.

10. Considera que el estado actual del paciente después de (___) meses de tratamiento ha tenido:

- A. Empeoramiento
- B. Mejoría
- C. No ha tenido cambios

ANEXO 7

INFORMACION BREVE PARA EL PACIENTE/ FAMILIARES “ALTERACIONES NEUROPSIQUIÁTRICAS RELACIONADAS A *STREPTOCOCCUS PYOGENES* EN NIÑOS DE 5 A 15 AÑOS DE EDAD DEL INSTITUTO DE NEUROCIENCIAS DE GUAYAQUIL”.

Introducción

La Universidad Espíritu Santo junto con el Instituto de Neurociencias de Guayaquil por medio de este documento le extiende la invitación a su representado para formar parte del estudio, cuyos resultados serán de gran utilidad para el avance médico. A continuación le presentaremos detalles del estudio y con gusto responderemos a sus preguntas.

Nota: Es posible que haya palabras difíciles de entender. Siéntase en la libertad de preguntar a la persona que le entrega este documento acerca de cualquier inquietud en cualquier momento.

Propósito de la investigación

El propósito de este estudio es determinar la relación entre la infección por *Streptococcus pyogenes* y las alteraciones neuropsiquiátricas en niños de 5 a 15 años de edad del Instituto de Neurociencias de Guayaquil. Las alteraciones neuropsiquiátricas a las que nos referimos incluyen a los trastornos de la psicomotricidad (tics motores, hiperactividad, movimientos anormales coreiformes, trastorno obsesivo compulsivo), del lenguaje (tics vocales o coprolalia), de la conducta (irritabilidad, ansiedad, depresión, cambios de carácter, impulsividad) y del sueño con / sin nicturia. El manejo terapéutico que se usa para cada trastorno depende de la etiología del mismo, es por ello que el descubrir la infección estreptocócica permitirá adoptar las medidas médicas correctas. La antibioticoterapia efectiva, además, evitara secuelas neurológicas. Se busca crear estadísticas de

incidencia y elaborar una guía médica para el diagnóstico y tratamiento oportuno de un síndrome relativamente poco conocido en nuestro medio, llamado PANDAS por sus siglas en inglés, que significa Desordenes Neuropsiquiátricos en edad pediátrica asociada al estreptococo, específicamente el causante de la Faringoamigdalitis e impétigo en gran medida en los niños.

Tipo de intervención

La presente investigación requerirá de la colaboración del representante legal, ya sea padre, madre, o tutor; para la contestación de una encuesta realizada bajo criterios del investigador del estudio.

Riesgo / Beneficio

Los procedimientos planteados no representan riesgos para ningún paciente, debido a que la contestación de la encuesta se realizara en un ambiente cómodo y bajo la presencia del médico de la consulta externa del pabellón infanto-juvenil de esta institución. Los resultados obtenidos redundarán en beneficio para este tipo de pacientes pues permitirá explicar la etiología del trastorno PANDAS que presentan ciertos pacientes pediátricos.

Participación voluntaria

Su participación del estudio es completamente voluntaria. Su decisión no cambiará en lo absoluto los servicios que recibe del Instituto. En caso de que decida no participar, los procesos diagnósticos y el tratamiento para su representado se seguirán llevando a cabo como rutinariamente lo han venido realizando. De la misma forma que su participación voluntaria no le significará gasto monetario alguno, es importante aclarar que no recibirá ningún pago por su participación.

Confidencialidad

La información que obtengamos del estudio será mantenida con total confidencialidad. Cuando se la publique como artículo de una revista, los datos serán mostrados en números, porcentajes, figuras y tablas estadísticas, para fines de investigación, por tanto tenga la certeza de que no saldrá ningún nombre ni identificación de ningún paciente.

Derecho a retirarse

Usted no tiene que formar parte de esta investigación si no lo desea así. Aunque usted no desee participar, seguirá teniendo los beneficios y servicios del Instituto y esto no cambiará en nada la forma en que sea tratado por su médico.

ASENTIMIENTO INFORMADO Fuente: OMS (33)

Se dirige a **pacientes de 5 a 15 años de edad** que son atendidos en la Consulta Externa del Pabellón Infanto-juvenil del Instituto de Neurociencias de Guayaquil. He sido invitado a participar en un estudio acerca de la relación entre la infección por *Streptococcus pyogenes* y las alteraciones neuropsiquiátricas en niños de 5 a 15 años de edad del Instituto de Neurociencias de Guayaquil, entiendo que colaborare con las respuestas a una encuesta realizada por el investigador.

_____ /_____/_____.
Nombre del Participante Firma del Participante Fecha

CONSENTIMIENTO INFORMADO. Fuente: OMS (33)

Se dirige a los **padres, representantes o tutores** de pacientes de 5 a 15 años de edad atendidos en la Consulta Externa del Instituto de Neurociencias de Guayaquil. He leído la información proporcionada o me ha sido leída, he tenido la oportunidad de preguntar sobre ella y se me ha contestado satisfactoriamente las preguntas que he realizado. Entiendo que no existen riesgos para mí ni para mi representado, que no habrá retribución económica, y que tengo el derecho a retirarme de la investigación sin que me afecte de ninguna manera en mi cuidado médico. He tenido la oportunidad de hacer preguntas y todas ellas han sido contestadas completa y concretamente. Por todo ello, consiento voluntariamente a que mi representado forme parte de esta investigación en calidad de participante.

_____ /_____/_____.
Firma del Representante Firma del investigador Fecha

ABREVIACIONES Y ACRONIMOS EMPLEADOS:

PANDAS.- Pediatric Autoimmune Neurosychiatric Disorder Associated with Streptococcus [Desorden neuropsiquiátrico pediátrico asociado con infecciones estreptocócicas].

PANS.- Pediatric Acute-onset Neuropsychiatric Syndrome [Síndrome neuropsiquiátrico pediátrico de inicio agudo].

EBHA.- Streptococcus Beta-hemolítico del grupo A.

NIMH.- National Institute of Mental Health [Instituto Nacional de Salud Mental]

TOC.- Trastorno Obsesivo – Compulsivo.

CS.- Corea de Sydenham.

ST.- Síndrome Giles de la Tourette.

OMS.- Organización Mundial de la Salud.

NF.- No refiere el paciente.

RPM.- Ruptura prematura de membrana

BPN.- Bajo peso al nacer.

X.- No existen datos estadísticos

ASLO.- Antiestreptolisina O

PCR.- Proteína C Reactiva o proteína 6

VSG.- Velocidad de Sedimentación Globular.

BIBLIOGRAFÍA

1. NIMH » Information About PANDAS [Internet]. [citado 23 de agosto de 2017]. Disponible en: <https://www.nimh.nih.gov/labs-at-nimh/research-areas/clinics-and-labs/pdnb/web.shtml>
2. Modelo-de-Atención-de-Salud-Mental-FINAL-julio-2014.pdf [Internet]. [citado 23 de agosto de 2017]. Disponible en: <http://www.confbasaglia.org/wp-content/uploads/2015/01/Modelo-de-Atenci%C3%B3n-de-Salud-Mental-FINAL-julio-2014.pdf>
3. Chavez Herbas O, Vargas C, Paola K, de Acha Torrez R, Mercado F, Nataly A. Desorden Neuropsiquiátrico Pediátrico Asociado con Infecciones Estreptocócicas. Revista Científica Ciencia Médica. diciembre de 2010;13(2):86-9.
4. Autoinmunidad y Ganglios Basales: Nueva Perspectiva en Viejas Enfermedades [Internet]. [citado 23 de agosto de 2017]. Disponible en: <http://www.bago.com/bagoarg/Biblio/neuro325web.htm>
5. Miranda M. Tics, Obsesiones y Síndrome de Gilles de la Tourette: Actualización Clínica. Revista chilena de neuro-psiquiatría. abril de 2000;38(2):112-21.
6. 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. AJP. 1 de febrero de 1998;155(2):264-71.
7. Almeida Lopez Alexandra Catalina.pdf [Internet]. [citado 24 de agosto de 2017]. Disponible en: <http://repo.uta.edu.ec/bitstream/123456789/7962/1/Almeida%20Lopez%20Alexandra%20Catalina.pdf>

8. ecuador_who_aims_report.pdf [Internet]. [citado 15 de enero de 2017].
Disponible en:
http://www.who.int/mental_health/ecuador_who_aims_report.pdf
9. S.L.U 2017 Viguera Editores. Trastornos neuropsiquiátricos autoinmunes asociados a la infección estreptocócica en la edad pediátrica: PANDAS : Neurología.com [Internet]. Disponible en:
<http://www.neurologia.com/articulo/2003017>
10. Fernández Ibieta M, Ramos Amador JT, Auñón Martínc I, Marín MA, González Tomé M, Simón de las Heras R. Trastornos neuropsiquiátricos asociados a estreptococo. An Pediatr (Barc). 1 de mayo de 2005;62(5):475-8.
11. Orefici G, Cardona F, Cox CJ, Cunningham MW. Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal Infections (PANDAS). En: Ferretti JJ, Stevens DL, Fischetti VA, editores. Streptococcus pyogenes : Basic Biology to Clinical Manifestations [Internet]. Oklahoma City (OK): University of Oklahoma Health Sciences Center; 2016 [citado 24 de agosto de 2017].
Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK333433/>
12. Suárez Rodríguez MA, Muñoz Lozón A, Suárez Rodríguez MA, Muñoz Lozón A. Trastorno neuropsiquiátrico: infrecuente pero posible. Pediatría Atención Primaria. diciembre de 2016;18(72):369-73.
13. Snider LA, Swedo SE. PANDAS: current status and directions for research. Mol Psychiatry. 6 de julio de 2004;9(10):900-7.
14. How recurrent strep A infections affect the brain: Newly discovered route by which immune cells reach the brain may underlie an autoimmune neuropsychiatric disorder in children [Internet]. ScienceDaily. Disponible en:
<https://www.sciencedaily.com/releases/2015/12/151215134752.htm>

15. BOTICA69 archivos [Internet]. BOTICA. Disponible en:
<http://botica.com.ve/tag/botica69/>
16. Leslie DL, Kozma L, Martin A, Landeros A, Katsovich L, King RA, et al. Neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infection: a case-control study among privately insured children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. octubre de 2008;47(10):1166-72.
17. TICS Y TRASTORNO DE TOURETTE: IMPORTANCIA Y ENFOQUE PRACTICO DE UN TRASTORNO QUE GENERALMENTE SE INICIA EN LA INFANCIA CON EL FIN DE PROTOCOLIZAR SU TRATAMIENTO [Internet]. [citado 23 de agosto de 2017]. Disponible en: http://medicosecuador.com/espanol/articulos_medicos/95.htm
18. Frankovich J, Thienemann M, Pearlstein J, Crable A, Brown K, Chang K. Multidisciplinary Clinic Dedicated to Treating Youth with Pediatric Acute-Onset Neuropsychiatric Syndrome: Presenting Characteristics of the First 47 Consecutive Patients. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 1 de febrero de 2015;25(1):38-47.
19. Aróstegui S, Agüero JA, Éscar C. PANDAS tras amigdalectomía. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*. agosto de 2003;26(2):287-90.
20. Lougee L, Perlmutter SJ, Nicolson R, Garvey MA, Swedo SE. Psychiatric disorders in first-degree relatives of children with pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections (PANDAS). *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. septiembre de 2000;39(9):1120-6.
21. Aguilera-Albesa S, Crespo-Eguílaz N, Del Pozo JL, Villoslada P, Sánchez-Carpintero R. Anti-Basal Ganglia Antibodies and Streptococcal Infection in ADHD. *J Atten Disord*. 16 de abril de 2015;1087054715580841.

22. Mw C, Cj C. Autoimmunity against dopamine receptors in neuropsychiatric and movement disorders: a review of Sydenham chorea and beyond. *Acta Physiol (Oxf)*. enero de 2016;216(1):90-100.
23. Freeman J, Garcia A, Benito K, Conelea C, Sapyta J, Khanna M, et al. The Pediatric Obsessive Compulsive Disorder Treatment Study for Young Children (POTS jr): Developmental Considerations in the Rationale, Design, and Methods. *J Obsessive Compuls Relat Disord*. octubre de 2012;1(4):294-300.
24. Freeman J, Garcia A, Benito K, Conelea C, Sapyta J, Khanna M, et al. The Pediatric Obsessive Compulsive Disorder Treatment Study for Young Children (POTS jr): Developmental Considerations in the Rationale, Design, and Methods. *J Obsessive Compuls Relat Disord*. octubre de 2012;1(4):294-300.
25. MED229.pdf [Internet]. [citado 24 de agosto de 2017]. Disponible en:
<http://dspace.ucuenca.edu.ec/bitstream/123456789/5304/1/MED229.pdf>
26. Mena A, Estefanía A, Guevara G, Alberto J. El síndrome de Gilles de Tourette en relación con rendimiento académico del último año lectivo entre los 11 y 18 años en el colegio Municipal Rafael Alvarado de Tumbaco desde abril a junio del 2012. Pontificia Universidad Católica del Ecuador [Internet]. 2012; Disponible en:
<http://repositorio.puce.edu.ec:80/xmlui/handle/22000/5093>
27. T-PUCE-5320.pdf [Internet]. [citado 15 de enero de 2017]. Disponible en:
<http://repositorio.puce.edu.ec/bitstream/handle/22000/5093/T-PUCE-5320.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
28. 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. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 1 de febrero de 2015;25(1):70-5.

29. Jyonouchi H, Geng L, Davidow AL. Cytokine profiles by peripheral blood monocytes are associated with changes in behavioral symptoms following immune insults in a subset of ASD subjects: an inflammatory subtype? *J Neuroinflammation* [Internet]. 27 de octubre de 2014 [citado 27 de agosto de 2017];11. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4213467/>
30. `codigo_ninez.pdf` [Internet]. [citado 27 de agosto de 2017]. Disponible en: http://unl.edu.ec/sites/default/files/contenido/transparencia/codigo_ninez.pdf
31. Orlovska S, Vestergaard CH, Bech BH, Nordentoft M, Vestergaard M, Benros ME. Association of Streptococcal Throat Infection With Mental Disorders: Testing Key Aspects of the PANDAS Hypothesis in a Nationwide Study. *JAMA Psychiatry*. 1 de julio de 2017;74(7):740-6.
32. Macerollo A, Martino D. Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal Infections (PANDAS): An Evolving Concept. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)* [Internet]. 25 de septiembre de 2013 [citado 6 de septiembre de 2017];3. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3783973/>
33. `Consentimiento-Clinico.pdf` [Internet]. [Citado 27 de agosto de 2017]. Disponible en: <http://www.puce.edu.ec/documentos/Consentimiento-Clinico.pdf>