

6. Patel S, Farragher T, Berry J, Bunn D, Silman A, Symmons D. Association between serum vitamin D metabolite levels and disease activity in patients with early inflammatory polyarthritis. *Arthritis Rheum.* 2007;56:2143–9.
7. Zhao S, Duffield SJ, Moots RJ, Goodson NJ. Systematic review of association between vitamin D levels and susceptibility and disease activity of ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford).* 2014;53:1595–603.
8. Castañeda S, Martín-Martínez MA, González-Juanatey C, Llorca J, García-Yébenes MJ, Pérez-Vicente S, et al. Cardiovascular morbidity and associated risk factors in Spanish patients with chronic inflammatory rheumatic diseases attending rheumatology clinics: Baseline data of the CARMA Project. *Semin Arthritis Rheum.* 2015;44:618–26.
9. Urruticochea-Arana A, Martín-Martínez MA, Castañeda S, Piedra CA, González-Juanatey C, Llorca J, et al., CARMA Project Collaborative Group. Vitamin D deficiency in chronic inflammatory rheumatic diseases: Results of the cardiovascular in rheumatology [CARMA] study. *Arthritis Res Ther.* 2015;17:211.
10. Theodoratou E, Zoulaki I, Zgaga L, Ioannidis JP. Vitamin D and multiple health outcomes: Umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies and randomised trials. *BMJ.* 2014;348:g2035.

María A. Martín-Martínez^a, Santos Castañeda^b,
Ana Urruticochea-Arana^c y Miguel A. González-Gay^{d,e,*}

^a Unidad de Investigación, Sociedad Española de Reumatología, Madrid, España

^b Servicio de Reumatología, Hospital Universitario de La Princesa, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España

^c Sección de Reumatología, Hospital Can Misses, Ibiza, Islas Baleares, España

^d Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Universidad de Cantabria, Santander, Cantabria, España

^e Grupo de Investigación en Epidemiología, Genética y Aterosclerosis de las Enfermedades Inflamatorias Sistémicas, Instituto de Investigación Sanitaria Marqués de Valdecilla (IDIVAL), Santander, Cantabria, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: miguelaggay@hotmail.com
(M.A. González-Gay).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2016.02.009>

Respuesta a: Síndrome de Sjögren y halitosis: descripción de un caso clínico



Response to: Sjögren's syndrome and halitosis: A case report

Sr. Editor:

He leído muy atentamente la publicación de Ruiz Serrato et al.¹ en REUMATOLOGÍA CLÍNICA, donde se presenta un caso de halitosis secundaria a síndrome de Sjögren (SS). Me gustaría exponer varias consideraciones, que espero contribuyan a un mejor conocimiento de esta asociación.

El SS es una enfermedad autoinmune sistémica, con una prevalencia que oscila entre el 0,1-0,5%, de predominio femenino (4.^a y 5.^a décadas)². Histopatológicamente se caracteriza por un depósito linfocitario a nivel de las glándulas exocrinas². El SS puede ser primario o secundario (asociado al LES, la AR y la esclerodermia)². La destrucción de las glándulas exocrinas conduce a un «síndrome seco» (xerostomía y xeroftalmia)². Pero el SS puede presentar manifestaciones extraglandulares —generales, cutáneas, musculoesqueléticas, respiratorias, urogenitales, tiroideas, gastrointestinales y hepato biliares—². La asociación entre la halitosis y el SS es de origen multicausal.

Primero: La disfunción parotídea produce xerostomía y disminución del flujo salivar que predisponen enfermedad periodontal por *treponema denticola*, *Porphyromonas gingivalis* y *Bacteroides forsythus*, que producen mercaptanos y sulfuros que se asocian con el nivel de halitosis (causa oral de halitosis)³. La saliva posee propiedades antimicrobianas; por tanto, la cantidad y calidad de la saliva son esenciales para prevenir la halitosis. Así, en los pacientes con SS y xerostomía, la producción de saliva está disminuida, aumentando la posibilidad de producción de compuestos volátiles de sulfuro (CVS), resultado de la degradación de proteínas que contienen aminoácidos sulfurados procedentes de la exfoliación de células epiteliales humanas, leucocitos y restos de comida, y con ello el mal olor³. Los CVS se asocian no solo a la halitosis, sino que pueden entrar en un círculo vicioso de patogénesis de la gingivitis y la periodontitis³.

Segundo: Las manifestaciones extraglandulares son factores desencadenantes de halitosis en el SS. Los pacientes con SS están más predispuestos a desarrollar rinosinusitis crónica (causa perioral de halitosis) y bronquiectasias (causa extraoral de halitosis). Dentro de las manifestaciones gastrointestinales, podrían presentar disfunción esofágica, gastritis crónica, infección por *Helicobacter pylori* y sobrecrecimiento bacteriano que también causan halitosis (causa extraoral). La cirrosis biliar primaria como manifestación hepato biliar es una causa extraoral de halitosis.

Tercero: Las enfermedades asociadas en el SS secundario juegan su propio papel. Por ejemplo, el reflujo gastroesofágico (causa extraoral) en el SS secundario a esclerodermia produce erosiones dentarias y disfagia que provocan halitosis⁴. Además, los pacientes de SS tienen un riesgo elevado de desarrollar linfoma no Hodgkin-B, que podría ser una causa extraoral de halitosis. Por otro lado, la sintomatología de halitosis en los pacientes con SS se podría agravar de manera subjetiva (no verdadera), por halitosis psicósomática, halitofobia o por la medicación xerogénica que toman (antidepresivos y AINE). Respecto al caso publicado por Ruiz Serrato et al.¹, tal como detallan razonablemente, es una halitosis verdadera de causa oral (xerostomía) con favorable respuesta al tratamiento con pilocarpina. Pero, recomendamos realizar seguimiento, para depistaje de posibles causas periorales y/o extraorales relacionadas con el SS, en caso de fracaso terapéutico o recurrencia. Como conclusión, la halitosis es una entidad prevalente (hasta el 50% de la población general), y poco estudiada en el SS. Aunque se la considera más un problema relacionado con una escasa higiene dental o con enfermedades de la cavidad oral (87%), en ocasiones puede ser manifestación de enfermedad a otros niveles —perioral—, o incluso de una enfermedad psiquiátrica o sistémica —extraoral— (13%)³. Por tanto, una primera aproximación debe incluir una anamnesis (dieta, fármacos, hábitos tóxicos e higiene dental) y exploración minuciosas, y una analítica completa, como *screening*. El manejo terapéutico requiere una evaluación multidisciplinar, higiénico-dietético, farmacológico (*pilocarpine hydrochloride*) y/o etiológico —oral, perioral, extraoral o mixto como en el caso del SS—.

Bibliografía

1. Ruiz Serrato A, Infantes Ramos R, Jiménez Ríos A, Luján Godoy PP. Sjögren's syndrome and halitosis: A case report [Article in English, Spanish]. *Reumatol Clin.* 2015, <http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2015.11.005>, pii:

Véase contenido relacionado en DOI:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2015.11.005>

- S1699-258X(15)00191-6. [Epub ahead of print] <http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2015.11.005>
- Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Sisó-Almirall A, Bosch X. Primary Sjögren syndrome. *Praxis* (Bern 1994). 2012;101:1565-71.
 - Madhushankari GS, Yamunadevi A, Selvamani M, Mohan Kumar KP, Basandi PS. Halitosis-An overview: Part-I- Classification, etiology, and pathophysiology of halitosis. *J Pharm Bioallied Sci.* 2015;7 Suppl 2:S339-43.
 - Hinchcliff M, Varga J. Systemic sclerosis/scleroderma: A treatable multisystem disease. *Am Fam Physician.* 2008;78:961-8.

Rami Qanneta

Servicio de Reumatología, Hospital Universitari Joan XXIII,
Tarragona, España

Correo electrónico: rami.kanita229@hotmail.com

<http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2016.02.001>

Nuevos fármacos en la arteritis de Takayasu, papel del tocilizumab



New drugs in Takayasu arteritis, role of tocilizumab

Sr. Editor:

Al valorar la arteritis de Takayasu (AT), una de las denominadas enfermedades raras, debemos saber que estamos ante una vasculitis granulomatosa que afecta a grandes vasos, fundamentalmente aorta y sus ramas principales, especialmente en mujeres jóvenes¹. Dada la rareza de esta enfermedad, no se dispone de estudios aleatorizados controlados, por lo que su tratamiento se basa en estudios observacionales retrospectivos¹. Recientemente, en pacientes refractarios a tratamiento convencional, se ha observado una alta eficacia en terapias biológicas como el tocilizumab^{1,2}.

Describimos el caso de una mujer de 63 años de edad, afecta de AT desde hacía 4 años, que presentó inicialmente cefalea suboccipital izquierda asociada a episcleritis ipsilateral, aumento de reactantes de fase aguda, y a la exploración física presentaba diferencias en la tensión arterial sistólica de ambos brazos de más de 10 mmHg, así como debilidad en los pulsos temporales, carotídeos y radiales del hemi-lado izquierdo. El estudio diagnóstico mostraba como datos analíticos relevantes factor reumatoide positivo, PCR y VSG elevadas, y anti-Sp100 positivo, siendo negativos: ANA, ENA, anti-CCP, HLA-B7 y B52 y antimúsculo liso. Se realizó angiorensonancia (angio-RM) de troncos supraaórticos con los siguientes hallazgos: estenosis del 50% de arteria carótida interna derecha, estenosis no significativas de arteria carótida interna izquierda, arteria carótida externa izquierda y subclavias parcialmente valorables. Además de una angio-RM de aorta, que indicaba estenosis proximal de subclavia derecha, con trayecto filiforme e irregular, y estenosis de subclavia izquierda. Por otro lado, el PET corporal indicaba actividad inflamatoria a nivel de aorta ascendente, cayado aórtico y aorta abdominal, sin evidencia de afectación en otras localizaciones. Inicialmente fue tratada con prednisona (dosis inicial 15 mg/24 h) durante 2 años, luego se incorporó azatioprina 50 mg diarios, que fue suspendida por elevación de las transaminasas. Posteriormente, y tras un año de solo corticoterapia, se introdujo micofenolato de mofetilo 1 g/12 h. Continuó un año más en remisión, pero luego necesitó de aumento de micofenolato de mofetilo hasta 2,5 g diarios. Pasados 7 meses se decidió iniciar tratamiento con tocilizumab, que logró la desaparición de la clínica, junto con disminución de la dosis de prednisona a 10 mg diarios.

El tratamiento de elección en la AT son los corticoesteroides, si bien inducen una remisión inicial en el 90% de los pacientes, se estima que aproximadamente la mitad de los afectos serán resistentes a los mismos, y se requerirá, por tanto, añadir inmunosupresores (azatioprina, metotrexato o micofenolato mofetilo)^{2,3}. Además, no debemos olvidar la toxicidad secundaria a una terapia corticoidea

a largo plazo⁴. El uso de inmunosupresores nos ayudará a disminuir hasta la dosis corticoidea mínima necesaria⁴, sin embargo, su efectividad no está del todo demostrada mediante estudios aleatorizados, estimándose además, que un 33% de los pacientes tratados presentarán recaídas⁵. En la patogénesis de la AT está implicada la secreción de citocinas proinflamatorias (TNF, IL-6), y se ha demostrado que los niveles séricos de IL-6 son marcadores de actividad de la misma⁴. De ahí, que el tocilizumab (anticuerpo monoclonal que bloquea el receptor de IL-6) sea una opción efectiva para el tratamiento de las AT refractivas.

Uno de los mayores estudios a largo plazo, de la terapia biológica en la AT, indican que, en las corticorresistente o corticodependiente, la asociación con inmunosupresores puede mejorar el control de la enfermedad e incluso, disminuir la dosis corticoidea mínima necesaria². Sin embargo, persisten las recaídas y la progresión de la afectación vascular. El uso de tocilizumab en las AT refractarias es una opción segura y eficaz, con buena respuesta clínica (mejoría del 83%) e incluso disminución de la dosis corticoidea (hasta el 50%)^{2,4}. No obstante, tras la retirada del mismo se produce reactivación de la enfermedad, lo que orienta hacia la necesidad de una terapia de mantenimiento.

A pesar de los buenos resultados observados con el uso de tocilizumab, los estudios realizados hasta el momento presentan limitaciones, puesto que, son estudios retrospectivos, con tamaño muestral pequeño y en ausencia de grupo control^{3,5}. Sin embargo, debemos considerar el tocilizumab como una buena opción terapéutica en pacientes con AT de difícil control. En conclusión, nos encontramos ante una buena opción terapéutica, incluso en pacientes de fácil manejo, pero deberían realizarse estudios aleatorizados multicéntricos que lo refutaran.

Bibliografía

- Alibaz-Oner F, Direskeneli H. Update on Takayasu's arteritis. *Presse Med.* 2015;44:e259-65.
- Mekinian A, Comarmond C, Resche-Regon M, Mirault T, Kahn JE, Lambert M, et al., French Takayasu Network. Efficacy of Biological-Targeted Treatments in Takayasu Arteritis: Multicenter, Retrospective Study of 49 Patients. *Circulation.* 2015;132:1693-700.
- Abisror N, Mekinian A, Lavigne C, Vandenhende MA, Soussan M, Fain O, Club Rhumatismes et Inflammation, and SNFMI. Tocilizumab in refractory Takayasu arteritis: A case series and updated literature review. *Autoimmun Rev.* 2013;12:1143-9.
- Goel R, Danda D, Kumar S, Joseph G. Rapid control of disease activity by tocilizumab in 10 "difficult-to-treat" cases of Takayasu arteritis. *Int J Rheum Dis.* 2013;16:754-61.
- Nakaoka Y, Higuchi K, Arita Y, Otsuki M, Yamamoto K, Hashimoto-Kataoka T, et al. Tocilizumab for the treatment of patients with refractory Takayasu arteritis. *Int Heart J.* 2013;54:405-11.

Sonia Martín Guillén^a, Antonio Álvarez de Cienfuegos^b
y Roberto Hurtado García^{c,*}

^a Servicio de Medicina Interna, Hospital Vega Baja de Orihuela (Alicante), España. Residente de Medicina de Familia y Atención Comunitaria