

## Hallazgos de trastornos neuropsiquiátricos sugestivos de PANDAS en Pacientes Adultos Con Cardiopatía Reumática

Marte S\*, Zouain J\*, Martínez N\*, Muñoz Y+, Rosario L+, Ortiz E+, Peña N+, García E+.

### RESUMEN

**INTRODUCCION:** Swedo et al, introdujeron un nuevo término que abarca complejas manifestaciones psiquiátricas en niños, PANDAS. El mismo mecanismo por el cual las secuelas de la FR se desarrollan, produce la subsecuente manifestación del PANDAS. Dentro de las secuelas más importantes esta la Cardiopatía Reumática (CR).

**OBJETIVOS:** El propósito de esta investigación es demostrar que las manifestaciones que conforman el PANDAS pueden presentarse con<sup>5</sup>comitantemente o de forma tardía en adultos con cardiopatía reumática.

**METODO:** La investigación es un tipo de estudio descriptivo transversal. Se tomaron 152 pacientes que asistieron a la consulta de cardiología del Hospital Regional José María Cabral Y Báez evaluados por preguntas basadas en la MINI ENTREVISTA NEUROPSIQUIATRICA INTERNACIONAL.

**ANALISIS:** A todos los datos obtenidos se les calculó porcentaje y proporción. Para esto se crearon tablas y gráficos donde la información tabulada fue presentada con claridad.

**CONCLUSION:** En esta población de adultos los TOCS se observan en un 37.5% de los pacientes y los TICS en un 6.6%, 46% de los pacientes evaluados por el equipo presenta depresión, un 67.8% en la población de estudio presenta ansiedad.

### INTRODUCCION

Establecida ya la Fiebre Reumática (FR) como una entidad patológica conocida y ampliamente estudiada, gran parte de los estudios científicos de nuestra generación se enfocan en la identificación de nuevas enfermedades asociadas y consecuentes a ella. En las últimas décadas Swedo et al, introdujeron un nuevo término que abarca complejas manifestaciones psiquiátricas en niños, PANDAS [enfermedad pediátrica neuropsiquiátrica autoinmune relacionada con infección del estreptococo beta hemolítico tipo A] por sus siglas en ingles. [1]

Aun ampliamente cuestionado por parte del mundo científico, PANDAS presenta alteraciones tales como ansiedad, depresión, tics repetitivos, obsesiones y compulsiones, para mencionar algunos, que han sido observados en niños luego de episodios de FR, por lo cual estas entidades han sido clínicamente relacionadas. La búsqueda del origen de esta relación ha llevado a investigaciones donde se ha identificado fisiopatologicamente al organismo causal de la FR, estreptococo B hemolítico del grupo A (GAS, por sus siglas en ingles), como el desencadenador de ambas entidades. [1, 2, 3, 4]

El mismo mecanismo por el cual las secuelas de la FR se desarrollan, produce la subsecuente manifestación del PANDAS. Dentro de las secuelas más importantes esta la Cardiopatía Reumática (CR), la cual pone en peligro la vida del paciente y es

aun considerada una gran amenaza en países en vías de desarrollo. Si se compara la fisiopatología de la CR y el PANDAS, se observan similitudes sorprendentes. Ambas entidades surgen a partir de una reacción cruzada de anticuerpos circulantes que surgen originalmente para atacar al epitopo M del GAS pero que erróneamente se dirigen a las células cardíacas y cerebrales las cuales poseen moléculas estructuralmente similares a dicho epitopo, ambas desarrollan una respuesta inflamatoria tardía, y en ambas se producen infiltrados celulares que afectan el funcionamiento regular del órgano afectado. [4, 5, 6, 7, 8, 9]

En diversas ocasiones la idea de que ambas entidades puedan coexistir se ha explorado. Más dirigido a esta investigación, se ha propuesto la idea de que ambas se pueden manifestar en adultos partiendo de la premisa que sienta bases sobre el tiempo de desarrollo. Ocurre que se ha promediado el tiempo de desarrollo de estas enfermedades en momentos distintos de la vida del paciente. El PANDAS en comparación con la CR tiende a ser más agudo ya que se manifiesta por lo general dentro de los primeros 3 años posteriores a la FR y arbitrariamente cerrada la ventana de posibilidad de presentación antes de terminada la pubertad, mientras que la CR puede tomar más de 10 años para presentarse de forma clínica aunque los cambios anatómicos estén establecidos previo a esto. [1, 2, 3, 10, 11]

\*Docente en la PUCMM

+ Medico Interno de la PUCMM

A través de la revisión de la literatura se ha demostrado la persistencia de los criterios de un conjunto de trastornos neuropsiquiátricos, que son encasillados dentro de la entidad reconocida desde 1994, conocida por PANDAS. Esta patología se debe a recurrentes infecciones producidas por el estreptococo, que a largo plazo llevan a desarrollar lo que es la fiebre reumática, de aquí se derivan las afectaciones neuronales y a otros sistemas, como es el caso de las válvulas cardíacas. Dentro del daño al tejido nervioso se considera de las más comunes a la Corea de Sydenham, aunque esta no es común en la fase aguda de la fiebre reumática.

Es importante realizar énfasis en el hecho de que varios investigadores han dejado abierta la probabilidad de que existe la relación, lo que abre puertas a esta investigación. También existe la duda sobre la prevalencia en relación a la presencia de los criterios en la población a estudiarse. Lo que lleva a que es de suma importancia demostrarlo dando de esta forma un paso innovador. De esta forma se obtendrá información previamente desconocida acerca de los trastornos psiquiátricos que se pueden encontrar en una población de pacientes con cardiopatía reumática. Los cuales pueden ser tratados por psiquiatría, al identificar que el origen de su condición, ya sea uno o varios de los criterios para PANDAS, es secundario a una lesión cerebral.

## OBJETIVO

El interés de esta investigación es demostrar que las manifestaciones neuropsiquiátricas que conforman el PANDAS pueden presentarse de forma tardía en adultos. Como objetivo principal del estudio está concretar la presencia de criterios de PANDAS en pacientes con CR. La curiosidad de dirigir este estudio con este propósito inicia por la preocupación de poder ofrecer mejor resultado terapéutico a los pacientes al conocer con mejor detalle todas las condiciones que lo afectan, en específico aquellas que pueden alterar su estado psiquiátrico llevando al mal acoplamiento y perspectiva propia del paciente sobre su condición base. [10,11]

## METODOS

A nivel mundial la CR representa 15 millones de individuos afectados en la población mundial, mientras que los datos de PANDAS no son obtenidos de forma directa las entidades que lo conforman afecta desde un 1 a un 3 por ciento de toda la población mundial. Para República Dominicana estos datos no se manejan de forma fidedigna y directa por lo cual este estudio es descriptivo transversal no probabilístico.

Se han tomado los pacientes con CR ya diagnosticada que asisten a la consulta de cardiología del Hospital Regional Universitario José María Cabral y Báez como población para la realización del estudio, de estos se tomaron 152 pacientes, a los cuales se constó de realizar test diagnósticos para la identificación de las entidades más relevantes de PANDAS en un período de siete meses. Se tomó en consideración para el estudio los pacientes que cumplieran con las siguientes características: mayores de 18 años, diagnosticado con anterioridad la CR, facilidad de asistencia al centro. Además se excluyeron las personas con la condición de estar en periodo de gestación, los mayores de 70 años y pacientes con diagnósticos de enfermedades psiquiátricas diferentes.

Por otra parte, se valoraron como criterios mayores de PANDAS a los tics y trastornos obsesivos compulsivos (TOCs) y criterios menores ansiedad y depresión. Como instrumentos de recolección se utilizaron los test diagnósticos internacionalmente aprobados para las entidades anteriores, los cuales han sido modificados para cumplir con los objetivos de la investigación. Entre estos está la Mini Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional, la cual se realizó inicialmente para determinar la presencia de alguna de las tres condiciones buscadas. En los casos en que se presentó movimientos coreicos o referentes a los tics se les realizó la Escala de Severidad de Tics de Yale.

En la mini evaluación neuropsiquiatría, se evaluó la cantidad de tiempo y frecuencia de las actividades, para ver si eran catalogadas desde el principio como tipo de obsesiones y cuáles de estos concomitantemente presentaron las compulsiones. Aparte de lo anterior también se hizo énfasis en las ideas de tristeza, desamparo, sensación de culpabilidad y se preguntó en qué momentos recurrían a la mente, si era durante el trabajo o sus momento de ocio. En las preguntas de ansiedad clínica se buscó la manera de presentación de la tensión, si era a través de estímulos musculares, ataques de pánico, estimulaciones exageradas, gestos, la frecuencia de estos y ante cuales acciones se presentaban.

Con el Yale global tic Severity Scale se identificó el tipo de afectación, si era de movimiento involuntario o un tic oral. Después, se preguntó la frecuencia con se presentaban, y desde hace cuánto tiempo los tenían y en qué momentos se presentaban, y el tiempo de llenado fue dependiendo del entendimiento del paciente. Este consto con una

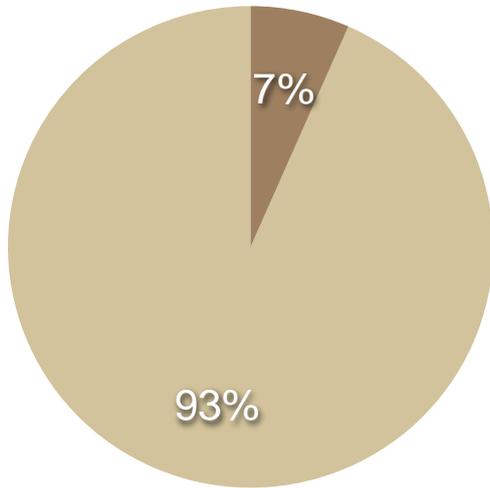
puntuación de 0 a 5, donde lo más severo es el valor más elevado.

Para la base datos se utilizó un sistema operativo de Windows 7, y se tabulo la información en un programa de Excel, y se traspasaron los datos así el programa de SPSS donde se crearon tablas y gráficos donde la información tabulada fue presentada con claridad. Se realizó una tabla para

cada objetivo en la cual están los números reales de cantidad de pacientes, los datos examinados en los test con la cantidad ausente y presente y el porcentaje de cada uno. La prueba más fidedigna para el tipo de estudio fue la de Fisher. Luego se realizó una tabla que englobara los resultados positivos totales de cada variable y su porcentaje.

### RESULTADOS

De la población estudiada con CR, se vieron 152 durante el período de estudio, donde al menos 108 resultaron positivos para por lo menos un criterio representando un 71% de los pacientes. En cambio el 29% restante dieron negativos para cualquiera de

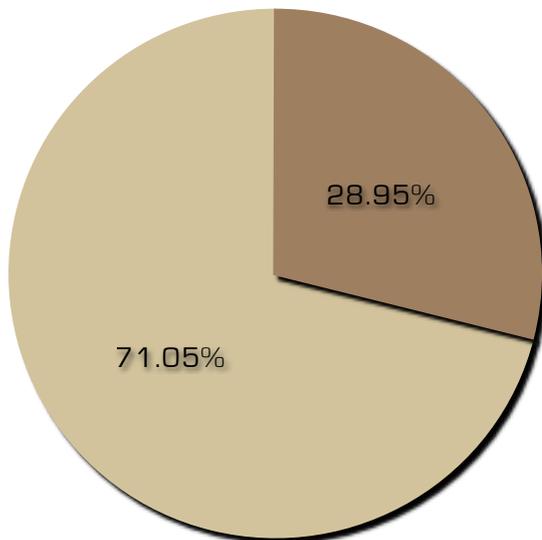


- Positivos en la escala de Yale para Tics
- Negativos en la escala de Yale para Tics

los criterios. Esto se ve representado en el gráfico a continuación.

### Gráfico 1

Pacientes con por lo menos un hallazgo relativo a PANDAS positivo



- Negativos
- Al menos 1 criterio positivo

**Fuente:** Resultados de Hallazgos de Trastornos Neuropsiquiátricos sugestivos de PANDAS en pacientes que asisten a la consulta de cardiología del Hospital Universitario José María Cabral y Báez Mayo-diciembre 2012.

Los demás objetivos de esta investigación se dirigen a ver como cada una de las entidades que se presentaron en la población estudiada y se vio cuál de ellas es la más común de todas. Es válido recordar la clasificación de criterios mayores y menores al ver estos datos. Se puede concluir como muestra significativa de la patología en la población la presencia de TOCS, y por ende realizar el primer paso de diagnóstico en base a un criterio mayor.

Positivos para TOCS se observa un total de 57 pacientes que equivalen a un 37.5%. Aun así, la mayoría de los pacientes se diagnosticaron como negativos para esta condición, como es propio de la distribución mundial.

**Tabla 1**

Pacientes que resultaron positivos para trastornos obsesivos compulsivos.

	Frecuencia	Porcentaje
Negativo	95	62.5%
Positivo	57	37.5%
Total	152	100.0%

**Fuente:** Realizado a partir de resultados de Hallazgos de Trastornos Neuropsiquiatricos sugestivos de PANDAS en pacientes que asisten a la consulta de cardiología del Hospital Universitario José María Cabral y Báez Enero- Mayo 2012

Procediendo con los TICS, la tabla 11 y gráfico 3 ilustran como se observa su distribución en la población estudiada. Al igual que en la población mundial, los TICS son las manifestaciones menos frecuentes. Para crear un diagnóstico certero se utilizó la Escala de Yale para TICS. Solo 10 pacientes fueron positivos, lo cual representa un 6.6% de los pacientes.

**Gráfico 2**

Pacientes que resultaron positivos en la escala de YALE para tics.

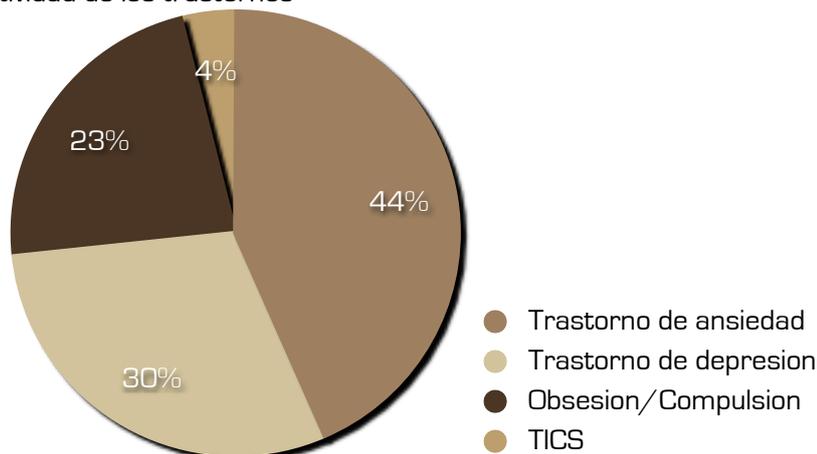
**Fuente:** Realizado a partir de resultados de Hallazgos de Trastornos Neuropsiquiatricos sugestivos de PANDAS en pacientes que asisten a la consulta de cardiología del Hospital Universitario José María Cabral y Báez Mayo- Diciembre 2012

Los criterios tanto mayores como menores se evaluaron en conjunto. Tanto la ansiedad como la depresión tienden a ser los más frecuentes en manifestarse y los más fáciles de diagnosticar. Esta información es vital, ya que nos permite evaluar las condiciones en conjunto, valorando su distribución en la población evaluada. La depresión se diagnosticó

en un 46%, 70 en total, mientras que la ansiedad se presentó en un 67.8%, 103 en total. Al ver los resultados en conjunto se puede observar la proporción de los trastornos relativos unos a los otros. Estos están ordenados en el gráfico 2 de acuerdo a la mayor proporción en orden descendente para mejor interpretación.

**Gráfico 3**

Porcentaje de la positividad de los trastornos



**Fuente:** Realizado a partir de resultados de Hallazgos de Trastornos Neuropsiquiatricos sugestivos de PANDAS en pacientes que asisten a la consulta de cardiología del Hospital Universitario José María Cabral y Báez Mayo- Diciembre 2012.

**DISCUSION**

Los resultados de esta investigación arrojan información importante tanto para el diagnóstico como para el manejo de este tipo de pacientes. Para

poder comprender la relevancia de estos datos, es necesario compararlos a la literatura preexistente. Como la información acerca del PANDAS en adultos es una noción innovadora, se partirá haciendo comparaciones de resultados con los estudios en

niños para luego observar cómo se comporta en adultos.

Snider et al, en el 2004 realizaron un estudio en la población pediátrica con la intención de diagnosticar la cardiopatía reumática en pacientes con PANDAS, ya establecido, mediante chequeos ecocardiográficos rutinarios que son capaces de evidenciar lesiones subclínicas de cardiopatía reumática. 60 pacientes formaron parte del estudio, de los cuales 31.5% presentaron lesiones cardiológicas en menos de dos años de la lesión inicial y 50% a más de dos años. De estos pacientes, las lesiones neuropsiquiátricas de PANDAS que primaban en el diagnóstico se distribuían de la siguiente forma: TOCS 40%, TICS 10% y una combinación de ambos en un 50% [12].

La investigación actual toma un enfoque distinto, ya que se parte de que todos los pacientes tienen la Cardiopatía Reumática ya diagnosticada. Sin embargo, al comparar resultados se observan similitudes en la distribución de los hallazgos. En esta población de adultos los TOCS se observan en un 37.5% de los pacientes y los TICS en un 6.6%. Al estar bastante próximos los resultados se puede concluir que los resultados son significativos.

Por otra parte, Rahaman et al, identifican TOCs en pacientes adultos ya diagnosticados con Cardiopatía Reumática. En su población de 100 sujetos logran identificar un 10% con TOCs y determina que es una tasa 5 veces mayor de presentación a la de 1-3% de la población general. En el estudio discutido en este trabajo, como se menciona en el párrafo anterior las cifras son mayores en una población con 50 individuos más que en el artículo de Rahaman. Esto puede deberse a distintos factores que son parte de las características de la población, tal cual como el tiempo de evolución de la enfermedad cardíaca. El margen en este estudio de presentación de años de FR y CR es mayor a los dos años que tradicionalmente se consideran para iniciar el diagnóstico clínico de PANDAS. Sin embargo, Rahaman et al, establecen el precedente de que una de las entidades del PANDAS, específicamente TOCS, está presente en la población con CR, lo cual es comprobado igualmente por esta investigación [10].

De la misma manera, Rahaman et al, comentan sobre la relación de los TOCS con el hallazgo incidental de la depresión en su población. De los pacientes evaluados reportan un 36% con datos de depresión mayor que tienden a presentar manifestaciones más severas de TOCS. Aunque esta

investigación no se enfoca en los grados de intensidad de las patologías, si se remite el lector al gráfico 5 se evidencia que un 46% de los pacientes evaluados por el equipo presenta depresión, dato muy similar al estudio ya mencionado [10].

En cuanto a la ansiedad, diversos estudios se enfocan en las distintas clasificaciones y manifestaciones de la misma y no como un compendio total. Sin embargo, la prevalencia en la población general de ansiedad es bastante elevada en comparación con las demás entidades de PANDAS. Se estima que un 80% de la población mundial presenta por lo menos un evento aislado de ansiedad en su vida, mientras que esta cuando está relacionado a TOCs se hace permanente en un 4%. Por ello no sorprende el hallazgo de un 67.8% en la población de estudio, ya que es más común cuando otras comorbilidades están presentes.

Es difícil determinar si estos hallazgos son propios de PANDAS y en la población con Cardiopatía Reumática solo de forma clínica, aunque los antecedentes mencionados anteriormente permiten destacar las similitudes entre sus resultados y los de esta investigación. De todos modos, para cerciorar el diagnóstico es necesario realizar pruebas de inmunohistoquímica, como la identificación del CD D8/17, la cual no ha sido asequible para este estudio.

Aun así, los datos arrojados por esta investigación muestran relevancia importante al poseer una distribución muy similar a sus antecedentes clínicos. Por ellos la información debe considerarse válida al demostrar que si se presentan en cifras de gran magnitud hallazgos relativos a PANDAS en la población con Cardiopatía Reumática en la consulta del Hospital Regional Universitario José María Cabral y Báez

## CONCLUSION

Establecido anteriormente que la cardiopatía reumática y el PANDAS poseen los mismos agentes causales y resultan del mismo proceso fisiopatológico. Su relación se puede medir directamente mediante estudios de histobioquímica. Sin embargo su relación clínica se hace patente al observar criterios tanto mayores como menores de PANDAS en la población con cardiopatía reumática estudiada en esta investigación. Su distribución es similar a la de estudios previos por ende es confiable. Se puede concluir que los adultos presentan manifestaciones o hallazgos de PANDAS al desarrollar cardiopatía reumática.

Por tanto, la información recolectada se puede resumir en:

1. En esta población de adultos los TOCS se observan en un 37.5% de los pacientes y los TICS en un 6.6%.
2. 46% de los pacientes evaluados por el equipo presenta depresión.
3. Un 67.8% en la población de estudio presenta ansiedad.

El impacto de los resultados sobre el tratamiento de la entidad cardiológica es global, ya que se puede comprender en su totalidad la condición del paciente. De esta forma las condiciones neuropsiquiátricas no pasan por alto y pueden ser manejadas concomitantemente con las demás condiciones que presenten los pacientes. Es importante comprender que no solo cambia el enfoque de trabajo del médico sino también la calidad de vida del paciente.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Swedo S; Leonard H; Mittleman B; Allen A; Rapoport J; Dow S; Kanter M. Identification of children with pediatric autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Rheumatic fever. *Am J Psychiatry* 1997; 154:110-112
2. Kim S.W; Grant J.E; Kim S.I; Swanson T.A; Bernstein G.A; Jaszcs W.B; Williams K.A. A possible association of recurrent streptococcal infections and acute onset of obsessive-compulsive disorder. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2004;16:(3).
3. Walker K.G; Lawrenson J; Wilmshurst J.M. Neuropsychiatric movement disorders following streptococcal infection. *Developmental Medicine & Child Neurology* 2005, 47: 771-775.
4. Feitosa S.K; Pelajo C.F. Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal Infection (PANDAS): a controversial diagnosis. *Curr Infect Dis Rep*. 2010;12:103-109
5. Yaddanapudi K; Hornig M; Serge R; Miranda J; Baghban A; Villar G; Lipkin W. Passive transfer of streptococcus-induced antibodies reproduces behavioral disturbances in a mouse model of pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infection. *Molecular Psychiatry*. 2010;15:712-726.
6. Murphy T. K; Kurlan R; Leckman J. The immunobiology of tourettes disorder, *Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric disorders*

Los datos del estudio al ser clínicos no establecen una relación exacta, por lo tanto se necesita corroborar la información con métodos diagnósticos más específicos. De igual forma, si no se poseen los recursos para realizar pruebas diagnósticas complejas como aquellas de histobioquímica, una serie de estudios similares al realizado que abarque una mayor población representativa de distintas poblaciones arrojaría datos que fortalecerían la correlación entre ambas entidades. Se espera sea de mucha ayuda para próximas investigaciones de este tipo, para obtener datos más organizados, debería contar con un sistema de archivamiento y creación de records con la información completa de cada paciente, lo cual facilitaría el trabajo del equipo investigador.

- associated with streptococcus, and related disorders: A way forward. 2010; 20(4): 317-331.
7. Sanchez R; Aguilera S; Crespo N; Villoslada P; Narbona J. A preliminary study of the frequency of anti-basal ganglia antibodies and streptococcal infection in attention deficit/hyperactivity disorder. *J Neurol* 2009;256:1103-1108
  8. Alarcón O Claudia, Ordenes P Mary Carmen, Denegri M Marisol, Zúñiga Jorge. Grupo Invasive infections by group a streptococcus. *Rev. chil. pediatr.* [revista en la Internet]. 2006 Oct [citado 2011 Sep 23]; 77(5): 487-491. Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0370-41062006000500006&lng=es](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41062006000500006&lng=es). doi: 10.4067/S0370-41062006000500006(1)
  9. Hoekstra S.J; Bijzet J; Limburg F.C; Steenhuis M.P; Troost P.W; Oosterhoff M.D; Korf J. Elevated DB/17 Expression on B lymphocytes, a marker of rheumatic fever, measured with flow cytometry in tic disorder patients. *Amj psychiatry* 2001; 158:605-610.
  10. Rahaman A; Reddy J; Kumar P; Obsessive compulsive disorder in adults with rheumatic heart disease. *Journal compilation* 2007;19:118-121.
  11. Lopez C; Garcia R.E; Barcenás H; Garnica B. PANDAS, variante del adulto. *Neurología* 2010;25:63-5. [serie en internet].
  12. Snider L.A; Sachdev V; Mackaronis J.E; Peter M; Swedo S.E. Echocardiographic Findings in the PANDAS Subgroup. *Pediatrics* 2004;114:748-751.