

- patients with cerebellar ataxia, late-onset diabetes mellitus and polyendocrine autoimmunity. *Neurology*. 1997;49:1026–30.
11. Ottersen OP. Neurotransmitters in the cerebellum. *Rev Neurol (Paris)*. 1993;11:629–36.
 12. Gazulla J, Ruiz-Gazulla C, Tintoré M. GABAergic pharmacotherapy in the treatment of motor disorders of the central nervous system. *Curr Pharm Des*. 2015;21:4989–95.
 13. Kanazawa I, Kwak S, Sasaki H, Mizusawa H, Muramoto O, Yoshizawa K, et al. Studies on neurotransmitter markers and neuronal cell density in the cerebellar system in olivopontocerebellar atrophy and cortical cerebellar atrophy. *J Neurol Sci*. 1985;71:193–208.
 14. Ogawa N, Kuroda H, Ota Z, Yamamoto M, Otsuki S. Cerebrospinal fluid gamma-aminobutyric acid variations in cerebellar ataxia. *Lancet*. 1982;2:215.
 15. Lauria G, Pareyson D, Pitzulu M, Bazzigaluppi E. Excellent response to steroid treatment in anti-GAD cerebellar ataxia. *Lancet Neurol*. 2003;2:634–5.

Cefalea secundaria farmacorresistente asociada a fármacos biológicos



Drug-resistant secondary headache associated with administration of biological drugs

Sr. Editor:

La cefalea es un efecto adverso descrito con diversos fármacos biológicos utilizados en la artritis reumatoide. Más concretamente, se ha descrito como un efecto adverso frecuente en las fichas técnicas de abatacept¹, proteína de fusión recombinante humana que bloquea la activación de linfocitos T, y de certolizumab pegol², fragmento Fab' de un anticuerpo humanizado recombinante contra TNF α y conjugado con polietilenglicol.

Se presenta el caso de una mujer de 69 años que consultó en una unidad de cefaleas por agravamiento de una cefalea tensional de base, presentando en el momento de la consulta cefalea temporal derecha, opresiva, de intensidad moderada-grave y frecuencia diaria. No presentaba náuseas, vómitos, fotofobia, ni sonofobia y no empeoraba con los movimientos. Entre los antecedentes de la paciente, destacaban asma, tratada con salmeterol y fluticasona, artritis reumatoide seronegativa y cefalea tensional de intensidad leve con episodios bien controlados con analgesia a demanda. Cinco días antes, la paciente había comenzado el tratamiento con abatacept 750 mg en perfusión intravenosa, lo que relacionó con el agravamiento de la cefalea. Previamente había recibido tratamiento para la artritis con hidroxicloroquina, metotrexato, leflunomida, rituximab, etanercept, adalimumab y tocilizumab, retirados por intolerancia o ineficacia.

La exploración neurológica fue estrictamente normal, sin datos de focalidad, fondo de ojo y marcha normales y sin datos patológicos en la palpación cefálica. Se realizó TC craneal, analítica de sangre y RM cerebral que no mostraron patología. Se diagnosticó de cefalea de características tensional y secundaria a infusión de abatacept,

J. Isern de Val^{a,*}
y J. Gazulla^b

^a Departamento de Medicina, Psiquiatría y Dermatología, Facultad de Medicina, Universidad de Zaragoza, Zaragoza, España

^b Servicio de Neurología, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: inigoisern@gmail.com (J. Isern de Val).

<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2018.05.004>
0213-4853/

© 2018 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

iniciándose amitriptilina sin respuesta terapéutica tras 4 meses de tratamiento.

Ante la relación temporal entre el agravamiento de la cefalea y la infusión del fármaco biológico, se acordó con la paciente retirar abatacept durante 3 meses y reintroducirlo posteriormente por vía subcutánea. Tras la suspensión, la paciente presentó una clara mejora de la cefalea, pudiéndose controlar con pregabalina, que la paciente tomaba para el control del dolor asociado a la artritis reumatoide, a dosis de 75 mg cada 12 h, disminuyendo la intensidad de los episodios a leve y la frecuencia a menos de 2 días al mes, no interfiriendo la cefalea con las actividades habituales de la paciente. Al reintroducir el fármaco biológico por vía subcutánea 3 meses después, se reactivó la cefalea, por lo que se decidió suspenderlo definitivamente y mantener actitud expectante en relación con su patología reumatológica.

Ante un nuevo agravamiento de la artritis reumatoide, 3 meses después, se inició tratamiento con golimumab con buena respuesta terapéutica y sin repercusión en la cefalea, que hubo de suspenderse un año después por pérdida de hasta 7 kg de peso y alopecia. Posteriormente se inició tratamiento con certolizumab pegol, que tuvo que suspenderse al continuar la pérdida de peso, rubicundez facial, palpitaciones y reactivación de la cefalea con abatacept. Tras la suspensión se produjo de nuevo mejora en la cefalea.

Tras 8 meses sin tratamiento, después de un nuevo empeoramiento articular, y agotado el arsenal terapéutico disponible para el tratamiento de su artritis reumatoide, se decidió desde reumatología reiniciar el tratamiento con abatacept, con el cual se obtuvo buena respuesta pero un empeoramiento de la cefalea, a pesar de haberse ensayado un aumento de la dosis de pregabalina a 225 mg diarios, escitalopram, mirtazapina y lacosamida.

La cefalea asociada a la artritis reumatoide es una entidad que se presenta con cierta frecuencia, tanto como síntoma de inicio³ como asociada a patología osteoarticular, secundaria a espondiloartritis cervical y subluxaciones de la articulación atloaxoidea⁴. Como ocurre con otros fármacos biológicos⁵, también se ha descrito la aparición de cefaleas con fármacos modificadores de la artritis reumatoide.

Así, se ha observado una elevada incidencia de cefaleas con abatacept⁶⁻⁸, y con certolizumab pegol⁹, en ambos casos leves y a menudo en relación con reacciones en el momento de la infusión.

Presentamos el caso de una paciente con artritis reumatoide que presenta una cefalea en clara relación temporal con el uso de dos fármacos modificadores de la enfermedad, que mejora al retirar los fármacos y reproduce los síntomas al volver a introducirlos, con características de farmacoresistencia, que han condicionado el enfoque terapéutico de la artritis y un empeoramiento en su calidad de vida por el mal control clínico obtenido. Estos fármacos no comparten estructura, siendo el primero una proteína recombinante y el otro una fracción variable de un anticuerpo monoclonal humanizado. Tampoco comparten diana farmacológica, actuando uno sobre los linfocitos T¹ y el otro sobre el TNF α ², producido fundamentalmente por macrófagos.

En conclusión, la cefalea secundaria al uso de agentes biológicos es una entidad bien descrita, que suele ser leve y en relación con la infusión de la medicación. Aquí presentamos un caso de una cefalea tensional y cefalea secundaria atribuible a una sustancia, concretamente 2 fármacos biológicos (punto 8 de la 3.^a edición de la clasificación de cefaleas de la IHS¹⁰), crónica y refractaria al tratamiento farmacológico y con un importante impacto en la calidad de vida de la paciente. La existencia de este posible efecto adverso ha de conocerse para tenerlo en cuenta cuando se diagnostique la aparición o empeoramiento de una cefalea de base en pacientes con enfermedades inflamatorias/autoinmunes en tratamiento con fármacos modificadores de la enfermedad. Comprender el porqué fármacos biológicos, que tienen en común ser estructuras proteicas complejas que afectan a funciones relacionadas con el sistema inmune, generan cefaleas en determinados pacientes es algo que ha de ser tenido en cuenta a la hora de diseñar nuevos estudios con estos medicamentos.

Bibliografía

1. Ficha técnica Orenzia [Internet] [consultado 7 Feb 2018]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es-ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000701/WC500048935.pdf

2. Ficha técnica Cimzia [Internet] [consultado 7 Feb 2018]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es-ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001037/WC500069763.pdf
3. DeQuattro K, Imboden JB. Neurologic manifestations of rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2017;43:561–71.
4. Bouchaud-Chabot A, Liote F. Cervical spine involvement in rheumatoid arthritis. A review. *Joint Bone Spine.* 2002;69:141–54.
5. Pereda CA, Nishishinya MB, Martínez López JA, Carmona L. Efficacy and safety of DMARDs in psoriatic arthritis: a systematic review. *Clin Exp Rheumatol.* 2012;30:282–9.
6. Escudero Contreras A, Castro-Villegas MC, Hernández-Hernández MV, Díaz-González F. Eficacia y seguridad de abatacept en pacientes con artritis reumatoide sin tratamiento biológico previo. *Reumatol Clin.* 2011;7:392–6.
7. Bruce SP, Boyce EG. Update on abatacept: a selective costimulation modulator for rheumatoid arthritis. *Ann Pharmacother.* 2007;41:1153–62.
8. Nogid A, Pham DQ. Role of abatacept in the management of rheumatoid arthritis. *Clin Ther.* 2006;28:1764–78.
9. Acosta-Felquer ML, Rosa J, Soriano ER. An evidence-based review of certolizumab pegol in the treatment of active psoriatic arthritis: place in therapy. *Open Access Rheumatol.* 2016;8:37–44.
10. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd ed. Cephalgia. 2018;38:1-211.

F. Castillo-Álvarez^{a,*}, N. González-García^b, M.L. Cuadrado^b y J. Porta-Etessam^b

^a Servicio de Neurología, Hospital San Pedro, Logroño, La Rioja, España

^b Unidad de Cefaleas, Servicio de Neurología, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: fcastilloa@riojasalud.es (F. Castillo-Álvarez).

<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2018.05.003>
0213-4853/

© 2018 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Síndrome de Guillain-Barré asociado a zika, experiencia americana. Estudio bibliométrico

Guillain-Barré syndrome associated with zika virus infection in the Americas: A bibliometric study

Sr. Editor:

Realizamos un estudio bibliométrico extenso sobre cohortes de estudio del síndrome de Guillain-Barré asociado a zika,



investigando en diversos buscadores como Scopus, Medline-Pubmed, Web of Science, Science Direct, Scielo e Imbiomed, entre otros.

Se seleccionan los estudios realizados en América, se agrupan acorde al país y al número de casos reportados, se evalúa la metodología empleada respecto de búsqueda de agentes infecciosos (seleccionando aquellos que buscaron zika como punto principal y otros agentes en forma secundaria —virales y bacterianos—), así como se analiza el porcentaje de casos positivos a zika, la incidencia global o promedio y el patrón de neuroconducción reportado. Se excluyen los reportes de casos y las series de casos menores a 5 pacientes y aquellas cohortes que no reportaron serologías para zika.