



L'ús de corticoides en pacients pediàtrics amb patologia neurològica aguda

TREBALL DE FI DE GRAU DE MEDICINA
UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA HUVH
PROMOCIÓ 2012-2018

BERTA ARENY PERELLÓ 1332763

Aquest treball ha estat possible gràcies a la implicació i ajuda del meu tutor, el Dr Macaya

ÍNDEX

1. RESUM	3
2. ANTECEDENTS	5
a. Efectes adversos dels corticoides	5
b. Indicacions actuals de l'ús de corticoides en patologia neurològica aguda	6
3. OBJECTIU	7
4. MATERIAL I MÈTODES	8
5. RESULTATS	8
a. Patologia immunomediada	8
b. Patologia infecciosa	10
c. Patologia isquèmica	13
6. DISCUSSIÓ	14
a. Patologia immunomediada	14
b. Patologia infecciosa	15
c. Patologia isquèmica	16
d. Limitacions de la recerca	16
7. CONCLUSIONS	16
8. BIBLIOGRAFIA	17

L'ÚS DE CORTICOIDES EN PACIENTS PEDIÀTRICS AMB PATOLOGIA NEUROLÒGICA AGUDA

1.RESUM

Antecedents: els corticoides són potents antiinflamatoris però alhora tenen un gran nombre de potencials efectes adversos. En l'actualitat, pel que fa a patologia neurològica aguda, estan indicats en meningitis agudes bacterianes i en alguns casos d'*status* migranyós i epilèptic, entre d'altres.

Objectiu: identificar les estratègies actuals de la patologia neurològica aguda pediàtrica i el paper dels corticoides en aquesta.

Metodologia: s'ha realitzat una recerca sobre l'ús de corticoides en nens amb encefalopaties agudes a la base de dades "Pubmed".

Discussió: hi ha pocs estudis i gran part de les recomanacions es fan basades en l'ús de corticoides en adults o en resultats obtinguts en sèries de casos.

Conclusions: l'ús de corticoides sembla segur atès la revisió bibliogràfica i sembla que en alguns casos podrien modificar la història natural en patologia neurològica aguda, malgrat la manca de recomanacions basades en l'evidència.

ABSTRACT

Background: Corticosteroids are potent anti-inflammatory but they also have a lot of secondary effects. Nowadays, in reference to the acute neurological disease, they are indicated in acute bacterial meningitis and in some cases of migrainous and epileptic status, amongst others.

Objective: identifying current strategies for the pediatric acute neurological disease and the role of the corticosteroids in it.

Methods: a research on the use of corticosteroids in children with acute encephalopathy was made in “Pubmed” database.

Discussion: there are few studies and great part of recommendations are made based on the use of corticosteroids in adults or in results obtained in case series.

Conclusions: the use of corticosteroids seems to be safe according to the bibliographic review and it seems that in some cases it could modify the natural history in acute neurological disease, despite the lack of recommendations based on evidence.

2. ANTECEDENTS

En la infància, igual que en els adults, es creu que les seqüeles d'una patologia aguda del SNC es deuen al procés inflamatori subjacent. Les estratègies farmacològiques per modular aquesta resposta inflamatòria, entre elles els corticoides, s'han proposat com a possibles adjuvants al tractament de diferents patologies. Un dels temors dels facultatius a l'hora d'utilitzar aquests fàrmacs, però, és el fet que no són innocus i, per tant, s'haurà de valorar en cada cas si el benefici que obtenim d'administrar-los ens supera el risc dels possibles efectes adversos.

a. Efectes adversos dels corticoides

En el cas de la patologia neurològica aguda utilitzarem fonamentalment pautes curtes de corticoides (menys de 14 dies) i segons l'última revisió sistemàtica publicada (1), els vòmits, els canvis en el comportament i la son semblen ser els efectes adversos més freqüents en la població pediàtrica. Quant als efectes més greus, trobem que fins a un 1% dels pacients podrien experimentar immunosupressió, malgrat tractar-se d'una pauta curta. Un altre dels efectes adversos temuts pels professionals, és el risc d'hemorràgies, sobretot gastrointestinal, i per aquest motiu es recomana l'ús concomitant d'inhibidors de la bomba de protons en aquells pacients que, a més de glucocorticoides, rebin tractament amb AINEs (com seria el cas de l'*status* migranyós), tinguin antecedents d'úlceres o hemorràgia gastrointestinal o bé tinguin una comorbiditat important com seria un càncer (2). És important mencionar que, en cas d'utilitzar pautes llargues, hi ha risc de supressió de l'eix hipotàlem-hipofisari-suprarrenal i desmineralització òssia, entre d'altres.

b. Indicacions actuals de l'ús de corticoides en patologia neurològica aguda

El cas més paradigmàtic el trobem en les meningitis, que són la patologia neurològica aguda més estudiada en les quals les recomanacions actuals (3) són de donar dexametasona (10mg) abans o amb la primera dosi d'antibiòtic en cas de sospitar meningitis bacteriana i, en cas de confirmar-se etiologia pneumocòcica o d' *Haemophilus influenzae*, mantenir durant quatre dies (0.4-0.6 mg/Kg per dia). En el cas de la meningitis tuberculosa els estudis aleatoritzats estratifiquen el règim de tractament amb dexametasona (DXM), així: aquells pacients amb un Glasgow inferior a 15 o amb focalitat neurològica són tractats amb DXM 4 setmanes (0.4mg/Kg/dia la primera setmana, 0.3mg/Kg/dia la segona, 0.2mg/Kg/dia la tercera i 0.1mg/Kg/dia la quarta); si l'estat neurològic és normal i no hi ha focalitat neurològica, 2 setmanes (0.2mg/Kg/dia la primera i 0.1mg/Kg/dia la segona), i es recomana començar tan ràpid com sigui possible, juntament amb l'inici del tractament de primera línia de tuberculostàtics.

Quant als *status*, per una banda tenim l'*status* migranyós (>72 hores) en el qual, segons la guia diagnòstica i terapèutica de la societat espanyola de neurologia (4), el tractament de primera línia es basa en AINEs i antiemètics endovenosos amb reposició hidrosalina i un neurolèptic o benzodiazepina (juntament amb un inhibidor de la bomba de protons en cas necessari), reservant els corticoides en cas de manca de resposta a aquest (DXM 20-40mg o metilprednisolona 60-120 mg endovenoses o prednisona 50-60 mg via oral, reduint-les gradualment a partir dels 2 o 4 dies). Per altra banda, trobem l'*status* epilèptic en el qual es reserven els corticoides per al tractament de segona línia en els casos refractaris i súper-refractaris (*status* que continua o recorre tot i 24 hores o més de tractament anestèsic) (5) i en el qual un estudi fase I/II mostra resultats bastant esperançadors per la brexanolona (formulació aquosa del corticoide neuroactiu,

l'alopregnanolona), com a teràpia adjuvant al tractament de l'*status* epilèptic súper-refractari en aquells casos que es requereix coma farmacològic pel control de la crisi (6). A més, ha estat demostrat que la prednisona (2-5 mg/Kg/dia), la metilprednisolona (20mg/Kg/dia) i l'hormona adrenocorticotropa (80IU/dia) poden revertir l'encefalopatia amb *status* epilèptic durant el son (emmarcat dins de les síndromes punxa-ona contínua del son) i millorar les funcions neuropsicològiques (7), apart d'ésser tractaments acceptats en l'*status* epilèptic no convulsiu i la síndrome de West.

A la pràctica clínica, s'utilitzen els corticoides en els casos de traumatisme cranioencefàlic (TCE) amb edema associat malgrat no ser recomanat l'ús de corticoides per millorar el pronòstic o reduir la pressió intracranial en pacients pediàtrics amb TCE greu (8), és més, una dosi alta de metilprednisolona s'ha associat a un augment de la mortalitat en pacients amb TCE sever i està per tant, contraindicada (9).

Per últim, està àmpliament acceptat l'ús de corticoides en situació de risc vital o de possibles seqüeles greus en casos de trauma medul·lar agut i infart maligne de l'artèria cerebral mitjana.

3. OBJECTIU

Els objectius del treball són (1) descriure quines són les estratègies actuals per les diferents patologies neurològiques agudes (les que no han estat exposades en l'apartat anterior), (2) cercar el paper actual dels corticoides en aquestes patologies, (3) valorar la resposta a aquests i, si és possible, (4) dur a terme unes recomanacions sobre l'ús de corticoides en pacients pediàtrics amb patologia neurològica aguda.

4. MATERIAL I MÈTODES

Per realitzar la revisió sobre el rol dels corticoides en la patologia aguda neurològica en pacients pediàtrics s'ha efectuat la recerca en la base de dades "Pubmed", utilitzant com a paraules clau "stroke", "acute encephalitis", "traumatic brain injury", "meningitis", afegint "steroids" i "child".

5. RESULTATS

En aquesta recerca bibliogràfica s'ha dividit la patologia neurològica aguda en immunomediada, infecciosa (principalment vírica) i isquèmica per tal de dur a terme una cerca més delimitada a cada cas.

a. Patologia immunomediada

Les patologies immunomediades més rellevants i en les que s'ha centrat aquesta revisió bibliogràfica són l'encefalomielitis aguda desmielinitzant (ADEM), que és la més freqüent, i l'anti-receptor NMDA, que és la següent en freqüència.

- L'ADEM és una malaltia inflamatòria desmielinitzant del SNC que afecta principalment a nens menors de 10 anys després d'un procés infecció viral o, més rarament, després d'una vacunació, amb una latència inferior a dues setmanes i una presentació típica d'inici agut amb dèficits neurològics multifocals, incloent encefalopatia. Malgrat sol ser monofàsica, s'han descrit cursos recurrents i multifàsics. El diagnòstic és d'exclusió, ja que no hi ha tests diagnòstics, tot i que sí podem veure lesions característiques en la RM (lesions múltiples cotonoses supra i infra tentorials i freqüent afectació de tàlem) que ens ajuden a fer el diagnòstic diferencial amb l'esclerosi múltiple (EM), fet important, ja que l'ADEM té més bon pronòstic que aquesta (la majoria de nens es recuperen sense seqüeles o bé lleus);

també és freqüent la presència d'anticossos anti-MOG (aquests no ens permeten fer un diagnòstic diferencial, degut a que els podem trobar tant en ADEM com en EM o neuromielitis òptica). Quant al tractament, es recomana un tractament empíric antibacterià i antivíric fins a descartar aquestes dues causes i després aplicar el tractament immunomodulador, que en l'última revisió d'ADEM al 2015 (10) es posa de manifest la manca d'un protocol estandarditzat, ara bé, Pohl i Tenenbaum al 2012 (11) van suggerir la següent pauta: dosi alta de metilprednisolona IV (20-30mg/Kg/d màx 1gr) 3-5 dies seguit per prednisolona 1-2mg/Kg/d VO 1-2 setmanes, amb possibilitat d'allargar 2-6 setmanes. Sembla que una pauta inferior a 3 setmanes podria estar relacionada amb un risc augmentat de recidiva (12). De tractament de segona línia tindríem la teràpia amb immunoglobulines endovenoses i, per últim, podríem recórrer a la plasmafèresi.

- L'encefalitis anti-receptor NMDA (NMDAR) és una patologia autoimmune que es manifesta de forma subaguda amb trastorns de moviment, trastorns del son (letàrgia, insomni), convulsions i símptomes psiquiàtrics, entre d'altres. Pot estar associada a tumors (síndrome paraneoplàstica) i malgrat en nens aquesta associació és més rara que en adults, ens podríem trobar, per exemple, el cas d'una noia jove amb un teratoma ovàric. El curs de la malaltia porta a un deteriorament clínic progressiu, que pot ser aturat i de vegades revertit amb un diagnòstic i tractament precoç, el primer es realitza amb la detecció d'anticossos anti-NMDAR en líquid cefaloraquídi (LCR) i en sèrum i el segon amb immunoteràpia que acostuma a tenir bona resposta. Com a primera línia de tractament disposem de corticoides i/o immunoglobulines endovenoses i/o plasmafèresi i, en cas de no resposta, s'utilitzen teràpies de segona línia com rituximab (sol o combinat amb ciclofosfamida). Els pacients amb neoplàsia solen tenir més freqüentment una resolució completa del

quadre i menys recidiva comparats amb aquells pacients sense neoplàsia subjacent (10). Les seqüeles lleus les trobem fins a un 35%, les moderades fins a un 10% i la mortalitat arriba a un 8-10% i en aquesta línia ens trobem informes de casos en els quals s'opta per l'inici del tractament abans de tenir el diagnòstic definitiu (13).

b. Patologia infecciosa

Ens hem centrat en les encefalitis víriques.

- L'encefalitis pel virus herpes simple (VHS) constitueix una emergència neurològica, ja que s'associa a un 20-50 % de morbimortalitat amb el correcte tractament antiviral (aciclovir), pujant al 70% de mortalitat en cas d'estar infratractada, convertint-la en la infecció viral del sistema nerviós central més mortal dels països occidentals. Més del 90% de les vegades està causada pel VHS-1. Els corticoides han estat proposats com a possible tractament adjuvant degut al fet que trobem hemorràgia, edema i necrosi en els lòbuls prefrontal i temporal medial, amb mort cel·lular causada per la invasió viral associada a una infiltració inflamatòria aguda. L'última revisió publicada (3) afirma que no hi ha prou evidència científica per donar corticoides de manera sistemàtica, però que hauria de ser considerat l'ús d'aquests en cas d'edema sever o vasculitis, tot afegint que hi ha començat un estudi aleatoritzat (GACHE) per investigar l'ús adjuvant de dexametasona per tractar l'encefalitis per VHS. A més, es cita un estudi amb ratolins (14) en el qual es postula que retardar tres dies el tractament amb corticoides és millor que un tractament precoç. Al 2016 es va publicar una sèrie de casos (15) en la qual es presentaven sis pacients amb encefalitis per VHS, dels quals tres van rebre corticoides i tres no, i el seguiment va anar des de sis mesos a un any. No es van observar efectes adversos dels glucocorticoides. La cognició, la

funció motora i el control de les crisis van ser millors en el grup tractat amb glucocorticoides, disminuint així la morbimortalitat, tot i que en tots els pacients es van trobar seqüeles radiològiques. També afirma que la immunoteràpia sembla efectiva i segura pel tractament de l'encefalitis autoimmune post-encefalitis per VHS.

- L'enterovirus (EV) és la segona causa en freqüència d'encefalitis en nens, predominantment al primer mig any de vida. No té tractament antiviral efectiu, per la qual cosa el tractament es basa en mesures de suport (16). El protocol català recomana el tractament amb immunoglobulina endovenosa 1g/Kg cada 24 hores, 2dosis, metilprednisolona endovenosa en bolus de 30mg/Kg/dia (màxim 1g), 3 dies successius (cal assegurar la protecció gàstrica amb omeprazol) i valorar fluoxetina oral: 0,3 mg/kg/dia, una dosi diària durant 14 dies davant d'un pacient amb signes d'afectació de motoneurona bulbar o medul·lar (17). La societat espanyola de malalties infeccioses i microbiologia clínica (SEIMC), en el context del brot d'encefalitis per EV D68 i A71 a Catalunya l'any 2016, va treure unes recomanacions respecte aquest últim en el que proposa immunoglobulina endovenosa (1g/Kg cada 24 hores, 2 dosis) en casos moderats o greus i dosis altes de corticoides en casos d'afectació medul·lar amb mielitis greus (18). Quant al brot de malaltia neurològica aguda associada a enterovirus a Catalunya (19), en el cas d'EV D68 (presentat típicament com mielitis flàccida aguda *polio-like*), existeix poca resposta al tractament amb gammaglobulines, corticosteroides a dosis altes, plasmafèresi en diferents combinacions o amb antivirals com el pleconaril o el pocapavir, ja que en la majoria de pacients persisteix la debilitat passats mesos del quadre agut i en el cas d'EVA71 (la rombencefalitis és la forma més freqüent d'afectació neurològica, malgrat també es pot presentar com mielitis flàccida

aguda) l'existència d'un patró de restricció en la difusió tronco-encefàlica o de substància gris medul·lar, indicatiu d'edema citotòxic, és altament suggestiva d'afectació greu i en aquest cas s'ha descrit una millor resposta clínica al tractament amb gammaglobulines endovenoses, associades o no a corticoides, ara bé una publicació recent no va demostrar eficàcia alguna de metilprednisolona a dosis altes (no escurçava el curs ni millorava el pronòstic de la malaltia), coincidint amb l'experiència de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron durant el brot (20). L'ús de corticoides en nens amb símptomes no severes han estat associats amb un augment del risc de dany major en estudis observacionals, ara bé, una sèrie de casos referent al brot del 2016 a Catalunya, exposa que la majoria dels pacients van rebre el tractament després de dies amb símptomes greus, i no es va observar empitjorament de la clínica, és més, malgrat les manifestacions clíniques de malaltia greu, la majoria de pacients van presentar una evolució favorable (21). Al 2014, un estudi realitzat en ratolins, va determinar que l'ús de dexametasona no tenia efecte beneficiós amb l'EV71, observant fins i tot un augment de mortalitat en aquells ratolins tractats entre 1 i 3 dies post-infecció (22).

- L'any 2015 es va publicar una sèrie de casos (23) en la qual es descriuen 4 pacients amb una ADEM superposada a una encefalitis per enterovirus (confirmada per PCR en LCR en el moment de la desmielinització del SNC), el maneig de les quals va ser mitjançant metilprednisolona a diferents dosis i els resultats van ser bons, tot i que en l'ADEM els pacients poden anar bé encara que no es tractin, suggereix que la teràpia immune pot ser útil fins i tot durant la presència de virus en el SNC.

c. Patologia isquèmica (íctus)

Aquesta recerca s'ha basat en l'íctus isquèmic.

- Davant la presència de simptomatologia neurològica aguda suggestiva d'íctus en pacients pediàtrics, s'ha de fer de seguida un estudi d'imatge per confirmar el diagnòstic, preferiblement amb RM. Les recomanacions de tractament de les guies d'íctus pediàtric estan basades en un consens d'opinions de l'extrapolació de les dades en adults degut al buit d'estudis aleatoritzats en nens i quant al tractament amb corticoides i immunosupressió, tenen una eficàcia demostrada en pacients amb vasculitis provada, però amb arteriopaties focals cerebrals (FCA) és menys clar, tot i semblar que els corticoides sí que podrien alterar la història natural de la FCA i disminuir el risc de recurrència (24).
- La revisió sistemàtica publicada al novembre del 2016 (25) va en la mateixa línia, al·legant que degut a que molts dels casos d'íctus arterial isquèmic (AIS) tenen una etiologia inflamatòria/infecciosa que causa una arteriopatia (per exemple el virus varicel·la Zòster primari o reactivat, l'enterovirus o el VHS) la immunoteràpia hauria de millorar el procés patològic reduint la inflamació arterial i hauria de reduir la incidència o recurrència de l'AIS. Aquesta mateixa revisió remarca que l'assaig més important en aquests moments a realitzar en íctus infantil seria un assaig controlat aleatoritzat sobre l'ús de corticoides en AIS i que en aquests moments s'està duent a terme (estudi PASTA, 2018).
- L'arteriopatia focal cerebral s'ha associat amb els virus varicel·la zòster (VVZ) (26) i sembla que els corticoides podrien influir en la cascada inflamatòria de la paret del vas, reduint la progressió o accelerant la regressió de l'arteriopatia o la remodelació del vas, el que podria resultar en una millor perfusió cerebral i per tant,

en una millora dels resultats neurològics.. Per altra banda, la majoria dels experts consultats en l'article, els preocupa l'efecte immunosupressor dels corticoides en nens amb una infecció dels virus de la família herpesviridae i opinen que en els futurs estudis aleatoritzats sobre l'ús de corticoides en FCA, s'hauria d'afegir aciclovir fins que la infecció per VHS o VVZ sigui exclosa.

6. DISCUSSIÓ

a. Patologia immunomediada

Assumint l'etiologia immunomediada d'aquestes patologies, no és d'estranyar que el tractament de primera línia es basi en la immunoteràpia i és que en aquest cas totes les guies i articles van encarats cap al mateix sentit, ara bé, el que manca és una estandardització del protocol de tractament. De moment, com hem vist, en algun article de revisió s'hi aproximen amb l'ADEM, però amb l'anti-NMDAR hi ha una falta de consens sobre quan passar a tractament de segona línia i sobre la posologia de la primera.

A més, cal tenir en compte totes aquelles encefalopaties immunomediades que no són aquestes dues, amb les quals haurem de fer un diagnòstic diferencial, com són, l'encefalopatia de Hashimoto, la encefalitis límbica, l'encefalitis de Rasmussen o l'encefalitis associades a epilèpsia, les quals, com tota patologia immunomediada, respon en menor o major mesura a corticoides, però algunes d'elles tenen un tractament més específic.

Important recalcar que en aquestes patologies no es tracta d'una pauta curta sinó que, com hem vist, allarguem fins 4-6 setmanes, motiu pel qual hem d'estar atents als possibles efectes adversos del glucocorticoides.

b. Patologia infecciosa

La patologia infecciosa més rellevant és la meningitis bacteriana, per la qual ja hi ha un protocol clar d'actuació, ara bé, és en les encefalitis víriques en les quals ens trobem el dilema sobre l'ús de corticoides. La controvèrsia està en el fet que encara que el control de la inflamació normalment és beneficiós per al SNC, administrant corticoides per tractar infeccions virals podria teòricament disminuir-se l'aclariment del virus i perllongar la malaltia.

Les citoquines produïdes per les cèl·lules gials en resposta a l'herpes virus inicia una cascada de resposta neuroimmune amb efectes neurotòxics que poden portar a dany cerebral i és aquesta cascada la que es pretén parar amb l'ús d'immunomoduladors com els corticoides.

Hem de diferenciar entre una meningitis vírica i una encefalitis vírica, doncs en el primer cas el tractament és fonamentalment simptomàtic, ja que té un caràcter benigne i la possibilitat de seqüeles és mínima, mentre que és en la segona en la qual ens trobem amb el dilema de si utilitzem o no els corticoides, ja que la resposta inflamatòria és molt més àmplia i potser l'ús d'aquests ens ajudaria a prevenir les possibles complicacions i seqüeles com són la dificultat per l'aprenentatge, l'atàxia o l'epilèpsia.

Arran del brot a Catalunya d'encefalitis per enterovirus A71 (i D68) l'any 2016 s'han fet diverses publicacions referents al tractament d'aquesta i malgrat els corticoides podrien tenir un paper en els casos d'afectació greu amb presència d'edema citotòxic, sembla que les sèries de casos descrites no enfoquen cap a la mateixa línia, ja que no sembla modificar la història natural de la malaltia, que comporta un pronòstic favorable en la majoria dels pacients.

c. Patologia isquèmica

Gran part de les recomanacions en aquest camp s'extreuen de les indicacions en adults i, tenint en compte que difereixen en etiologies més freqüents, les recomanacions i protocols d'actuació també haurien de ser diferents.

Sembla que en aquells casos en els quals s'associa a vasculitis està bastant acceptat l'ús de corticoides i possiblement aquest ús s'estengui a l'arteriopatia focal cerebral, sobretot si és posterior a una infecció per VVZ/VHS. L'arteriopatia la trobem fins a més d'un terç dels pacients, que són els que tindrien un possible desencadenant inflamatori/infecció i que serien els que es podrien beneficiar de la immunoteràpia.

d. Limitacions de la recerca

Gran part dels estudis trobats en la recerca són sèries de casos, ja que hi ha una manca d'estudis aleatoritzats en pediatria, la qual cosa fa que moltes de les indicacions d'immunoteràpia es basin en l'experiència d'aquests fàrmacs en patologia d'adults. A més, moltes d'aquestes sèries de casos són antigues, ja que és un tema que ja es va començar a plantejar fa molts anys, i trobem casos de fa més de 10 anys d'antiguitat en els quals ja es començaven a plantejar els corticoides com a possible tractament immunomodulador per al sistema nerviós central.

7. CONCLUSIONS

- Malgrat el risc d'efectes adversos associat a l'ús de corticoides, el seu ús en encefalopaties agudes en el nen és segur i com a mínim, n'escurça el període de recuperació.

- Es manifesta l'absència d'estudis de qualitat dirigits a determinar l'eficàcia i la manca de recomanacions basades en l'evidència.
- Les observacions indiquen que poden modificar la història natural en les encefalopaties immunomediades, en encefalitis per VHS i en ictus associats a vasculitis, quedant per determinar l'impacte sobre l'evolució en ictus amb arteriopatia focal cerebral i en encefalitis per enterovirus (on podrien ser, fins i tot, contraproductes).

8. BIBLIOGRAFIA

1. Aljebab F, Choonara I, Conroy S. Systematic review of the toxicity of short-course oral corticosteroids in children. 2016;365–70.
2. Fabiani I, Calogero E, Pugliese NR, Stefano R Di, Nicastro I, Buttitta F, et al. Critical Limb Ischemia : A Practical Up-To-Date Review. 2017;
3. Fitch MT, Beek D Van De. Drug Insight : steroids in CNS infectious diseases — new indications for an old therapy. 2008;4(2):97–104.
4. Guía práctica diagnóstico terapéutica de la Cefalea del adulto y el niño en Urgencias.
5. Article R. The outcome of therapies in refractory and super-refractory convulsive status epilepticus and recommendations for therapy. 2018;(February):2314–28.
6. Rosenthal ES, Claassen J, Wainwright MS, Husain AM, Vaitkevicius H, Raines S, et al. Brexanolone as Adjunctive Therapy in Super-Refractory Status Epilepticus. 2017;
7. Veggiotti P, Pera MC, Teutonico F, Brazzo D, Balottin U, Tassinari CA. Therapy of encephalopathy with status epilepticus during sleep (ESES / CSWS syndrome): an update. 2012;14(1):1–11.

8. Brain T, Edition A. The following endorse these Guidelines : American Academy of Pediatrics-Section on Neurological Surgery American Association of Neurological Surgeons / Congress of Neurological Surgeons Child Neurology Society European Society of Pediatric and Neonatal Intensive Care Neurocritical Care Society Pediatric Neurocritical Care Research Group Society of Critical Care Medicine The Paediatric Intensive Care Society (UK) Society for Neuroscience in Anesthesiology and Critical Care World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies The following supported these Guidelines : Author Disclosures : 2012;13(1).
9. Davanzo JR. Management of Traumatic Brain Injury. Surg Clin NA. 2017;97(6):1237–53.
10. Esposito S, Maria G, Pietro D, Madini B, Vincenza M, Rigante D. Autoimmunity Reviews A spectrum of inflammation and demyelination in acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) of children. Autoimmun Rev. 2015;14(10):923–9.
11. Pohl D, Tenenbaum S. Treatment of Acute Disseminated Encephalomyelitis. 2012;264–75.
12. Karaagaoglu E. Acute Disseminated Encephalomyelitis in Children : Outcome and Prognosis. 2003;
13. Matoq AA, Rappoport AS, Yang Y, Babatunde JO, Bakerywala R, Sheth RD. Epilepsy & Behavior Case Reports Anti-NMDA-receptor antibody encephalitis in infants. EBCR. 2015;4:99–101.
14. Sergerie Y, Boivin G, Gosselin D, Rivest S. Delayed but Not Early Glucocorticoid Treatment Protects the Host during Experimental Herpes Simplex Virus Encephalitis in Mice. 2018;195(March):0–8.
15. Yalc EU, Öncel S, Arisoy ES, Kara B. Clinical outcomes in children with herpes simplex encephalitis receiving steroid therapy. 2016;80:87–92.
16. Messacar K, Fischer M, Dominguez SR, Tyler KL, Abzug MJ. Encephalitis in US Children. 2017;

17. Subdirecció General de Vigilància i Resposta a Emergències de Salut Pública. Protocol: Quadres neurològics aguts per enterovirus en població pediàtrica. 2016;6.
18. Pérez-castro S. Recomendaciones SEIMC. 2016;
19. Felipe-Rucián A, Macaya-Ruiz A. 2016;63(1):3–4.
20. Macaya A, Felipe-Rucián A. Enterovirus y complicaciones neurológicas. An Pediatr [Internet]. 2017;86(3):107–9.
21. Casas-Alba D, de Sevilla MF, Valero-Rello A, Fortuny C, García-García JJ, Ortez C, et al. Outbreak of brainstem encephalitis associated with enterovirus-A71 in Catalonia, Spain (2016): a clinical observational study in a children's reference centre in Catalonia. Clin Microbiol Infect. 2017;23(11):874–81.
22. Shen FH, Shen TJ, Chang TM, Su IJ, Chen SH. Early dexamethasone treatment exacerbates enterovirus 71 infection in mice. Virology [Internet]. 2014;464–465(1):218–27.
23. Pillai S, Tantsis E, Prelog K, Ramanathan S, Webster R, Ouvrier RA, et al. Confirmed enterovirus encephalitis with associated steroid-responsive acute disseminated encephalomyelitis : An overlapping infection and inflammation syndrome. Eur J Paediatr Neurol. 2014;19(2):266–70.
24. Steinlin M, Mackay MT. Emergency Management of Ischemic Stroke in Children. 2015;
25. Edwards HB, Mallick AA, Callaghan FJKO. Immunotherapy for arterial ischaemic stroke in childhood : a systematic review. 2016;1–6.
26. Steinlin M, Bigi S, Stojanovski B, Gajera J, Regényi M, El-koussy M, et al. Focal Cerebral Arteriopathy Do Steroids Improve Outcome ? 2017;1–9.