



**FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA**

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

**Apremilast en las úlceras orales
refractarias en la enfermedad de Behçet**

**Apremilast in refractory oral ulcers in
Behçet's disease**

Autor: D^a. Patricia Setién Preciados

Director: Dr. Ricardo Blanco Alonso

Codirector: Dr. Miguel Ángel González-Gay

Santander, Junio 2020

ÍNDICE

RESUMEN.....	3
ABSTRACT	4
INTRODUCCIÓN.....	5
OBJETIVOS.....	18
METODOLOGÍA	18
RESULTADOS	20
DISCUSIÓN	33
CONCLUSIONES	42
AGRADECIMIENTOS	43
BIBLIOGRAFÍA.....	44
ANEXO	48

RESUMEN

Introducción:

La enfermedad de Behçet (EB) es una vasculitis crónica multisistémica que predomina en los países de la Ruta de la Seda. Su diagnóstico se basa en criterios clínicos, y su tratamiento es complejo y varía en función de las manifestaciones presentes.

Objetivo:

Evaluar diferentes aspectos generales de la EB, y más específicamente del apremilast como parte de su tratamiento, en una población bien definida del norte de España.

Metodología:

Estudio de 119 pacientes con EB probable o definitiva del Servicio Cántabro de Salud, que han recibido o no apremilast como parte de su tratamiento, y que han sido diagnosticados por reumatólogos expertos entre 1980 y 2019.

Resultados:

En nuestra muestra hemos obtenido una mayor prevalencia de EB en comparación a otras regiones europeas (11.2/100.000). El resto de aspectos (clínica, diagnóstico y tratamiento) analizados son similares a lo revisado en la literatura.

Seis pacientes (5.04%) han precisado apremilast. Dos presentaron efectos secundarios gastrointestinales y solo dos experimentaron algún tipo de mejoría clínica.

Conclusión:

Apremilast se indica en pacientes con úlceras orales refractarias, pero se ha visto que presenta una dudosa eficacia y una tolerabilidad cuestionable.

PALABRAS CLAVE: Apremilast, Behçet, tratamiento, úlceras.

ABSTRACT

Introduction:

Behçet's disease (BD) is a multisystemic chronic vasculitis that is frequently seen in the countries composing the Silk Road. Its diagnosis is based on clinical criteria, and its treatment is complex and varies according to the patient's symptoms.

Objective:

Assess different characteristics of BD, and more specifically of apremilast as part of its treatment, in a well-defined population in Northern Spain.

Methodology:

Study of 119 patients with probable or definite BD in the Cantabrian Health Service, who have or have not received apremilast as part of their treatment, and have been diagnosed by rheumatology experts between 1980 and 2019.

Results:

In our study, we have obtained a greater prevalence of BD in comparison to other European regions (11.2/100.000). Other aspects (symptomatology, diagnosis and treatment) analysed are similar to what we have found on the existing literature.

Six patients (5.04%) have needed apremilast. Two of them developed gastrointestinal secondary effects and only two experienced some sort of improvement.

Conclusion:

Apremilast is used in patients with refractory oral ulcers this drug has a doubtful efficacy and a questionable tolerability.

KEY WORDS: Apremilast, Behçet, treatment, ulcers.

INTRODUCCIÓN

Definición

La enfermedad de Behçet es una vasculitis crónica multisistémica. Se clasifica dentro de las vasculitis de vaso variable en la nomenclatura Chapel Hill de 2012, dado que engloba vasos sanguíneos de cualquier tipo y tamaño. (1) Se puede denominar Síndrome de Behçet. Por ejemplo, en el artículo “Behçet’s Syndrome” (2012), prefieren denominarlo síndrome porque según ellos, la información disponible hasta ahora sugiere que hay diferentes potenciales mecanismos patogénicos que pueden producir las manifestaciones de Behçet. (2)

Esta patología ha sido descrita desde hace años. Hipócrates, en su Epidimion, puede que proporcionara la primera descripción: “...muchos tenían su cavidad oral afectada por ulceraciones aftosas. Había también afectación genital y ulceraciones en muslos. Afectación ocular de carácter crónico, con dolores...excrecencias de los párpados...que ha destruido la vista de muchas personas...” (3)

En 1937, un dermatólogo turco llamado Hulusi Behçet describió formalmente 2 pacientes con el “complejo de triple síntoma” que consistía en úlceras orales, úlceras genitales e hipopion. (4) Sin embargo, en 1930 el médico griego Adamantiades ya había publicado un caso de un paciente varón de 20 años con síntomas oculares recurrentes con úlceras genitales asociadas y artritis. (3) De modo que en un principio se le llamó enfermedad Adamantiades-Behçet, pero se prefiere actualmente enfermedad de Behçet. (5)

Años después de las descripciones iniciales de la enfermedad de Behçet, se constató que estos pacientes también padecían manifestaciones gastrointestinales, vasculares, neurológicas y musculoesqueléticas. Se empezó a describir a esta enfermedad como una condición inflamatoria sistémica. (2)

Epidemiología

La distribución geográfica es mundial. Tal y como se puede leer en diversos artículos, como puede ser “Behçet’s Disease: Is There Geographical Variation? A Review Far from the Silk Road” de Leonard NM y McNeil J, la enfermedad se ve con más frecuencia en lo que se conoce como la Ruta de la Seda, un camino antiguo que se extiende desde Japón y China hasta el Mar Mediterráneo, incluyendo países como Turquía e Irán. Es más común en Turquía, donde la prevalencia es de 420 casos por cada 100.000 personas, seguido de Irán, Israel y Japón. En otras zonas es menos frecuente pero en ellas se ha visto que hay una mayor prevalencia de la enfermedad en personas cuyos orígenes provengan de países con alta prevalencia. (1)

Realizando una revisión sistemática de los estudios epidemiológicos existentes hasta ahora, comprobamos lo publicado por Leonard NM y McNeil J, entre otros, sobre los países con mayor prevalencia. Se hará además en este trabajo una comparación entre lo encontrado en la literatura y lo analizado en una población definida del norte de España (Cantabria).

De manera que, podemos dividir los estudios epidemiológicos encontrados por continentes.

- *Europa:*
En España encontramos un estudio realizado por Peñafiel Burkhardt et al., donde la prevalencia de la enfermedad de Behçet de la población estudiada, en este caso siendo Granada, es de 5 caso por cada 100.000 habitantes. En Alemania, Altenburg A. et al. y Zouboulis C. et al. han estudiado la prevalencia en Berlín, siendo de 4.9 y 2.2 sobre 100.000 respectivamente. En Condado Skane (Suecia), Mohammad A. et al. obtuvieron una prevalencia de 4.9/100.000. En Condado Saine-Saint-Denis, Francia (Mahr A. et al.) 7.1. En Lausanne, Suiza (Ambresin A. et al.) 0.00005. En Reggio Emilia, Italia (Salvarani C. et al.) 3.7. En Polonia (Kanecki K. et al.) 0.34. Finalmente, en Reino Unido encontramos estudios de dos poblaciones diferentes: Condado de Yorkshire (Chamberlain M. A.) con 0.6 y Escocia (Jankowski J. et al.) con 0.3. (6-15)
- *América:*
Deligny C. et al. publicaron la prevalencia de la isla de Martinica siendo de 7/100.000. En Norteamérica Calamia K. T. et al. hicieron lo mismo con la población de Minnesota (EEUU): 5.2. Por otro lado, en Sudamérica hemos encontrado dos estudios: Tunes RS et al han reportado una prevalencia en Brasil de 0.26/100.000, mientras que en el caso de Colombia 1.1/100.000 (Fernández-Ávila DG et al). (16-19)
- *Asia:*
Turquía es el país donde más estudios de prevalencia hemos encontrado, algunos de ellos: Estambul (Azizlerli G. et al.) con 420 por 100.000 habitantes, Çamaş (Tüzün Y. et al.) con 370 y la región de Anatolia (Baş Y. et al.) con un 602. En Irán, Davatchi F. et al., han publicado una prevalencia de 80 por 100.000 habitantes. En Israel (Krause I. et al.) 15.2. En Saglawia, Irak (Al-Rawi Z. S. et al.) 17. Finalmente, la prevalencia de Japón (Nishiyama M. et al.) se calculó que era de 13.5 por 100.000 habitantes, y en Corea del Sur (Lee YB et al) 26.2. (20-27).
- *África:*
Solo hemos encontrado datos del norte de África, del resto del continente solo hay algún estudio pequeño de los que no se han podido calcular prevalencias. En Egipto, Gheita TA et al, han encontrado que la prevalencia de Behçet en la población egipcia es de 3.6 por cada 100.000 habitantes. En Túnez se ha publicado que la prevalencia sería de 5.2/100.000 (B'chir Hamzaoui S et al) y en Marruecos, 5.1/100.000 (Benamour S et al). (28,29,30)
- *Oceanía:* no hay estudios en los que se hayan publicado las prevalencias de alguno de los países de la zona.

Así, las poblaciones que se han estudiado en Europa presentan prevalencias que apenas llegan a 7 casos por cada 100.000 habitantes. Si miramos regiones americanas, nos encontramos con prevalencias similares a las europeas, y las referencias que tenemos del norte de África siguen las mismas líneas. En cambio, en Asia se hallan las poblaciones con mayores cifras de prevalencia. Turquía es el país con mayor prevalencia, seguido de Irán, Irak, Corea del Sur, Israel y Japón. Tal y como habíamos comentado se trata de los países que forman parte de la antigua Ruta de la Seda.

En cuanto al inicio de la enfermedad, suele comenzar en la tercera década de la vida y tiende a estabilizarse con el paso del tiempo. Es infrecuente en individuos más jóvenes y en los mayores de 50 años, y un comienzo más temprano de la enfermedad está asociado con una forma más severa de la misma. (31)

Las manifestaciones oculares, vasculares, y algunas cutáneas como foliculitis, lesiones papulopustulares e hiperactividad de la piel (patergia) son más frecuentes en varones. En mujeres

son más comunes las úlceras genitales, eritema nodoso y afectación articular. (32)

Etiología

Es desconocida. Se cree que la enfermedad resulta de una combinación de lo siguiente:

- Genética: la asociación con HLA-B51 es conocida como el factor de susceptibilidad genética más fuerte. Estudios recientes han confirmado esta asociación y publicado nuevos genes de susceptibilidad en la parte remanente de la región HLA-I (como HLA-B5701) y varios genes no HLA-I. (9,33)
- Infecciones: se han postulado una variedad de posibles *triggers* ambientales de la enfermedad de Behçet, especialmente VHS1 y Streptococcus sanguinis. Sin embargo, no hay información suficiente que apoye la teoría de que un solo microorganismo sea el agente etiológico específico de Behçet. (9) También se cree que las diferencias en la composición del microbioma salival o intestinal puedan tener un papel en la patogénesis. (34)
- Inmunidad: se hipotetiza que los agentes infecciosos anteriores o diferencias en microbioma pueden estimular la respuesta innata, que puede seguirse de la adaptativa. Las interacciones epistáticas entre HLAB51 y las variantes de ERAP 1 (codifica una molécula que escinde los péptidos para presentarlos a las células efectoras por medio de las moléculas MHC clase I) parece que causan la activación de TH1 y TH17 y la supresión de la respuesta de Treg. Se incrementa a su vez la actividad de neutrófilos y hay una intensa infiltración neutrofílica en las etapas tempranas de la inflamación en los diferentes órganos afectados por la enfermedad. (31, 35)

Manifestaciones clínicas

Manifestaciones mucocutáneas.

Úlceras orales recurrentes:

Manifestación más frecuente (prevalencia de un 92-100%). Se describen como ulceraciones dolorosas y recurrentes de la mucosa oral. La intensidad del dolor puede provocar dificultad para comer, beber, hablar, tragar y proceder con la higiene oral diaria. (33,36)

Los sitios más frecuentemente afectados son las encías, mucosa bucal, lengua, labios, paladar blando y duro, faringe, y amígdalas. (36) Las lesiones comienzan con un área eritematosa y ligeramente elevada con la lesión vesicopustular evolucionando a úlcera redonda y ovalada en 2-3 días con una base necrótica amarillenta y un halo eritematoso que rodea a la úlcera (33). Puede tener un diámetro que puede ser desde unos milímetros a centímetros. Las úlceras se dividen en menores o mayores, según midan menos o más de 1 cm respectivamente. (36)

Suelen curar en 1 a 3 semanas, y raramente llega a un mes. El periodo de recurrencia puede ser de unas semanas a varios meses. (36) Por otro lado, el trauma local puede inducir nuevas lesiones mucosas (parecido a la patergia mucosa). (33)

La lista de diagnósticos diferenciales es amplia pero la patología con la que más se confunde es la estomatitis aftosa recurrente. (36)

Úlceras genitales:

Es la lesión más específica y comprende el 75% de los pacientes con Behçet. Suelen ser también dolorosas (30), pudiendo causar dificultad con la micción, dispareunia y marcada dificultad para realizar la actividad física diaria. (33)

A diferencia de las úlceras orales, las úlceras genitales tienen un tamaño más grande, con mayor profundidad y un proceso de curación más largo. La recurrencia suele ser menor que las orales, y no es raro que se formen cicatrices. (36)

En varones la localización más frecuente es el escroto y en mujeres el labio mayor de la vulva, viéndose también pero de manera menos frecuente en el labio menor, la mucosa vaginal y el cérvix (33).

En el diagnóstico diferencial se pueden distinguir enfermedades infecciosas (chancro sifilítico, herpes simple genital...) y no infecciosas (trauma, GPA...). (36)

Lesiones cutáneas.

La prevalencia ronda entre un 41,1% y 90,5% (36). Puede presentarse de las siguientes formas:

- *Lesiones papulopustulosas.* Es la forma común de las manifestaciones cutáneas en la enfermedad de Behçet. La localización suele ser en tronco y extremidades. También conocidas como foliculitis, erupciones acneiformes o pseudofoliculitis. Comienzan como una pápula y cambian a pústula en 24-48 horas. Puede ser indistinguible del acné común. Son normalmente no estériles y por tanto pueden infectarse por *Estafilococo Aureus* y *Prevotella spp.* (36)
- *Test de Patergia positivo.* Reacción local de la piel en forma de lesión papulopustular 48 horas después de introducir una aguja en esa zona (36). Suele ser más positivo en varones (33). No hay estandarización de cómo hacer el test, y tampoco hay consenso de qué método es el mejor. Se trata de un fenómeno relativamente específico para Behçet, pero también puede verse en el pioderma gangrenoso y el síndrome de Sweet, y raramente también se da en población sana. (36)
- *Lesiones eritema nodoso-like.* Se encuentran en un 45% de los pacientes (36). Mayor prevalencia en mujeres. (33) Se localizan principalmente en extremidades inferiores (también en tronco) (33,36), y se presentan típicamente como nódulos eritematosos bilaterales, dolorosos, pretibiales y calientes (33). Clínicamente son similares al eritema nodoso clásico pero histológicamente son diferentes, con una mayor frecuencia de vasculitis y la predominancia de paniculitis lobular o mixta. (36) Las lesiones no se ulceran y se resuelven espontáneamente en 2-3 semanas, aunque la recurrencia es común. (33)
- *Tromboflebitis superficial.* Afecta a venas tanto pequeñas como más grandes y se localiza en extremidades inferiores típicamente asociada a trombosis venosa profunda. (36) Más frecuente en varones y se puede confundir con lesiones similares al eritema nodoso. Se caracteriza por nódulos subcutáneos, eritematosos y blandos. (33)
- *Úlceras extragenitales:* raramente se encuentran en la axila, áreas inframamarias y pies. (36)

- Lesiones síndrome de Sweet-like, que raramente se asocian con la enfermedad de Behçet pero es necesario mencionarlas puesto que el diagnóstico diferencial con Behçet no es fácil. Se caracterizan por nódulos y placas dolorosas y eritematosas asociadas con fiebre y leucocitosis. (33)
- *Lesiones similares a pioderma gangrenoso, eritema multiforme, anomalías capilares periungueales...* (36) se encuentran limitadas a artículos publicados de casos únicos. (33)

Manifestaciones oculares

Alrededor de 26,8%-93% de los enfermos con Behçet tienen afectación ocular y suele aparecer unos 5 años después del inicio de la enfermedad. Los varones son más frecuentemente afectados y con mayor severidad. (36,39)

La manifestación más frecuente es la uveítis (60-80%), que puede ser anterior, posterior o ambas a la vez. Se presenta a menudo como panuveítis aguda, recurrente, bilateral, simétrica o asimétrica, no granulomatosa, asociada con vasculitis retiniana, que puede inducir daño del tejido ocular y posterior ceguera. (38)

Aparte de la uveítis, se pueden ver otras lesiones con menos frecuencia: epiescleritis, escleritis, conjuntivitis, ulceración conjuntiva, queratitis, enfermedad inflamatoria orbitaria, neuritis óptica aislada y parálisis de los nervios oculomotores. (38,39)

Los síntomas de inicio súbito pueden ser múltiples: ojo rojo, dolor, fotofobia, miodesopsias o pérdida de la visión pudiendo dar lugar a ceguera. (38)

Manifestaciones neurológicas

Las manifestaciones neurológicas de tipo primario ocurren en un 5-10 % de todos los pacientes con Behçet. Se conoce como Neurobehçet (NB). La frecuencia de NB se encuentra en un 13% en varones y 5,6% en mujeres. Suelen aparecer en la década de los 30 años y entre el inicio de la enfermedad y el primer episodio neurológico normalmente hay unos 5 años. (40)

Hay 4 tipos de presentaciones de NB (40, 41):

- 1) Enfermedad inflamatoria parenquimatosa del SNC/NB parenquimatosa, más frecuente (80%)
- 2) Enfermedad extraparenquimatosa (13-23%).
- 3) Los dos tipos anteriores a la vez.
- 4) Afectación del sistema nervioso periférico (relación con Behçet dudosa)
 - a. Neuropatía periférica y mononeuritis múltiple
 - b. Miopatía y miositis

Nos vamos a centrar en las dos principales (parenquimatosa y extraparenquimatosa). Como se puede ver en la tabla 1, perteneciente a las "Recomendaciones de Consenso Internacional" (2014), el NB parenquimatosa puede afectar lo siguiente: multifocalmente/difuso, tronco encefálico, médula espinal, cerebral, asintomático/silente o neuropatía óptica. (42)

Las manifestaciones clínicas más frecuentes de cada uno de ellos: (41,42)

- Tronco encefálico: oftalmoparesia, disfagia, neuropatía craneal, afectación cerebelosa y piramidal.
- Presentación difusa o multifocal: combinación variable de signos y síntomas del tronco encefálico, cerebral o espinal.
- Médula: mielitis aguda
- Cerebral: hemiparesia, afasia, pérdida de agudeza visual o agnosia, disfunción cognitiva y psicosis.
- Neuropatía óptica.

Table 5 Consensus classification of neuro-Behçet's disease

Central nervous system

Parenchymal

- Multifocal/diffuse
- Brainstem
- Spinal cord
- Cerebral
- Asymptomatic (silent)
- Optic neuropathy

Non-parenchymal

- Cerebral venous thrombosis: intracranial hypertension
- Intracranial aneurysm
- Cervical extracranial aneurysm/dissection
- Acute meningeal syndrome

Peripheral nervous system (relation to BD uncertain)

- Peripheral neuropathy and mononeuritis multiplex
- Myopathy and myositis

Mixed parenchymal and non-parenchymal disease

TABLA 1. Clasificación de Consenso (42)

El NB parenquimatoso muchas veces puede confundirse con enfermedad de la sustancia blanca en pacientes jóvenes con afectación cortical y de la sustancia blanca supratentorial, y también con esclerosis múltiple e ictus en aquellos con lesiones isquémicas. (41)

Por otro lado, el no parenquimatoso puede manifestarse como: hipertensión intracraneal producida por trombosis venosa central, aneurisma intracraneal, aneurisma/disección extracraneal cervical o síndrome meníngeo agudo. (42)

Los síntomas más habituales son cefalea y deterioro visual bilateral debido a hipertensión intracraneal. Confusión, debilidad, mareo y crisis epilépticas también pueden aparecer. (41)

Por último, la manifestación clínica mas frecuente en ambas formas de NB es la cefalea. Se distinguen dos tipos: la "no estructural", que ocurre como exacerbación de los síntomas sistémicos de Behçet, y por otro lado la que se produce por NB parenquimatoso. Se pueden distinguir con relativa facilidad porque esta última se acompaña de manifestaciones típicas de este tipo de NB, como son la disartria, ataxia y hemiparesia. (40)

Manifestaciones vasculares

Se pueden ver afectados tanto venas como arterias. (43) La prevalencia es de un 2,2% a un 50% y suelen padecerlos con mayor frecuencia los varones. El período medio desde el diagnóstico de enfermedad de Behçet hasta las manifestaciones vasculares es de 7 años. (36)

La afectación venosa es más común que la arterial, y su prevalencia es de un 14-39% de los enfermos con Behçet. La trombosis venosa puede darse en diversas localizaciones: vena cava inferior y superior, vasos suprahepáticos y cavidades intracardíacas (visto en manifestaciones cardíacas). (43) Se divide en:

- Tromboflebitis superficial: es temporal. Se puede confundir con eritema nodoso.
- Trombosis venosa profunda: especialmente en vasos grandes → iliofemoral, vena cava superior e inferior, trombosis del seno dural (visto anteriormente), venas hepáticas o vena cava inferior con aneurismas pulmonares. (43)

La afectación arterial tiene una prevalencia del 3-5%. (43) Las arterias más comúnmente afectadas son: pulmonares (ver más adelante), carótidas, aórticas, iliacas, femorales y poplíteas. La inflamación tanto perivascular como endovascular son las principales patologías y se asocian con hemorragias, estenosis, formación de aneurismas y trombosis. (36)

En el artículo “Behçet's disease: How to diagnose and treat vascular involvement” de 2016, podemos encontrar una tabla esquemática (tabla 2) con todas las posibles formas de afectación vascular en la enfermedad de Behçet: 1. Trombosis venosa de extremidades inferiores, 2. Trombosis de la vena cava inferior, 3. Trombosis del seno venoso cerebral, 4. Afectación de arterias pulmonares, 5. Trombosis intracardiaca, 6. Trombosis de la vena cava superior, 7. Afectación arterial distinta de las arterias pulmonares (aneurisma de aorta abdominal, aneurismas de carótida interna, extremidad inferior), 8. Otras afectaciones vasculares. (44)

Table 1
Various forms of vascular involvement in Behçet's disease.

1. Lower extremity vein thrombosis (LEVT)
a. Deep veins (common/deep/superficial femoral veins, iliac veins, popliteal, and crural veins)
b. Superficial veins (vena saphena magna, vena saphena parva)
2. Inferior vena cava thrombosis (usually as an extension of LEVT)
a. Infrahepatic
b. Hepatic and suprahepatic segments with or without hepatic veins (Budd–Chiari syndrome)
3. Cerebral venous sinus thrombosis
4. Pulmonary artery involvement (aneurysms/in situ thrombosis)
5. Intracardiac thrombosis (mostly right side)
6. Superior vena cava thrombosis
7. Arterial involvement other than pulmonary arteries
a. Abdominal aortic aneurysm
b. Carotid artery aneurysms
c. Lower extremity (Iliac, femoral, popliteal, and crural artery aneurysms or thrombosis)
8. Other rare venous or arterial involvement
a. Upper extremity
i. Brachial vein thrombosis
ii. Radial artery aneurysm or occlusion
b. Visceral
i. Mesenteric, renal, and splenic arterial aneurysms or thrombosis
ii. Isolated portal vein thrombosis

TABLA 2. Formas de afectación vascular (44)

Manifestaciones musculoesqueléticas

Artritis y artralgiás son las principales manifestaciones reumatológicas en la enfermedad de Behçet y su prevalencia varía del 40%-70%. Normalmente se trata de una mono-oligoartritis asimétrica recurrente, autolimitada, no deformante y no erosiva, de rodillas, muñecas, tobillos y codos. También se han descrito casos de entesopatía, osteoporosis, mialgia o miositis, fibromialgia y osteonecrosis. (45)

Otras manifestaciones (menos frecuentes)

- Gastrointestinales: La prevalencia varía entre 4%-38%, y pueden verse afectadas las siguientes regiones (34,44):
 - o Ileocolon (lo más frecuente):
 - La manifestación más común es el dolor abdominal (87%-92%), seguido por diarrea y fiebre.
 - Otras manifestaciones: úlceras, perforación y sangrado, fístulas...
 - o Esófago: raro, normalmente se manifiesta como ulceración inespecífica.
 - o Venas hepáticas: trombosis.

Puede confundirse con una enfermedad inflamatoria intestinal o tuberculosis.

- Cardíacas: se manifiesta como trombo intracardiaco (típicamente en la aurícula o ventrículo derecho), pericarditis, miocarditis, endocarditis, fibrosis miocárdica, arteritis coronaria y enfermedad valvular. La fiebre, disnea, hemoptisis y dolor torácico son síntomas iniciales bastante frecuentes. (37)
- Pulmonares: aneurisma de la arteria pulmonar es la presentación más común. Otras posibles manifestaciones menos frecuentes son: infección pulmonar, vasculitis pulmonar, fibrosis pulmonar, pleuritis y embolismo pulmonar. (36)
- Genitourinarias: predomina la amiloidosis AA en pacientes con Behçet no controlado y diagnosticado hace tiempo. Se han publicado casos de glomerulonefritis, pero a diferencia de otras vasculitis tiene lugar con menos frecuencia. También se ha descrito trombosis venosa y arterial así como epididimitis. (43)

Diagnóstico

La falta de un test diagnóstico que sea patognomónico para la enfermedad de Behçet hace que el diagnóstico de la misma esté basado principalmente en criterios clínicos. (47)

Ninguna enfermedad ha tenido tantos criterios diagnósticos como la enfermedad de Behçet. Hasta ahora han existido 17 sets de criterios. El primer set fue presentado en 1946 y el último en 2013. Los más usados han sido los criterios O'Duffy, los criterios de Japón, los criterios Dilsen, los criterios de ISG y los criterios de ICBD. De estos, los criterios internacionales son ISG e ICBD. (48)

Los criterios de ISG (International Study Group) fueron creados en 1990 con el objetivo de tener un set de criterios diagnósticos de referencia internacionalmente, que pudiera ser utilizado en futuras publicaciones de la enfermedad. También para poder establecer comparaciones entre estudios, y ser usados como base de estudios colaborativos multicentro. (49)

<i>Recurrent oral ulceration</i>	Minor aphthous, major aphthous, or herpetiform ulceration observed by physician or patient, which recurred at least 3 times in one 12-month period
Plus 2 of:	
<i>Recurrent genital ulceration</i>	Aphthous ulceration or scarring, observed by physician or patient
<i>Eye lesions</i>	Anterior uveitis, posterior uveitis, or cells in vitreous on slit lamp examination; or Retinal vasculitis observed by ophthalmologist
<i>Skin lesions</i>	Erythema nodosum observed by physician or patient, pseudofolliculitis, or papulopustular lesions; or Acneiform nodules observed by physician in postadolescent patients not on corticosteroid treatment
<i>Positive pathergy test</i>	Read by physician at 24–48 h.
(Findings applicable only in absence of other clinical explanations.)	

TABLA 3. Criterios ISG (49)

lesiones en la piel o test de patergia positivo). (49)

El problema, aparte de excluir a ese 3% de pacientes mencionado previamente, fue que repetidamente se encontró que este set de criterios tenía una baja sensibilidad en comparación con anteriores sets de criterios. (47)

De esta manera, se creó un equipo que reevaluaría la sensibilidad y especificidad de los criterios existentes sobre una cohorte de pacientes pertenecientes a 27 países. Si las propiedades de los criterios de ISG se consideraban inaceptables, entonces se crearía un nuevo set de criterios. (47)

De esta manera, dado que la sensibilidad de los criterios de ISG era muy baja, se crearon los criterios ICBD (International Criteria for Behçet's Disease) en 2006 y su versión revisada publicada en 2013. Estos criterios se ha demostrado que tienen mayor sensibilidad que los criterios de ISG (97% vs 77,5%) (48), consiguiendo mantener una especificidad razonable (97% vs 99%) (47,48) y una mayor precisión (97% vs 87%) (48).

Incluye las siguientes manifestaciones de la enfermedad: úlceras orales, úlceras genitales, lesiones oculares (uveítis anterior y/o posterior o vasculitis retinal), manifestaciones neurológicas, manifestaciones de la piel (pseudofoliculitis, úlceras de la piel, eritema nodoso) y manifestaciones vasculares (trombosis arterial, trombosis venosa, flebitis o flebitis superficial). Las úlceras orales, úlceras genitales y lesiones oculares corresponden a 2 puntos, mientras que 1 punto se asigna a lesiones en la piel, manifestaciones vasculares y

Se consiguieron de esta manera unos criterios más sencillos de usar y más específicos, excluyendo manifestaciones más raras de la enfermedad. La inclusión como criterio obligatorio de las úlceras orales a priori podía suponer la exclusión de un 3% de pacientes con enfermedad de Behçet diagnosticada pero sin úlceras orales. Se consideró que eran pocos pacientes y que la exclusión de los mismos no afectaría a las conclusiones a las que habían llegado. (49)

Los criterios son los que se ven en la tabla 3. Para el diagnóstico es necesario lo siguiente: criterio obligatorio (úlceras orales recurrentes, al menos 3 veces en un período de 12 meses) + 2 criterios de cuatro opcionales (úlceras genitales recurrentes, lesiones oculares,

Table 5 International Criteria for Behçet's Disease – point score system: scoring ≥ 4 indicates Behçet's diagnosis

Sign/symptom	Points
Ocular lesions	2
Genital aphthosis	2
Oral aphthosis	2
Skin lesions	1
Neurological manifestations	1
Vascular manifestations	1
Positive pathergy test*	1*

*Pathergy test is optional and the primary scoring system does not include pathergy testing. However, where pathergy testing is conducted one extra point may be assigned for a positive result.

TABLA 4. Criterios ICBD (47)

neurológicas. Si se realiza el test de Patergia y es positivo, se puntúa como 1. Un paciente es diagnosticado de enfermedad de Behçet cuando la puntuación equivale a 4 puntos o más. (47)

Se necesitan estudios de validación para conocer si las conclusiones a las que se ha llegado con los criterios de ICBD son verdaderas. Por ahora, parece que tanto el ICBD original y el revisado son los mejores criterios hasta la fecha (48).

Tratamiento

Revisando la literatura, en 2018 salieron las últimas recomendaciones de EULAR sobre el tratamiento de la enfermedad de Behçet, que junto con algún otro artículo más sobre el manejo, se resume en lo siguiente.

Manifestaciones mucocutáneas:

- Tratamiento tópico:
 - o Agentes antimicrobianos (como clorhexidina o triclosán), sucralfato, corticoides, amlexanox y 5-ASA en úlceras orales, y pimecrolimus en úlceras genitales, pueden ser elegidos como primera línea de tratamiento tópico. (33,36)
 - o En úlceras orales además como alternativas se han usado: minociclina, diclofenaco, nitrato de plata y láseres. Además, los pacientes tienen que ser aconsejados sobre la importancia de la higiene diaria oral. Deben evitar agentes irritantes como alimentos salados, ácidos, crujientes, duros o picantes, así como bebidas alcohólicas. (32)
 - o Las alternativas para úlceras genitales: ungüentos de corticoides solos o en conjunto con antisépticos. (33)
 - o Las lesiones leves papulopustulares o acné-like se tratan primero con medidas tópicas como las usadas en acné vulgar. Sin embargo, las formas más severas que simulan acné conglobata o acné quístico requieren medidas sistémicas (ver después). (50)
 - o Eritema nodoso-like: acetato de aluminio en etapas iniciales. Este tratamiento puede ser también beneficioso para la tromboflebitis superficial. (33)

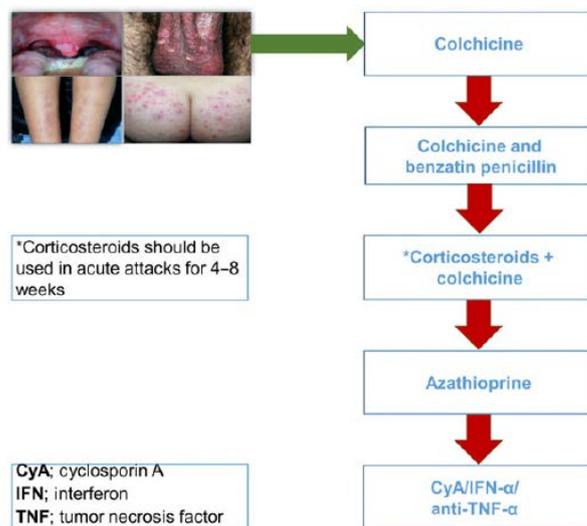


FIGURA 1. Algoritmo terapéutico de manifestaciones mucocutáneas (33)

En la figura 1 podemos ver un algoritmo terapéutico de las manifestaciones mucocutáneas propuesto en el artículo “Behçet’s disease: A comprehensive review with a focus on epidemiology, etiology and clinical features, and management of mucocutaneous lesions” de 2016. (33)

- Tratamiento sistémico:

- Colchicina debería ser la primera opción, aunque tiene eficacia limitada especialmente en úlceras orales. Si no es efectivo, se puede combinar con penicilina benzatina. (33,35,50)
- Corticoides durante un periodo corto de tiempo en combinación con otros fármacos como la colchicina, pueden usarse como alternativa. Dapsona es otra opción, así como Lactobacilli lozengues. (33,35,50)
- En pacientes con afectación severa o refractaria: azatioprina, talidomida, sulfato de zinc, rebamipida, ciclosporina, apremilast (ver más tarde), IFN-alfa, anti TNF e isotretinoína. (33,50)
- Las lesiones papulopustulares o acné-like crónicas o recurrentes presentan limitaciones a la hora de ser tratadas con colchicina o inmunosupresores, y suelen manejarse en su lugar con retinoides a veces junto con cirugía y fisioterapia. (50)
- Nuevos agentes biológicos: anakinra, canakinumab y ustekinumab parecen proporcionar un beneficio parcial. Por otro lado, secukinumab y tocilizumab no han dado resultados positivos. (50)

Manifestaciones oculares:

- Uveítis posterior: se recomiendan azatioprina, ciclosporina A, interferón alfa o anti TNF. Los glucocorticoides deberían ser solo usados en combinación con azatioprina u otros inmunosupresores sistémicos. (50)
- Uveítis anterior: inmunosupresores sistémicos pueden ser considerados. (50)
- En ataques agudos de uveítis aguda se debe usar glucocorticoides a altas dosis, infliximab o interferón alfa. Como tratamiento adyuvante se puede utilizar inyección glucocorticoide intravítrea. (50)
- Gevokizumab y secukinumab se han probado sin éxito, y tocilizumab se cree que podría ser efectivo (35).

Manifestaciones del sistema nervioso:

- Ataques agudos en la forma parenquimatosa deberían ser tratados con glucocorticoides a altas dosis, junto con inmunosupresores como azatioprina. Anticuerpos anti TNF monoclonales pueden considerarse en la forma más severa como primera línea o en pacientes refractarios. (50)
- El primer episodio de trombosis venosa cerebral debería tratarse con glucocorticoides a altas dosis. Anticoagulantes podrían ser añadidos durante un tiempo pequeño especialmente en pacientes con una condición protrombótica adicional. (50)
- Se han publicado unos pocos casos que sugieren la efectividad de inmunoglobulinas IV y rituximab en la afectación neurológica de Behçet. (51)

Manifestaciones vasculares:

- Arteriales: para los aneurismas de arteria pulmonar se puede utilizar glucocorticoides a altas dosis y ciclofosfamida. Anti-TNF en casos refractarios. En aquellos pacientes con riesgo de sangrado, se prefiere embolización a cirugía abierta. Para aneurismas de aorta y arterias periféricas, antes de proceder con una cirugía de reparación debe probarse con ciclofosfamida y corticoides. (50)

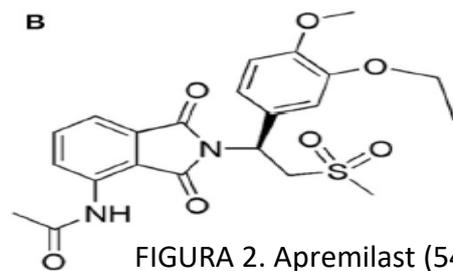
- Venosas: en la trombosis venosa profunda se recomiendan solo inmunosupresores o en combinación con anticoagulantes. Entre los inmunosupresores se utilizan ciclofosfamida, ciclosporina A o azatioprina. En pacientes refractarios, se pueden usar anti TNF, también en combinación con anticoagulantes si se precisa, pero teniendo cuidado de vigilar posibles aneurismas arteriales. (50)

Manifestaciones musculoesqueléticas: colchicina como tratamiento inicial en pacientes con artritis aguda. Azatioprina, interferón alfa o inhibidores TNF-alfa deberían ser considerados en casos recurrentes y crónicos. La afectación monoarticular aguda puede ser tratada con glucocorticoides intraarticulares o AINEs. (37,50)

Manifestaciones gastrointestinales: Como primera línea en formas más leves está indicada 5-ASA, mientras que en más graves azatioprina. Para pacientes severos y/o en los refractarios a azatioprina, pueden considerarse anticuerpos anti TNF (como infliximab y adalimumab) y/o talidomida. En las exacerbaciones se suelen utilizar glucocorticoides. (50,51)

Apremilast

Apremilast, fármaco en el que se centra este trabajo, se trata de una pequeña molécula oral que actúa como inhibidor de la fosfodiesterasa 4 (PDE4), lo que provoca la elevación de los niveles de AMPc intracelular al impedir su degradación. Disminuye así la respuesta inflamatoria y se incrementa la producción de citoquinas anti-inflamatorias como la interleuquina IL-10. (52)



Los efectos adversos más frecuentes que produce son: diarrea, náuseas, cefalea y nasofaringitis. (53)

Fue aprobado en 2014 en USA para pacientes adultos con psoriasis y artritis psoriásica. En estos casos, la molécula funciona porque la PDE4 en la piel se expresa en queratinocitos, neutrófilos, células de Langerhans, y células T, que contribuyen a la formación de la placa psoriásica. (54)

Aparte de para la psoriasis y artritis psoriásica, Apremilast también se ha investigado en otras enfermedades inflamatorias, incluyendo enfermedad de Behçet, espondilitis anquilosante, artritis reumatoide, alopecia frontal fibrosante, dermatitis atópica, lupus eritematoso discoide...etc (54).

Apremilast fue aprobado por la FDA para su uso en USA con indicación en las úlceras orales recurrentes en la enfermedad de Behçet. En España todavía está pendiente de aprobación pero se puede prescribir con autorización previa.

Se han realizado varios estudios que apoyan la aprobación del fármaco en USA y presumiblemente en otros países en un futuro cercano para su uso en **las úlceras orales recurrentes**. Los estudios más recientes son:

- "A Phase 2, Placebo-Controlled Study" (2015). Se realizó en Turquía y USA y se vio que Apremilast era efectivo a la hora de reducir el número y dolor de las úlceras orales, y la

actividad global de la enfermedad, a la vez que mantenía la calidad de vida en pacientes con Behçet y afectación mucocutánea. (55)

- “Efficacy and safety of apremilast for Behcet's syndrome: a real-life single-centre Italian experience” (2019). También se constató la reducción del número y dolor de úlceras orales. (56)
- “Trial of Apremilast for Oral Ulcers in Behçet’s Syndrome” (2019). Es el estudio más importante hasta la fecha del Apremilast en la enfermedad de Behçet. Se trata de un estudio global de fase III, multicentro, en el que se llegaron a las mismas conclusiones que en los dos anteriores. Sin embargo, ahora se necesita realizar un estudio que se centre en la eficacia del fármaco en comparación con otros agentes y un seguimiento de mayor duración. Y determinar de esta forma, si el efecto del Apremilast se sostiene más allá de las 28 semanas de la duración activa del tratamiento de este último ensayo, y si es seguro durante largos períodos de administración. (57)

Estos estudios no fueron diseñados con la idea de probar la utilidad del fármaco para otras manifestaciones de la enfermedad por lo que queda todavía pendiente para futuros estudios. (58)

OBJETIVOS

El manejo de la enfermedad de Behçet se actualiza continuamente con el descubrimiento de nuevos fármacos. Apremilast es un fármaco que todavía no está aprobado en España y del que todavía queda mucho por estudiar. Los objetivos de este trabajo son:

Objetivos generales

1. Estudiar los dominios epidemiológicos de la enfermedad de Behçet en una población bien definida del norte de España, así como comparar los resultados en otras regiones.
2. Evaluar la distribución de las manifestaciones clínicas en la enfermedad.
3. Comparar los criterios ISG e ICBD en el diagnóstico de la enfermedad de Behçet.
4. Evaluar el tratamiento sistémico de la enfermedad de Behçet de acuerdo con las manifestaciones clínicas.

Objetivos específicos

1. Conocer la prevalencia de enfermos con Behçet en el Servicio Cántabro de Salud que han recibido apremilast como tratamiento.
2. Comparación de pacientes con Behçet en el Servicio Cántabro de Salud que reciben apremilast como tratamiento.
3. Analizar si apremilast es una buena opción de tratamiento teniendo en cuenta su tolerabilidad, efectos secundarios y mejoría clínica.

METODOLOGÍA

Revisión bibliográfica

Se ha procedido a la revisión de 58 artículos publicados en Pubmed. Con ellos se ha confeccionado la Introducción, donde se ha expuesto una visión general de la enfermedad de Behçet y apremilast. Los diversos artículos abarcan la definición, epidemiología, manifestaciones clínicas, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad, incluyendo apremilast.

Revisión de historias clínicas

Población a estudio

La población estudiada abarca a 119 pacientes con enfermedad de Behçet probable o definitiva del Servicio Cántabro de Salud, que han recibido o no apremilast como parte de su tratamiento, y que han sido diagnosticados por reumatólogos expertos entre 1980 y 2019. Los pacientes proceden tanto del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, como del Hospital de Laredo y Hospital de Sierrallana.

Base de datos

Como herramienta de trabajo se ha utilizado una base de datos con los campos presentados a

continuación, en los que se ha reflejado la información de diversas formas: numeración (0-7), dicotomía (Sí/No), descripción...

- Datos de los pacientes: nº historia, DNI, hospital, fecha de nacimiento, fecha de diagnóstico, fecha actual, edad al diagnóstico, edad actual, sexo, HLAB51.
- Manifestaciones clínicas: úlceras (orales y genitales), oculares, cutáneas, articular, neurológicas y vasculares.
- Test de Patergia.
- Criterios diagnósticos. Han sido aplicados: a) Grupo de Estudio Internacional de EB (ISG) (Lancet. 1990; 335:1078-80) y b) los Criterios Internacionales para Enfermedad de Behçet (ICBD) (J Eur Acad Dermatol Venereol. 2014; 28:338-47).
- Tratamiento histórico y actual: tópico, corticoides, colchicina, AINE, dapsona, talidomida, pentoxifilina, metotrezato, azatioprina, ciclosporina, ciclofosfamida, micofenolato, biológicos (infliximab, adalimumab, certolizumab, golimumab, tocilizumab, rituximab) y apremilast.
- Respuesta clínica al tratamiento (mejoría parcial, total o nula).

Recogida de datos y análisis

Anteriormente a la realización de este trabajo, y utilizando la misma base de datos, se ha procedido a la extracción de la información de las historias clínicas de 111 pacientes con enfermedad de Behçet en el Servicio Cántabro de Salud. Una vez completa la base, se han analizado los datos y ha sido posible la realización de tres estudios que serán presentados en el congreso EULAR 2020:

- *“Epidemiología y fenotipo clínico de la enfermedad de Behçet en una población bien definida del norte de España”.*
- *“Enfermedad de Behçet: comparación de dos criterios diagnósticos en una población bien definida. Estudio de 111 pacientes”.*
- *“Tratamiento sistémico en enfermedad de Behçet de acuerdo con los fenotipos clínicos. Estudio de 111 pacientes”.*

Para llevar a cabo este trabajo de fin de grado, se han incluido otros 8 pacientes, que junto con los 111 previamente conocidos suman los 119 de esta muestra. Se ha procedido a la extracción de datos de las historias clínicas, y se ha contabilizado a cada paciente de forma individual, de acuerdo al aspecto analizado de la enfermedad. Los resultados se han trabajado principalmente con porcentajes.

Una vez acabada la primera parte, los temas tratados en la discusión en base a lo anterior son los siguientes:

- Epidemiología.
- Manifestaciones clínicas.
- Diagnóstico.
- Tratamiento.
- Respuesta al tratamiento.
- La última parte del análisis se centra en la comparación entre los 6 pacientes que reciben apremilast como parte de su tratamiento.

RESULTADOS

Epidemiología

En el estudio *“Epidemiología y fenotipo clínico de la enfermedad de Behçet en una población bien definida del norte de España”* hemos encontrado que la prevalencia de la enfermedad de Behçet en la región de Cantabria según los criterios ISG es de 11.2 casos por cada 100.000 habitantes. En las TABLAS 5, 6 y 7 podemos observar las prevalencias de las regiones de las que hablábamos en la Introducción además del resultado obtenido en esta muestra. Prevalencia baja se ha considerado a menos de 5 casos por cada 100.000 habitantes, intermedia 5-20 casos y alta >20 casos.

TABLA 5- PREVALENCIA BAJA

REGIÓN	Casos/100.000
Alemania	4.9, 2.2
Suecia	4.9
Italia	3.7
Egipto	3.6
Colombia	1.1
Yorkshire (UK)	0.6
Polonia	0.34
Escocia (UK)	0.3
Brasil	0.26
Suiza	5×10^{-5}

TABLA 6- PREVALENCIA INTERMEDIA

REGIÓN	Casos/100.000
Irak	17
Israel	15.2
Japón	13.5
Cantabria (España)	11.2
Francia	7.1
Martinica	7
EEUU	5.2
Túnez	5.2
Marruecos	5.1
Granada (España)	5

TABLA 7- PREVALENCIA ALTA

REGIÓN	Casos/100.000
Turquía	602
Irán	80
Corea del Sur	26.2

En lo relacionado con las características epidemiológicas de los pacientes, hemos obtenido lo siguiente:

TABLA 8

Sexo	55 hombres (46.22%)/64 mujeres (53.78%)
Edad al diagnóstico	37 ± 13.88
Exitus	3

De los 119 pacientes estudiados, 64 eran mujeres (53.78%) y 55 hombres (64.22%) con edad media

de 37 ± 13.88 años al diagnóstico. Tras el seguimiento, 3 pacientes se encuentran actualmente fallecidos.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas que se han analizado en este trabajo son: úlceras orales, úlceras genitales, clínica dermatológica, ocular, neurológica, vascular, articular y gastrointestinal. (TABLA 9)

TABLA 9

CLÍNICA	Casos N (%)
Úlceras orales	112 (94.12)
Úlceras genitales	71 (59.66)
Dermatológica ↓ Test de Patergia	78 (65.55) Realizados= 26 (21.85); Positivos= 5 (0.04)
Articular	79 (66.39)
Ocular	59 (49.58)
Neurológica	22 (18.49)
Vascular	12 (10.1)
Gastrointestinal	6 (5.04)
TOTAL	119

Entre los 119 pacientes, se han encontrado 112 pacientes con úlceras orales (94.12%), 71 con úlceras genitales (59.66%), 78 con clínica dermatológica (65.55%), 79 con clínica articular (66.39%), 59 con clínica ocular (49.58%), 22 con clínica neurológica (18.49%), 12 con clínica vascular (10.1%) y 6 (5.04%) con clínica gastrointestinal. En lo que respecta al test de Patergia, se ha realizado en 26 pacientes (21.85%) y de estos, solo 5 pacientes (0.04% han dado positivo).

Diagnóstico

Como ya describíamos en la introducción, los criterios más utilizados internacionalmente son los de ISG e ICBD. En *“La enfermedad de Behçet: comparación de dos criterios diagnósticos en una población bien definida. Estudio de 111 pacientes”* calculamos que de 111 pacientes se diagnosticó la enfermedad en 65 (58.5%) de ellos según los criterios ISG, y en 86 (77.5%) según los ICBD. En este caso, ampliando la muestra a 119 pacientes, obtenemos cifras similares: el número de pacientes que

cumplen los criterios ISG son 66 (55.46%), y 89 en el caso de los criterios ICBD (74.79%).

Tratamiento

Han sido considerados tanto fármacos del tratamiento actual como del tratamiento histórico, y se han analizado en la base de datos aquellos fármacos más representativos de cada grupo: colchicina (COLCH) y corticosteroides orales (COS) por un lado. Además, inmunosupresores convencionales (IS) como son: azatioprina (AZA), metotrexate (MTX), ciclosporina (CYA), micofenolato de mofetilo (MMF), talidomida (TLD), apremilast (APR) y dapsona (DAP). Por último, terapia biológica (TB), específicamente, adalimumab (ADA), infliximab (IFX), etanercept (ETN) y tocilizumab (TCZ).

Primero vamos a analizar cómo y cuánto se han utilizado cada uno de los fármacos por separado (TABLAS 10, 11 y 12):

TABLA 10

CLÍNICA	Casos N (%)	COLCH	COS
Úlceras orales	112 (94.12)	96 (85.71)	83 (74.11)
Úlceras genitales	71 (59.66)	63 (88.73)	49 (69.01)
Dermatológica	78 (65.55)	67 (85.9)	58 (74.36)
Articular	79 (66.39)	67 (84.81)	57 (72.15)
Ocular	59 (49.58)	46 (77.97)	48 (81.36)
Neurológica	22 (18.49)	14 (63.64)	16 (72.73)
Vascular	12 (10.1)	9 (75)	9 (75)
Gastrointestinal	6 (5.04)	4 (66.67)	5 (83.33)
TOTAL	119	96 (80.67)	83 (69.75)

Colchicina.

De 119 pacientes, 96 (80.67%) reciben o han recibido el fármaco como parte de su tratamiento. Las manifestaciones de estos pacientes eran las siguientes: 96 presentaban úlceras orales (96 de los 112 pacientes con úlceras orales=85.71%), 63 (88.73% de 71) úlceras genitales, 67 (85.9% de 78) clínica dermatológica, 67 clínica articular (84.81% de 79), 46 (77.97% de 59) clínica ocular, 14 (63.64% de 22) clínica neurológica, 9 (75% de 12) clínica vascular y 4 (66.67% de 6) clínica gastrointestinal.

Corticoesteroides orales.

83 (69.75%) personas han recibido este tratamiento en algún momento. 83 (74.11% de 110) presentaban úlceras orales, 49 (69.01% de 71) úlceras genitales, 58 (74.36% de 78) clínica dermatológica, 57 (72.15% de 79) clínica articular, 48 (81.36% de 59) clínica ocular, 16 (72.73% de

22) clínica neurológica, 9 (75% de 12) clínica vascular y 5 (83.33% de 6) clínica gastrointestinal.

TABLA 11

CLÍNICA	IS	AZA	MTX	CYA	MMF	TLD	APR	DAP
Úlceras orales	62 (55.36)	35 (31.25)	27 (24.11)	13 (11.61)	2 (1.79)	6 (5.36)	6 (5.36)	3 (2.68)
Úlceras genitales	36 (50.7)	19 (26.76)	16 (22.54)	9 (12.68)	1 (1.41)	5 (7.04)	4 (5.63)	3 (4.23)
Dermatológica	43 (55.13)	27 (34.62)	21 (26.92)	8 (10.26)	0	6 (7.69)	6 (7.69)	3 (3.85)
Articular	41 (51.9)	23 (29.11)	22 (27.85)	6 (7.6)	0	5 (6.33)	5 (6.33)	2 (2.53)
Ocular	41 (69.5)	28 (47.46)	16 (27.12)	13 (22.03)	2 (3.39)	3 (5.08)	2 (3.39)	2 (3.39)
Neurológica	14 (63.64)	7 (31.82)	5 (22.73)	3 (13.64)	1 (4.55)	0	0	1 (4.55)
Vascular	6 (50)	4 (33.33)	4 (33.33)	1 (8.33)	0	0	0	0
Gastrointestinal	4 (66.67)	3 (50)	2 (33.33)	2 (33.33)	0	0	0	0
TOTAL	61 (51.26)	36 (30.25)	27 (22.69)	13 (10.92)	2 (1.68)	6 (5.04)	6 (5.04)	3 (2.52)

Inmunosupresores convencionales.

51 (46%) pacientes han acabado recibiendo algún inmunosupresor convencional. De estos pacientes, los 51 presentaban úlceras orales. 32 (46.4% de 60) manifestaban úlceras genitales, 52 (68.4% de 76) clínica dermatológica, 19 (48.7% de 39) clínica ocular, 15 (75% de 20) clínica neurológica, 5 (45.5% de 11) clínica vascular y 1 (25% de 4) clínica gastrointestinal.

Si analizamos cada fármaco individualmente dentro de este grupo, encontramos lo siguiente:

- *Azatioprina:*
30 (27%) personas han recibido este tratamiento en algún momento. 30 (27% de 110) presentaban úlceras orales, 17 (24.6% de 69) úlceras genitales, 32 (42.1% de 76) clínica dermatológica, 17 (43.6% de 39) clínica ocular, 3 (15% de 20) clínica neurológica, 3 (27.3% de 11) clínica vascular y 1 (25% de 4) clínica gastrointestinal.

- *Metotrexato:*
25 (22.5%) personas han recibido este tratamiento en algún momento. 25 (22.7% de 110) presentaban úlceras orales, 16 (23.2% de 69) úlceras genitales, 22 (29% de 76) clínica dermatológica, 12 (30.8% de 39) clínica ocular, 4 (20% de 20) clínica neurológica y 3 (27.3% de 11) clínica vascular. No se ha utilizado este fármaco en ningún paciente con clínica gastrointestinal.
- *Ciclosporina:*
14 (12.6%) personas han recibido este tratamiento en algún momento. 14 (12.7% de 110) presentaban úlceras orales, 10 (14.5% de 69) úlceras genitales, 9 (11.8% de 76) clínica dermatológica, 11 (28.2% de 39) clínica ocular, 3 (15% de 20) clínica neurológica y 1 (9.1% de 11) clínica vascular. No se ha utilizado este fármaco en ningún paciente con clínica gastrointestinal.
- *Micofenolato de Mofetilo:*
Solo 2 (1.8%) personas han recibido este tratamiento en algún momento. 2 (1.8% de 110) presentaban úlceras orales, 1 (1.5% de 69) úlceras genitales, 2 (5.1% de 39) clínica ocular y 1 (5% de 20) clínica neurológica. No se ha utilizado este fármaco en ningún paciente con clínica dermatológica, neurológica, vascular o gastrointestinal.
- *Talidomida:*
6 (5.4%) personas han recibido este tratamiento en algún momento. 6 (5.5% de 110) presentaban úlceras orales, 5 (7.2% de 69) úlceras genitales, 5 (6.6% de 76) clínica dermatológica y 4 (10.3% de 39) clínica ocular. No se ha utilizado este fármaco en ningún paciente con clínica neurológica, vascular o gastrointestinal.
- *Apremilast:*
6 (5.04%) personas han recibido este tratamiento en algún momento. 6 (5.5% de 110) presentaban úlceras orales, 2 (3.4% de 69) úlceras genitales, 6 (7.9% de 76) clínica dermatológica y 2 (5.1% de 39) clínica ocular. No se ha utilizado este fármaco en ningún paciente con clínica neurológica, vascular o gastrointestinal.
- *Dapsona:*
Solo 3 (2.7%) personas han recibido este tratamiento en algún momento. 3 (2.7% de 110) presentaban úlceras orales, 3 (4.3% de 69) úlceras genitales, 3 (4% de 76) clínica dermatológica, 2 (5.1% de 39) clínica ocular y 1 (5% de 20) clínica neurológica. No se ha utilizado este fármaco en ningún paciente con clínica vascular o gastrointestinal.

TABLA 12

CLINICA	TB	ADA	IFX	ETN	TCZ
Úlceras orales	34 (30.36)	25 (22.32)	14 (12.5)	3 (2.68)	3 (2.68)
Úlceras genitales	19 (26.76)	14 (19.72)	9 (12.68)	2 (2.82)	1 (1.41)
Dermatológica	23 (29.49)	19 (24.36)	8 (10.26)	3 (3.85)	2 (2.56)
Articular	25 (31.65)	21 (26.58)	9 (11.39)	3 (3.8)	2 (2.53)
Ocular	26 (44.07)	22 (37.29)	11 (18.64)	1 (1.7)	3 (5.09)
Neurológica	7 (31.82)	3 (13.64)	4 (18.18)	1 (4.55)	1 (4.55)
Vascular	5 (41.67)	3 (25)	2 (16.67)	0	2 (16.67)
Gastrointestinal	2 (33.33)	2 (33.33)	1 (16.67)	0	0
TOTAL	34 (28.57)	26 (21.85)	14 (11.77)	3 (2.52)	3 (2.52)

Terapia biológica.

28 (25.2%) pacientes han sido tratados con terapia biológica. Las 28 personas (35.5% de 110) presentaban úlceras orales, 17 (24.7% de 69) úlceras genitales, 21 (27.6% de 76) clínica dermatológica, 19 (50% de 39) clínica ocular, 7 (35% de 20) clínica neurológica y 4 (36.4% de 11) clínica vascular. Hay 0 pacientes con clínica gastrointestinal.

➤ *Adalimumab:*

22 (19.8%) pacientes han sido tratados con terapia biológica. 22 personas (20% de 110) presentaban úlceras orales, 13 (18.8% de 69) úlceras genitales, 18 (23.7% de 76) clínica dermatológica, 16 (42.1% de 39) clínica ocular, 2 (10% de 20) clínica neurológica y 3 (27.3% de 11) clínica vascular. No se ha utilizado este fármaco en ningún paciente con clínica gastrointestinal.

➤ *Infliximab:*

12 (10.8%) pacientes han sido tratados con terapia biológica. 12 personas (11% de 110) presentaban úlceras orales, 8 (11.6% de 69) úlceras genitales, 8 (10.5% de 76) clínica dermatológica, 9 (23.7% de 39) clínica ocular, 4 (20% de 20) clínica neurológica y 2 (18.2% de 11) clínica vascular. No se ha utilizado este fármaco en ningún paciente con clínica gastrointestinal.

➤ *Etanercept:*

3 (2.7%) pacientes han sido tratados con terapia biológica. 3 personas (2.7% de 110) presentaban úlceras orales, 2 (2.9% de 69) úlceras genitales, 3 (4% de 76) clínica dermatológica, 1 (2.6% de 39) clínica ocular, 1 (5% de 20) clínica neurológica y 1 (9.1% de 11) clínica vascular. No se ha utilizado este fármaco en ningún paciente con clínica gastrointestinal.

➤ *Tocilizumab:*

2 (1.8%) pacientes han sido tratados con terapia biológica. 2 personas (1.8% de 110) presentaban úlceras orales, 1 (1.4% de 69) úlceras genitales, 2 (2.6% de 76) clínica dermatológica, 2 (5.3% de 39) clínica ocular y 1 (9.1% de 11) clínica vascular. No se ha utilizado este fármaco en ningún paciente con clínica neurológica o gastrointestinal.

Tratamiento de las manifestaciones:

Úlceras orales:

De 112 pacientes con esta clínica, 96 (85.71%) fueron tratados en algún momento con colchicina, 83 (74.11%) con corticoesteroides orales. 62 pacientes fueron tratados con inmunosupresión convencional, en concreto, 35 (31.25%) con azatioprina, 27 (24.11%) con metotrexato, 13 (11.61%) con ciclosporina, 2 (1.79 %) con micofenolato de mofetilo, 6 (5.36%) con talidomida, 6 (5.36%) con apremilast, 3 (2.68%) con dapsona. La terapia biológica la recibieron 34 pacientes (30.36%), específicamente, 25 (22.32%) con adalimumab, 14 (12.5%) con infliximab, 3 (2.68%) con etanercept y 3 (2.68%) con tocilizumab.

Úlceras genitales:

De 71 pacientes con úlceras genitales, 63 (88.73%) recibieron colchicina, 49 (69.01%) corticosteroides orales. 36 pacientes fueron tratados con inmunosupresión convencional, en concreto, 19 (26.76%) con azatioprina, 16 (22.54%) con metotrexato, 9 (12.68%) con ciclosporina, 1 (1.41%) con micofenolato de mofetilo, 5 (7.04%) con talidomida, 4 (5.63%) con apremilast y 3 (4.23%) con dapsona. En el caso de terapia biológica, se han encontrado a 19 pacientes (26.76%): 14 (19.72%) con adalimumab, 9 (12.68%) con infliximab, 2 (2.82 %) con etanercept y 1 (1.41%) con tocilizumab.

Dermatológica:

De 78 pacientes, 67 (85.9%) recibieron colchicina y 58 (74.36%) corticosteroides orales. 43 (55.13%) fueron tratados con inmunosupresión convencional siendo 27 (34.62%) con azatioprina, 21 (26.92%) con metotrexato, 8 (10.26%) con ciclosporina, 0 con micofenolato de mofetilo, 6 (7.69%) con talidomida, 6 (7.69%) con apremilast y 3 (3.85%) con dapsona. Terapia biológica se indicó en 23 pacientes (29.49%): 19 (24.36%) con adalimumab, 8 (10.26%) con infliximab, 3 (3.85%) con etanercept y 2 (2.56%) con tocilizumab.

Articular:

De 79 pacientes, 67 (84.81%) recibieron colchicina y 57 (72.15%) corticosteroides orales. 41 (51.9%) fueron tratados con inmunosupresión convencional siendo 23 (29.11%) con azatioprina, 22 (27.85%) con metotrexato, 6 (7.6%) con ciclosporina, 0 con micofenolato de mofetilo, 5 (6.33%) con talidomida, 5 (6.33%) con apremilast y 2 (2.53%) con dapsona. Terapia biológica se indicó en 25 pacientes (31.65%): 21 (26.58%) con adalimumab, 9 (11.39%) con infliximab, 3 (3.8%) con etanercept y 2 (2.53 %) con tocilizumab.

Ocular:

De 59 pacientes, 46 (77.97%) recibieron colchicina y 48 (81.36%) corticosteroides orales. 41 (69.5%) fueron tratados con inmunosupresión convencional siendo 28 (47.46%) con azatioprina, 16 (27.12%) con metotrexato, 13 (22.03%) con ciclosporina, 2 (3.39%) con micofenolato de mofetilo, 3 (5.08%) con talidomida, 2 (3.39%) con apremilast y 2 (3.39%) con dapsona. Terapia biológica se indicó en 26 pacientes (44.07%): 22 (37.29%) con adalimumab, 11 (18.64%) con infliximab, 1 (1.7%) con etanercept y 3 (5.09%) con tocilizumab.

Neurológica:

De 22 pacientes, 14 (63.64%) recibieron colchicina y 16 (72.73%) corticosteroides orales. 14 (63.64%) fueron tratados con inmunosupresión convencional siendo 7 (31.82%) con azatioprina, 5 (22.73%) con metotrexato, 3 (13.64%) con ciclosporina, 1 (4.55%) con micofenolato de mofetilo y 1 (4.55%) con dapsona. Terapia biológica se indicó en 7 pacientes (31.82%): 3 (13.64%) con adalimumab, 4 (18.18%) con infliximab, 1 (4.55%) con etanercept y 1 (4.55%) con tocilizumab. Dentro de los inmunosupresores, ningún paciente ha llegado a tomar talidomida o apremilast.

Vascular:

De 12 pacientes, 9 (75%) recibieron colchicina y 9 (75%) corticosteroides orales. 6 (50%) fueron tratados con inmunosupresión convencional siendo 4 (33.33%) con azatioprina, 4 (33.33%) con metotrexato y 1 (8.33%) con ciclosporina. Terapia biológica se indicó en 5 pacientes (41.67%): 3 (25%) con adalimumab, 2 (16.67%) con infliximab y 2 (16.67%) con tocilizumab. Dentro de los inmunosupresores, ningún paciente ha llegado a tomar micofenolato de mofetilo, talidomida, apremilast o dapsona, y entre los fármacos biológicos, ningún paciente ha recibido etanercept.

Gastrointestinal:

De los 6 pacientes con esta clínica, 4 (66.67%) tuvieron como tratamiento en algún momento colchicina y 5 (83.33%) con corticosteroides orales. 4 (66.67%) fueron tratados con inmunosupresión convencional siendo 3 (50%) con azatioprina, 2 (33.33%) con metotrexato y 2 (33.33%) con ciclosporina. Terapia biológica se indicó en 2 pacientes (33.33%): 2 (33.33%) con adalimumab, 1 (16.67%) con infliximab. Dentro de los inmunosupresores, ningún paciente ha llegado a tomar micofenolato de mofetilo, talidomida, apremilast o dapsona, y entre los fármacos biológicos, ningún paciente ha recibido etanercept o tocilizumab.

Pacientes con apremilast

De los 6 pacientes con apremilast (TABLAS 13, 14, 15 y 16) se ha realizado un estudio en detalle con el objetivo de conocer las similitudes y diferencias entre todos ellos, y un análisis en profundidad del tratamiento de la enfermedad de Behçet con apremilast.

TABLA 13

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4	Paciente 5	Paciente 6	
Hospital	HUMV	HUMV	HUMV	HUMV	HS	HS	
Fecha diagnóstico	2017	2018	2014	2013	2011	2010	
Edad al diagnóstico	36	42	47	31	18	47	37 ± 11.16
Edad actual	38	43	52	37	27	57	
Sexo	Varón	Mujer	Mujer	Varón	Varón	Varón	3:3
HLA B51	Negativo	Negativo	Positivo	Positivo	Negativo	Positivo	
Otros marcadores genéticos		HLA-I A*29,*32,B*1,*44,C*08,*16 HLA-II DRB1*07, DQA1*02, DQB1*02, DQ2		TPMT N			

Cuatro de los seis pacientes proceden del HUMV y dos del Hospital de Sierrallana. La franja de edad de estos pacientes actualmente es de 18 a 47 años, y han sido diagnosticados en los últimos 10 años. La edad al diagnóstico es de 37 ± 11.16 y en cuanto al sexo de los pacientes el ratio es de 4:2 (varones/mujeres).

La mitad de ellos tienen el marcador HLAB51 positivo, y en dos se han encontrado otros marcadores genéticos como son HLA-I A*29,*32, B*14,*44, C*08,*16; HLA-II DRB1*07, DQA1*02, DQB1*02, DQ2; y TPMT N.

TABLA 14

CLÍNICA	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4	Paciente 5	Paciente 6	TOTAL
Úlceras orales	SI	SI	SI	SI	SI	SI	6
Úlceras genitales	SI	NO	NO	SI	SI	SI	4
Dermatológica	SI	SI	SI	SI	SI	SI	6
Articular	SI	SI	SI	SI	NO	SI	5
Ocular	NO	NO	SI	SI	NO	NO	2
Neurológica	NO	NO	NO	NO	NO	NO	0
Vascular	NO	NO	NO	NO	NO	NO	0
Otras manifestaciones	-	-	-	-	-	-	-
Test de Patergia	No realizado	Negativo	Positivo	No realizado	Positivo	Negativo	2
Criterios ISG	SI	NO	SI	SI	SI	SI	-
Criterios ICBD	SI	NO	SI	SI	SI	SI	-
ICBD Score	5	3	6	7	6	5	-

Las manifestaciones de los 6 pacientes son las siguientes: 6 pacientes con úlceras orales, 4 con úlceras genitales, 5 con clínica articular, 6 con clínica dermatológica y 2 con clínica ocular. No hay ningún paciente con apremilast que presente manifestaciones neurológicas, vasculares o de otro tipo.

El test de Patergia no se ha realizado en 2 pacientes, y en los otros cuatro, dos han resultado positivos y dos negativos.

Y en cuanto a los criterios se cumplen tanto los criterios ISG como ICBD en 5 pacientes. El paciente restante no cumple ninguno de los dos criterios.

TABLA 15

TRATAMIENTO	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4	Paciente 5	Paciente 6	TOTAL
COS	SI	SI	SI	SI	SI	SI	6
COLCH	SI	SI	SI	SI	SI	SI	6
DAP	NO	NO	NO	NO	NO	NO	0
TLD	NO	NO	NO	NO	NO	NO	0
MTX	SI	NO	SI	NO	SI	NO	3
AZA	NO	NO	SI	SI	SI	NO	3
CYA	NO	NO	NO	NO	NO	NO	0
MMF	NO	NO	NO	NO	NO	NO	0
Biológico	ETN	ADA	ADA	ADA	NO	NO	4

Los 6 pacientes han sido tratados con colchicina y corticosteroides orales. Metotrexato y azatioprina por su parte lo han recibido 3 personas. Finalmente, el tratamiento biológico se ha podido contabilizar en 4 pacientes.

TABLA 16

APREMILAST	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4	Paciente 5	Paciente 6	TOTAL
Duración (meses)	8	4	28	32	4	1	-
Dosis máxima (mg/día)	12	30	60	60	60	60	-
Causa prescripción	Úlceras graves refractarias	Úlceras orales refractarias a tto convencional	Efectos 2os con ADA y persistencia de clínica	Úlceras genitales y orales a pesar de ADA	-	-	-
Eficacia	Nula	-	Parcial	Total	Nula	Nula	-
Efectos secundarios	NO	Intolerancia digestiva	NO	NO	NO	Digestivo	2

- La duración del tratamiento en meses ha sido muy variable: 1 paciente 1 mes, dos pacientes 4 meses, 1 paciente 8 meses, 2 paciente 28 y el paciente que más tiempo ha recibido el fármaco durante 32 meses.
- En la dosis máxima, sin embargo, se han observado menos variaciones. Hay 1 paciente con una dosis máxima de 12 mg/día, otro con una dosis de 30 mg/día, y hasta 4 pacientes con una dosis de 60 mg/día.
- La causa de su prescripción se resumen en lo siguiente: úlceras orales y genitales graves refractarias a otro tipo de tratamientos.
- La eficacia por su parte ha sido de nula en 3 casos, parcial en 1 y total en otro paciente.
- Finalmente, en cuanto a los efectos secundarios, solo dos pacientes han experimentado efectos secundarios, tratándose en ambos casos de sintomatología digestiva.

DISCUSIÓN

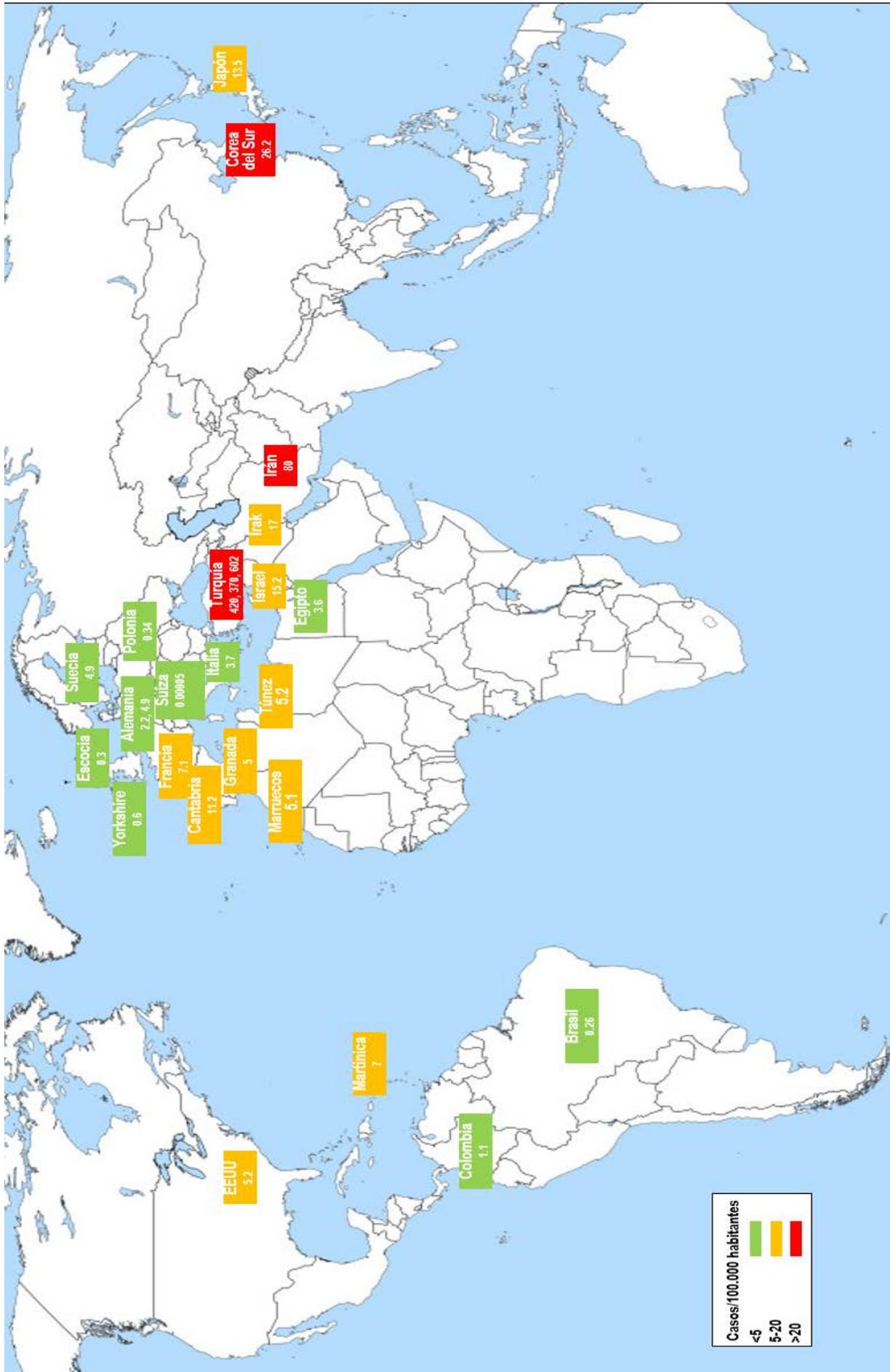
Epidemiología

El valor de prevalencia obtenido en esta muestra (11.2) es considerablemente mayor al indicado en la “Introducción” en relación a otras regiones europeas, americanas y norteafricanas. En estas zonas, las prevalencias apenas llegaban a 7 casos por cada 100.000 habitantes.

Si bien es cierto que la prevalencia calculada en Cantabria es mayor que en las regiones mencionadas, lejos queda de las prevalencias halladas en países de la antigua Ruta de la Seda: Turquía (el país con mayor prevalencia), Irán, Corea del Sur, Irak, Israel, Japón...

De acuerdo a las tablas (5, 6 y 7) creadas en el apartado “resultados”, se ha elaborado un mapa del mundo. La escala de colores utilizada es la siguiente: el verde señala las zonas con menor prevalencia (<5 casos por 100.000 habitantes), naranja (5-20 casos) para valores intermedios y rojo para zonas de mayor prevalencia (>20 casos). Se puede ver cómo el color rojo se sitúa en regiones asiáticas, mientras que el naranja lo encontramos en Norteamérica, alguna región de Oriente Medio y Norte de África, y sorprendentemente tanto Francia como España destacando entre el resto de regiones europeas (Europa Central y Norte) donde las prevalencias no superan los 5 casos por 100.000 habitantes. Tanto el estudio realizado sobre la población de Granada como el nuestro de la población cántabra, presentan cifras considerables.

Estas diferencias observadas en España probablemente son el reflejo de una combinación de variaciones geográficas, artefactos metodológicos, así como, el fácil acceso al sistema público de salud y su eficiencia.



Manifestaciones clínicas

La clínica más frecuente en la totalidad de casos estudiados de la muestra son las úlceras orales. Le siguen la clínica articular y dermatológica, las úlceras genitales y las manifestaciones oculares. En porcentajes más discretos, y siendo considerados hallazgos más infrecuentes, tenemos la clínica neurológica, gastrointestinal y vascular.

Podemos comparar los datos obtenidos en nuestra muestra con lo encontrado en la literatura. Esta comparación es relativa, puesto que:

1. El número de pacientes del estudio es pequeño.
2. Los porcentajes que se pueden encontrar de las manifestaciones en los diferentes artículos publicados, varían de manera considerable y dependen de la población estudiada.

En lo revisado, encontramos que efectivamente las úlceras orales son las manifestaciones más frecuentes de esta enfermedad con porcentajes que oscilan entre 92% y 100% (33,36). Las úlceras genitales comprenden de media el 75% de casos (30), y en nuestra muestra hemos obtenido sin embargo un porcentaje más bajo. La clínica dermatológica estaría dentro del rango encontrado en la literatura (41,1%-90,5%) (36). Podemos decir lo mismo de las manifestaciones articulares (40%-70%) (45), oculares (26,8%-93%) (36,39) y vasculares (2,2% a un 50%) (36). En el caso de la clínica neurológica, el porcentaje obtenido es un poco mayor (5%-10%) (40). Finalmente, en la clínica gastrointestinal hemos obtenido un porcentaje que se encuentra en el extremo inferior del rango publicado por diferentes estudios (4-38%) (34,44), por lo que en nuestra muestra esta sintomatología es menos frecuente de lo habitual.

Y en lo que respecta al test de Patergia, se ha realizado en un pequeño grupo de pacientes y solo se han obtenido resultados positivos en 5 personas. Esto se debe seguramente a lo comentado en la Introducción y es que existe una falta de consenso sobre cómo debe realizarse el test y cuál es la mejor técnica para llevarlo a cabo. Además, es relativamente específico dado que lo podemos encontrar en otras patologías, incluso raramente en personas sanas. (36)

Diagnóstico

Los criterios ICBD se crearon con el objetivo de conseguir mayor sensibilidad en el diagnóstico de la enfermedad de Behçet y hemos comprobado que en el caso de esta muestra de pacientes se cumple.

En el artículo "The International Criteria for Behçet's Disease (ICBD): a collaborative study of 27 countries on the sensitivity and specificity of the new criteria" (47), se publica que la sensibilidad de los criterios ICBD es de un 97% mientras que en el caso de criterios ISG se trata de un 77,5%. De modo que en nuestro estudio hemos obtenido valores de sensibilidad más bajos en ambos criterios, pero la relación entre ellos sigue siendo la misma: los criterios ICBD tienen mayor sensibilidad (74.79%) que los criterios ISG (55.46%), de modo que el número de pacientes diagnosticados con ICBD es considerablemente mayor que aquellos diagnosticados con ISG.

Tratamiento

Colchicina y corticosteroides orales

Tanto la colchicina como los corticosteroides orales son los fármacos más usados en nuestra muestra de pacientes, y de los dos, el primero se ha prescrito en mayor cantidad de personas coincidiendo con lo encontrado en la literatura (33,50). Se han utilizado por tanto en la mayoría de pacientes independientemente de la clínica que presenten.

No hay ninguna manifestación que destaque por haber sido tratada específicamente por alguno de estos fármacos. Los porcentajes son bastante parecidos entre ellos con un rango que oscila aproximadamente entre 60-85%. Lo que sí cabe destacar es que dado que los corticoides han sido administrados en menor cantidad de personas, los porcentajes son proporcionalmente menores con respecto a los de colchicina.

Inmunosupresores convencionales

La mitad de los pacientes han sido tratados con al menos un inmunosupresor convencional. Se trata de una diferencia considerable respecto a la colchicina y los corticosteroides orales. Tiene sentido dado que los inmunosupresores convencionales no suelen utilizarse por su inmunosupresión como fármacos de primera elección, no solo en la enfermedad de Behçet sino en la práctica clínica general.

La azatioprina es el inmunosupresor más utilizado en nuestra muestra de pacientes, seguido de cerca por el metotrexato. Un uso más moderado se puede atribuir a la ciclosporina. Y por otra parte, tanto el micofenolato de mofetilo como talidomida, apremilast y dapsona se pueden ver en menor número de pacientes.

Las manifestaciones que presentan los pacientes tratados con estos fármacos son principalmente las úlceras orales, úlceras genitales, clínica dermatológica, articular y ocular. Apenas se pueden ver casos con manifestaciones neurológicas, vasculares o gastrointestinales. Lógico por otra parte teniendo en cuenta que las últimas son manifestaciones menos frecuentes.

Podemos además resaltar los siguientes detalles. En el caso de la ciclosporina destaca el porcentaje de pacientes que presentan clínica ocular. No solo por el tanto por ciento, sino porque se trata de un 22% (13) de 59 personas. En cambio, otra sintomatología como la articular, a pesar de presentarse en una mayor parte de la muestra, solo un 6% de estos pacientes han recibido dicho inmunosupresor. También ha sido prescrito en el mismo número de personas con úlceras orales, aunque no es de extrañar porque prácticamente toda la muestra presenta esta manifestación.

Con la azatioprina nos ocurre lo mismo: el porcentaje de pacientes con clínica ocular es considerablemente mayor que con el resto de manifestaciones.

De tal manera que la clínica para la que más se ha utilizado la inmunosupresión es para la ocular.

Por último, apremilast, objeto de este trabajo, se trata de un fármaco relativamente nuevo y que todavía no es muy utilizado puesto que no se ha aprobado en España para su uso en esta enfermedad, y por ende, se necesita autorización para poder ser prescrito.

Es por ello que esperábamos que el número de enfermos con Behçet que tuvieran como tratamiento este fármaco fuera de uno o dos. En este caso, la prevalencia ha sido de 5.04 % de los pacientes, es decir, 6 de 119 pacientes, un poco más de lo esperado.

Esta prevalencia es coherente con lo revisado en la literatura:

1. No está aprobado en España para la enfermedad de Behçet y se necesita autorización.
2. Novedad del fármaco.
3. Poca evidencia científica sobre su efectividad real en pacientes con esta enfermedad.
4. Limitadas indicaciones: en un principio solo se ha probado su eficacia en úlceras orales recurrentes, y es para lo que se está prescribiendo.

En relación a su indicación para úlceras orales, en la tabla 11, podemos ver cómo efectivamente los 6 pacientes con apremilast a su vez tienen úlceras orales.

Terapia biológica

Tan solo un cuarto de los pacientes han recibido fármacos biológicos. No es de extrañar el número limitado de personas con este grupo de fármacos, uno, porque al igual que veíamos con los inmunosupresores convencionales producen inmunosupresión, y dos, porque son relativamente nuevos y por tanto no se usan como primera elección.

En la muestra se han pautado en pacientes con todo tipo de manifestaciones. Porcentualmente con respecto al total de personas con cada manifestación, estos fármacos han sido utilizados en su mayoría en clínica ocular tal y como ocurría con la inmunosupresión convencional, seguido muy de cerca por úlceras orales, manifestaciones neurológicas, articulares y oculares.

Dentro de los fármacos biológicos, el más utilizado es el adalimumab, seguido de infliximab y de manera poco frecuente, etanercept y tocilizumab.

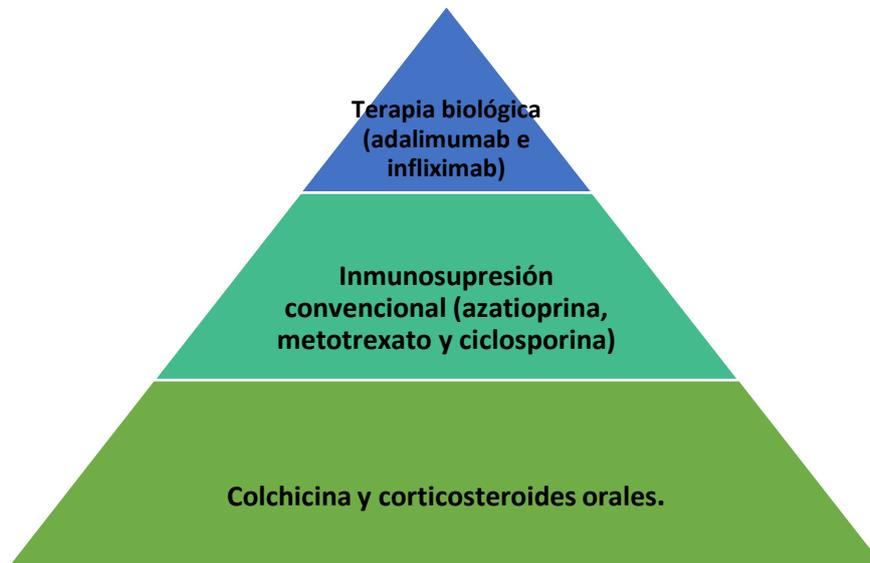
Adalimumab e infliximab se han utilizado mayormente en manifestaciones orales, genitales, dermatológicas, articulares y oculares. Y como ya hemos mencionado, se han administrado mayormente en personas con clínica ocular. Podemos deducir que se han indicado por tanto con esa finalidad. Etanercept y tocilizumab, por su parte, se han utilizado en 3 pacientes, por lo que no podemos extraer ninguna conclusión.

Tratamiento de las manifestaciones clínicas

Revisando el tratamiento de la clínica una a una, encontramos que las manifestaciones mucocutáneas (úlceras y clínica dermatológica) se tratan prácticamente con colchicina y corticosteroides, puesto que el número de personas con estas manifestaciones que han sido tratadas con ambos fármacos es parecido. Después estarían los inmunosupresores convencionales, siendo el más utilizado la azatioprina, y por último, la terapia biológica, especialmente adalimumab e infliximab.

En el resto de manifestaciones se sigue el mismo esquema:

1. Colchicina y corticosteroides orales.
2. Inmunosupresión convencional, fundamentalmente azatioprina, metotrexato y ciclosporina.
3. Terapia biológica, sobre todo adalimumab e infliximab.



El punto número uno no es del todo verdadero (colchicina y corticosteroides). Es cierto que son los datos que hemos obtenido de la muestra pero en la literatura, incluso en las recomendaciones EULAR de 2018 (50), no aparece la colchicina como parte del tratamiento de ninguna de las otras manifestaciones que no sean las mucocutáneas o articulares. Lo más seguro es que los pacientes que tienen por ejemplo clínica ocular, no se trate solo de clínica aislada, sino que se acompañe de manifestaciones mucocutáneas, y de ahí, que se explique la colchicina.

Sin embargo en el caso de la clínica neurológica y ocular podríamos intuir esto que comentamos, dado que en nuestra muestra hay ligeramente un mayor número de pacientes con clínica ocular tratados con corticosteroides que con colchicina, y ocurre lo mismo con la clínica neurológica. De manera que en las recomendaciones de EULAR la colchicina no se menciona como posible tratamiento y por tanto, ambos tipos de manifestaciones se tratan preferentemente con glucocorticoides.

Además, casi tres cuartos de los pacientes con clínica ocular han sido tratados con inmunosupresión convencional y prácticamente la mitad con terapia biológica, siendo el único caso en el que la terapia biológica cobra la misma importancia. Si comparamos el uso que se hace de estos fármacos para esta clínica con otras manifestaciones, podemos ver que los porcentajes son mayores y que por tanto, las manifestaciones oculares suponen una indicación clara de estos tratamientos. Esto sería coherente con lo indicado en la introducción (50): para el manejo de la uveítis anterior y posterior se recomienda el uso de inmunosupresores y en los ataques de uveítis aguda se aconseja el uso de corticoides, inmunosupresores convencionales y fármacos biológicos.

Pacientes con apremilast

El número de pacientes con este fármaco como tratamiento es de seis personas, un número que aunque es mayor al esperado, es insuficiente para extraer conclusiones, en lo que respecta al mismo y su comportamiento, en aquellos pacientes que lo toman. Por esta razón, los datos presentados a continuación son relativos, no se pueden extrapolar a toda la población y únicamente nos van a permitir conocer cómo ha funcionado en esta muestra de pacientes.

De la misma forma que en el resto de la muestra, iremos comentando los mismos aspectos en estos 6 pacientes.

Manifestaciones clínicas

La distribución de la clínica en los 6 pacientes con apremilast es parecida a la que hemos visto en toda la muestra de 119 casos. Es decir, las manifestaciones mucocutáneas son las más frecuentes en estos pacientes, predominando tanto las úlceras orales como las lesiones cutáneas, seguido de las úlceras genitales, y aparte también nos encontramos con la clínica articular. Teniendo en cuenta que el porcentaje de otro tipo de clínica en la totalidad de la muestra era bajo, es entendible que ninguno de los 6 pacientes con apremilast presente dichas manifestaciones.

En cuanto al test de Patergia, entre los no realizados y los negativos, apenas hay 2 pacientes con Patergia positivo. Ocurre lo mismo que en la totalidad de la muestra.

Diagnóstico

Hay un paciente que no reúne los requisitos necesarios para ser diagnosticado según los criterios ISG y/o ICBD. De modo que, de una manera más individualizada vemos aquí reflejada la sensibilidad que comentábamos de estos criterios en la muestra. En la población al igual que en la muestra existen pacientes con enfermedad de Behçet confirmada, y pacientes que a pesar de presentar sintomatología compatible, no pueden ser diagnosticados como tal.

De esta forma, comentábamos en la metodología que los pacientes seleccionados para este estudio incluyen enfermos con probable o definitiva enfermedad de Behçet. Por ende, hay pacientes que puede que no cumplan los criterios diagnósticos establecidos, y sin embargo, son tratados como enfermos de Behçet. ¿Por qué sucede esto?

Es un tema complejo. De acuerdo a guías internacionales los criterios se crean para ayudar a los profesionales en el diagnóstico más preciso de esta patología. Sin embargo, se presenta la siguiente disyuntiva: ¿dejamos sin tratar a pacientes que no cumplen todos los requisitos, pero que sí presentan manifestaciones de la enfermedad, y en los que se han excluidos otras potenciales etiologías?

Desde el punto de vista ético, lo lógico es que los profesionales de la salud traten a todos los pacientes independientemente de si cumplen los criterios.

Además, Los criterios ICBD en concreto, que son lo que tienen mayor sensibilidad no han sido validados y por tanto guiarse únicamente por ellos para diagnosticar y tratar a aquellas personas con sintomatología compatible no es lo más recomendable.

Ya en 2015, en el artículo de Davatchi. F et al “Criteria for diagnosis of Behçet's disease. International Study Group for Behçet's Disease” (48) mencionan la necesidad de estudios de validación para conocer si las conclusiones a las que se ha llegado con los criterios ICBD son verdaderas.

Tratamiento general

Al igual que en la muestra de 119 pacientes, colchicina y corticosteroides orales son los fármacos más utilizados. Seguidos en frecuencia, nos encontramos con el tratamiento biológico y con los inmunosupresores, sobre todo azatioprina y metotrexato, como ya se ha indicado.

Dentro de los biológicos utilizados, destaca primero adalimumab, y después etanercept, no infliximab como decíamos. Aún así, reiterar que el número de pacientes con apremilast es pequeño como para extraer conclusiones. Se trata de meras observaciones.

Apremilast

La duración del tratamiento ha sido larga en dos pacientes, alrededor de dos años. Teniendo en cuenta que es un fármaco que no ha sido aprobado en España y para el que se necesita autorización, dos años es cuanto menos un tiempo significativo.

La dosis máxima coincide en cuatro pacientes. Podríamos sacar como conclusión que la dosis máxima acordada generalmente es de 60 mg/día.

Por otro lado, las úlceras orales son la principal causa por la que se ha prescrito este fármaco, por lo menos en cuatro de los seis pacientes. De manera que tal y como se refleja en otros estudios recientes sobre el apremilast (55-57), la principal indicación para la que se está estudiando y en la que se ha visto mejoría en los pacientes tras el tratamiento, es en las úlceras orales. La futura aprobación del fármaco para la enfermedad de Behçet tendrá como objetivo esta sintomatología.

También destacar que este fármaco se ha utilizado, al menos, en 3 de los 6 pacientes tras el tratamiento fallido con tratamiento convencional. Apremilast por tanto no es utilizado como tratamiento de primera línea ni segunda. Se podría decir que suele prescribirse una vez que las vías anteriores no han resultado exitosas.

Una de las razones de que sea considerado como tratamiento de las úlceras orales una vez probados otros fármacos, es su dudosa eficacia. Lo podemos ver en estos 6 pacientes puesto que solo 2 de ellos experimentan algún tipo de mejoría, una eficacia parcial y otro total. Son justo los 2 pacientes que han recibido el fármaco durante mayor tiempo, como es lógico.

Los efectos secundarios se han dado en 2 pacientes de los 6. En “Management of Common Side Effects of Apremilast” (53), Langley A y Beecker J describen cómo los efectos adversos más frecuentes

son diarrea, náuseas, cefalea y nasofaringitis. En nuestra muestra hemos encontrado que precisamente los problemas digestivos han sido los principales efectos secundarios.

Estos dos pacientes además han sido tratados durante menos tiempo que los otros cuatro. Es decir, aunque la sintomatología que se describe normalmente en publicaciones es de diarrea y náuseas, que son efectos secundarios leves, suponen sin embargo gran incomodidad para los pacientes. Esto resulta en que apremilast sea menos tolerado que otros fármacos con otro tipo de efectos adversos.

Por tanto, apremilast se encuentra en entredicho como fármaco verdaderamente útil de esta enfermedad, ya no solo por su dudosa eficacia sino también por su cuestionable tolerabilidad.

CONCLUSIONES

1. La prevalencia de la enfermedad de Behçet en una población bien definida del norte de España es baja en comparación a países pertenecientes a la ruta de la Seda, pero mayor a los obtenidos en Europa Central o del Norte.
Estas diferencias pueden ser el reflejo de variaciones geográficas, artefactos metodológicos, así como el fácil acceso al sistema público de salud y su eficiencia.
2. La distribución de las manifestaciones clínicas en la muestra utilizada para este trabajo es similar a lo publicado en la literatura, siendo lo más frecuente las úlceras orales.
3. Los criterios ICBD han demostrado una sensibilidad más alta que los ISG. La aplicación de los nuevos criterios puede suponer un diagnóstico más temprano y correcto de la enfermedad de Behçet.
4. El tratamiento por vía oral con colchicina y glucocorticoides orales se ha precisado en la mayoría de pacientes.
5. Los inmunosupresores convencionales se han administrado en la mitad de los pacientes, y la terapia biológica en un cuarto. La clínica para la que más se han indicado este tipo de terapias es la ocular.
6. El comportamiento de los pacientes con apremilast es similar al resto de la muestra, tanto en características epidemiológicas como manifestaciones clínicas y tratamiento administrado. No hay características intrínsecas que les diferencie.
7. Apremilast se ha indicado principalmente en pacientes con úlceras orales refractarias a otro tipo de tratamientos. No se trata de un fármaco de primera línea y no es el primer inmunosupresor al que se recurre. Por ello, solo un 5.04% de los pacientes de la muestra han recibido este tratamiento.
8. La dosis de apremilast más utilizada por los expertos ha sido de 60 mg/día.
9. La eficacia de apremilast es dudosa. En la muestra solo dos pacientes han presentado algún tipo de mejoría, aunque es destacable que el tiempo de tratamiento con el fármaco se alarga hasta los dos años.
10. La tolerabilidad de apremilast es inferior en comparación con otros fármacos utilizados para esta enfermedad, dado que produce efectos secundarios digestivos que suponen gran incomodidad para los pacientes.

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer a mi tutor, Ricardo Blanco Alonso, por las directrices dadas para hacer posible la realización de este trabajo, y por la disponibilidad mostrada incluso en tiempos difíciles como los vividos estos meses a consecuencia de la pandemia del COVID-19.

También me gustaría dar las gracias a los Servicios de Reumatología y Oftalmología del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Hospital de Laredo y Hospital de Sierrallana por su colaboración. Sin ellos este trabajo no habría sido posible.

BIBLIOGRAFÍA

1. Leonardo NM, McNeil J. Behcet's Disease: Is There Geographical Variation? A Review Far from the Silk Road. *Int J Rheumatol*. 2015; 2015: 945262.
2. Dalvi SR1, Yildirim R, Yazici Y. Behcet's Syndrome. *Drugs*. 2012; 72 (17): 2223-2241
3. Zouboulis CC, Keitel W. A historical review of early descriptions of Adamantiades-Behçet's disease. *J Invest Dermatol*. 2002; 119(1): 201-5.
4. Yazici Y, Yurdakul S, Yazici H. Behçet's Syndrome. *Curr Rheumatol Rep*. 2010; 12(6): 429–435.
5. Greco A, De Virgilio A, Ralli M, Ciofalo A, Mancini P, Attanasio G et al. Behçet's disease: New insights into pathophysiology, clinical features and treatment options. *Autoimmun Rev*. 2018; 17(6): 567-575
6. Peñafiel Burkhardt R, Callejas Rubio J-L, Jiménez Alonso J-F, Ortego Centeno N. Behçet's disease in Spain. *Medicina Clínica*. 2007; 128(18), 717.
7. Altenburg A, Papoutsis N, Orawa H, Martus P, Krause L, Zouboulis CC. Epidemiology and clinical manifestations of Adamantiades-Behçet disease in Germany -- current pathogenetic concepts and therapeutic possibilities. *Journal Der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft=JDDG*. 2006; 4(1), 49–64; quiz 65–66.
8. Zouboulis CC, Kötter I, Djawari D, Kirch W, Kohl PK et al. Epidemiological Features of Adamantiades-Behçet's Disease in Germany and in Europe. *Yonsei Medical Journal*. 1997; 38(6), 411–422.
9. Mohammad, A, Mandl T, Sturfelt G, Segelmark M. Incidence, prevalence and clinical characteristics of Behçet's disease in southern Sweden. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2013; 52(2), 304–310.
10. Mahr A, Belarbi L, Wechsler B, Jeanneret D, Dhote R, Fain O et al. Population-based prevalence study of Behçet's disease: Differences by ethnic origin and low variation by age at immigration. *Arthritis and Rheumatism*. 2008; 58(12), 3951–3959.
11. Ambresin A, Tran VT, Spertini F, Herbort CP. Behçet's disease in Western Switzerland: Epidemiology and analysis of ocular involvement. *Ocular Immunology and Inflammation*. 2002; 10(1), 53–63.
12. Salvarani C, Pipitone N, Catanoso MG, Cimino L, Tumiatì B, Macchioni P et al. Epidemiology and clinical course of Behçet's disease in the Reggio Emilia area of northern Italy: A seventeen-year population-based study. *Arthritis Care and Research*. 2007; 57(1), 171–178.
13. Kanecki K, Nitsch-Osuch A, Goryński P, Tarka P, Kutera A, Tyszko P. Behçet disease: A rare systemic vasculitis in Poland. *Polish Archives of Internal Medicine*. 2017; 127(10), 652–656.
14. Chamberlain MA. Behçet's syndrome in 32 patients in Yorkshire. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1977; 36(6), 491–499.
15. Jankowski J, Crombie I, Jankowski R. Behçet's syndrome in Scotland. *Postgraduate Medical Journal*. 1992; 68(801), 566–570.
16. Deligny C, Antonio L, Garnery B, Merle H, Numéric P, Signate A et al. Épidémiologie et description à base de population de la maladie de Behçet en Martinique. *La Revue de Médecine Interne*. 2012; 33, S90.
17. Calamia KT, Wilson FC, Icen M, Crowson CS, Gabriel SE, Kremers HM. Epidemiology and clinical characteristics of Behçet's disease in the US: a population-based study. *Arthritis and Rheumatism*. 2009; 61(5), 600–604.

18. Tunes RS, Anjos TC, Martins GB, Barreto ER, Santiago MB. Prevalence of Behcet's syndrome in patients with recurrent aphthous ulcerations in Brazil. *Rheumatol Int.* 2009; 29(8):875-8.
19. Fernández-Ávila DG, Rincón-Riaño DN, Bernal-Macías S, Dávila JMG, Rosselli D. Prevalence and demographic characteristics of Behcet disease in Colombia: data from the national health registry 2012-2016. *Rheumatol Int.* 2020; 40(1):17-20.
20. Azizlerli G, Köse AA, Sarica R, Gül A, Tutkun IT, Kulaç M et al. Prevalence of Behçet's disease in Istanbul, Turkey. *International Journal of Dermatology.* 2003; 42(10), 803–806.
21. Tüzün Y, Yurdakul S, Mat MC, Özyazgan Y, Hamuryudan V, Tüzün B et al. Epidemiology of Behcet's syndrome in Turkey. *International Journal of Dermatology.* 1996; Vol. 35, pp. 618–620.
22. Baş Y, Seçkin HY, Kalkan G, Takcı Z, Önder Y, Çıtıl R et al. Investigation of Behçet's Disease and Recurrent Aphthous Stomatitis Frequency: The Highest Prevalence in Turkey. *Balkan Medical Journal.* 2016; 33(4), 390–395.
23. Davatchi F, Shahram F, Chams-Davatchi C, Shams H, Abdollahi BS, Nadji A et al. Behcet's disease in Iran: Analysis of 7641 cases. *Modern Rheumatology.* 2019; 29(6), 1023–1030.
24. Krause I, Yankevich A, Fraser A, Rosner I, Mader R, Zisman D et al. Prevalence and clinical aspects of Behcet's disease in the north of Israel. *Clinical Rheumatology.* 2007; 26(4), 555–560.
25. Al-Rawi ZS, Neda AH. Prevalence of Behçet's disease among Iraqis. *Advances in Experimental Medicine and Biology.* 2003; 528, 37–41.
26. Nakae K, Masaki F, Hashimoto T, Inaba G, Mochizuki M, Sakane T. Recent epidemiological features of Behçet's disease in Japan. In: Wechsler B, Godeau P, editors. *Behçet's disease.* Amsterdam: Excerpta Medica; 1993.
27. Lee YB, Lee SY, Choi JY, Lee JH, Chae HS, Kim JW et al. Incidence, prevalence, and mortality of Adamantiades-Behçet's disease in Korea: a nationwide, population-based study (2006-2015). *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018; 32(6):999-1003.
28. Gheita TA, El-Latif EA, El-Gazzar II, Samy N, Hammam N, Abdel Noor RA et al. Behçet's disease in Egypt: a multicenter nationwide study on 1526 adult patients and review of the literature. *Clin Rheumatol.* 2019; 38(9):2565-2575.
29. B'chir Hamzaoui S, Harmel A, Bouslama K et al. Behcet's disease in Tunisia. Clinical study of 519 cases. *Rev Med Interne.* 2006; 27:742–750.
30. Benamour S, Naji T, Alaoui F-Z, el Kabli H, el Aidouni S. Neurological involvement in Behcet's disease. 154 cases from a cohort of 925 patients and review of the literature. *Rev Neurol (Paris).* 2006; 162:1084–1090
31. Yazici H, Tüzün Y, Pazarli H, Yurdakul S, Ozyazgan Y, Ozdoğan H et al. Influence of age of onset and patient's sex on the prevalence and severity of manifestations of Behçet's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 1984; 43(6):783-9.
32. Akkoç N. Update on the epidemiology, risk factors and disease outcomes of Behçet's disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2018; 32(2):261-270
33. Alpsoy E. Behçet's disease: A comprehensive review with a focus on epidemiology, etiology and clinical features, and management of mucocutaneous lesions. *J Dermatol.* 2016; 43(6):620-32
34. Leccese P, Alpsoy E. Behçet's Disease: An Overview of Etiopathogenesis. *Front Immunol.* 2019; 10:1067
35. Yazici H, Seyahi E, Hatemi G, Yazici Y. Behçet syndrome: a contemporary view. *Nat Rev Rheumatol.* 2018; 14(2):119.

36. Akdeniz N, Elmas ÖF, Karadağ AS. Behçet syndrome: A great imitator. *Clin Dermatol.* 2019; 37(3):227-239.
37. Esatoglu SN, Kutlubay Z, Ucar D, Hatemi I, Uygunoglu U, Siva A et al. Behçet's syndrome: providing integrated care. *J Multidiscip Healthc.* 2017; 10:309-319
38. Ksaa I, Abroug N, Kechida M, Zina S, Jelliti B, Khochtali S et al. Eye and Behçet's disease. *J Fr Ophtalmol.* 2019; 42(4):e133-e146.
39. Davatchi F, Chams-Davatchi C, Shams H, Shahram F, Nadji A, Akhlaghi M et al. Behcet's Disease: Epidemiology, Clinical Manifestations, and Diagnosis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2017; 13(1):57-65.
40. Uygunoğlu U, Siva A. Behçet's Syndrome and Nervous System Involvement. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2018; 18(7):35
41. Caruso P, Moretti R. Focus on neuro-Behçet's disease: A review. *Neurol India.* 2018; 66(6):1619-1628
42. Kalra S, Silman A, Akman-Demir G, Bohlega S, Borhani-Haghighi A, Constantinescu CS et al. Diagnosis and management of Neuro-Behçet's disease: international consensus recommendations. *J Neurol.* 2014; 261(9):1662-76.
43. Saadoun D, Wechsler B. Behçet's disease. *Orphanet J Rare Dis.* 2012;7:20
44. Seyahi E. Behçet's disease: How to diagnose and treat vascular involvement. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2016; 30(2):279-295
45. Bicer A. Musculoskeletal Findings in Behcet's Disease. *Patholog Res Int.* 2012; 2012:653806
46. Hatemi I, Hatemi G, Çelik AF. Gastrointestinal Involvement in Behçet Disease. *Rheum Dis Clin North Am.* 2018; 44(1):45-64
47. Davatchi F, Assaad-Khalil S, Calamia KT, Crook JE, Sadeghi-Abdollahi B, Schirmer M et al. The International Criteria for Behçet's Disease (ICBD): a collaborative study of 27 countries on the sensitivity and specificity of the new criteria. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014; 28(3):338-47
48. Davatchi F, Sadeghi Abdollahi B, Chams-Davatchi C, Shahram F, Shams H, Nadji A et al. The saga of diagnostic/classification criteria in Behcet's disease. *Int J Rheum Dis.* 2015; 18(6):594-605
49. Wechsler B, Davatchi F, Mizushima Y, Hamza M, Dilsen N, Kansu E et al. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. International Study Group for Behçet's Disease. *Lancet.* 1990; 335(8697):1078-80.
50. Hatemi G, Christensen R, Bang D, Bodaghi B, Celik AF, Fortune F. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of Behçet's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2018; 77(6):808-818
51. Alibaz-Oner F, Sawalha AH, Direskeneli H. Management of Behçet's disease. *Curr Opin Rheumatol.* 2018; 30(3):238-242
52. Poole RM, Ballantyne AD. Apremilast: first global approval. *Drugs.* 2014; 74(7):825-37
53. Langley A, Beecker J. Management of Common Side Effects of Apremilast. *J Cutan Med Surg.* 2018; 22(4):415-421.
54. Li H, Zuo J, Tang W. Phosphodiesterase-4 Inhibitors for the Treatment of Inflammatory Diseases. *Front Pharmacol.* 2018; 9:1048
55. Hatemi G, Melikoglu M, Tunc R, Korkmaz C, Turgut Ozturk B, Mat C et al. Apremilast for Behçet's syndrome--a phase 2, placebo-controlled study. *N Engl J Med.* 2015; 372(16):1510-8.

56. De Luca G, Cariddi A, Campochiaro C, Vanni D, Boffini N, Tomelleri A et al. Efficacy and safety of apremilast for Behçet's syndrome: a real-life single-centre Italian experience. *Rheumatology (Oxford)*. 2020; 59(1):171-175.
57. Hatemi G, Mahr A, Ishigatsubo Y, Song YW, Takeno M, Kim D et al. Trial of Apremilast for Oral Ulcers in Behçet's Syndrome. *N Engl J Med*. 2019; 381(20):1918-1928.
58. Takeno M. Positioning of apremilast in treatment of Behçet's disease. *Mod Rheumatol*. 2019: 1-6.

ANEXO

A continuación se adjuntan los Abstracts de los estudios previos a la realización de este trabajo de fin de grado:

ABSTRACT 1

EPIDEMIOLOGÍA Y FENOTIPO CLÍNICO DE LA ENFERMEDAD DE BEHÇET EN UNA POBLACIÓN BIEN DEFINIDA DEL NORTE DE ESPAÑA

Alba Herrero Morant*¹, Guillermo Suárez Amorín², Lara Sanchez Bilbao¹, Carmen Álvarez Reguera¹, David Martínez-López¹, José Luis Martín-Varillas¹, Patricia Setien Preciados¹, M.Cristina Mata Arnaiz³, Rosalía Demetrio-Pablo², Miguel Ángel Gordo Vega², Miguel Á. González-Gay¹, Ricardo Blanco¹

¹Reumatología y ²Oftalmología, H. Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, ³Reumatología, H. de Laredo.

INTRODUCCIÓN

Se han observado variaciones epidemiológicas considerables en la prevalencia de la Enfermedad de Behçet (EB). Estas disparidades pueden ser debidas a diferencias geográficas, artefactos metodológicos, cambios en el tiempo o fluctuaciones aleatorias. Los estudios epidemiológicos publicados en España sobre la EB son escasos.

OBJECTIVOS

Estudiar los dominios epidemiológicos y clínicos de la EB en una población bien definida del norte de España, así como, comparar los resultados en otras regiones.

MÉTODOS

Incluimos 111 pacientes consecutivos diagnosticados de EB definitiva o posible por reumatólogos expertos entre 1980 y 2019. Asimismo, dos criterios de clasificación fueron aplicados: a) Grupo de Estudio Internacional de EB (ISG) (*Lancet*. 1990; 335:1078-80) y b) los Criterios Internacionales para Enfermedad de Behçet (ICBD) (*J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014; 28:338-47). Adicionalmente, se realizó una revisión bibliográfica en Medline.

RESULTADOS

La prevalencia fue superior a la de la mayoría de las poblaciones europeas sin importar el tipo de clasificación utilizada. La incidencia fue baja (opinión de expertos: 0.021, ICBD: 0.016, ISG: 0.012). La edad media al diagnóstico (36.8 ± 13.2) y la distribución por sexos (55.9% mujeres) fue similar a otros países. El test de Patergia fue realizado en 9% de los pacientes obteniendo unos resultados bajos (22.5%). La frecuencia de los dominios clínicos coincidió con el de otras regiones, a excepción de las afectaciones vasculares y gastrointestinales que fueron menores en la muestra. **(TABLA)**

CONCLUSIÓN

La prevalencia de la EB en el norte de España es mayor que en la mayoría de las regiones de Europa. Estas diferencias probablemente son el reflejo de una combinación de variaciones geográficas, artefactos metodológicos, así como, el fácil acceso al sistema público de salud y su eficiencia. En contraste, los fenotipos clínicos son similares a los de otras regiones.

TABLA 1

	Criterios diagnósticos y periodo de estudio	n casos / tamaño de la población	Edad media al inicio y sexo (% mujeres)	Prevalencia (sobre 100000) / incidencia	Úlceras Orales / genitales (%)	Lesiones de piel / test de Patergia (%)	Afectación ocular (%)	Afectación articular (%)	Neurobehçet / Afectación Vascular / Gastrointestinal (%)
Herrero, A. et al. Sur de Europa (Cantabria, España)	Opinión de expertos, ISG, ICBD / 1980-2019	111 (opinión de expertos) / 86 (ICBD) / 65 (ISG) / 581078	36.8 ±13.2 / 55.9	19.1 (opinión de expertos), 14.8 (ICBD), 11.2 (ISG) / 0.021 (opinión de expertos), 0.016 (ICBD), 0.012 (ISG)	99 / 53.1	68.4 / 25.2	35.1	68.5	18 / 10 / 4.5
Calamia, K. T. et al. Norteamérica (Minnesota, EE. UU.)	ISG / 1960-2005	13 / NI	31 / 30	5.2 / 0.38	100 / 62	85 / NI	62	46	23 / 23 / NI

Altenburg, A. et al. Norte de Europa (Berlin, Alemania)	ISG y árbol de decisión ABD / 1961-2005	590 / 3391344	26 / 58	4.9 / 1 (estimado)	98.5 / 63.7	62.5 / 33.7	58.1	53	10.9 / 22.7 / 11.6
Mohammad, A. et al. Norte de Europa (Condado Skane, Suecia)	ISG / 1997-2010	40 / 809317	30.5 / 33	4.9 / 0.2	100 / 80	88 / NI	53	40	0 / 20 / NI
Mahr, A. et al. Sur de Europa (Condado Seine-Saint-Denis, Francia)	ISG / 2003	79 / 1094412	27.6 / 43	7.1 / NI	100 / 80	90 / 20	51	59	10 / NI / 10
Salvarani, C. et al. Sur de Europa (Reggio Emilia, Italia)	ISG, 1988-2005	18 / 486961	33 / 50	3.7 / 0.24	100 / 78	100 / NI	56	50	11 / 6 / NI
Azizlerli, G. et al. Oriente Medio (Estambul, Turquía)	ISG / estudio de prevalencia	101 / 23986	NI / 48.5	42 / NI	100 / 70.2	No hay información completa / 69.3	27.7	No hay información completa	NI / No hay información completa / NI
Davatchi, F. et al. Oriente medio	Opinión de expertos /	7641 / NI	25.6 / 44.2	80 / NI	97.5 / 64.4	62.2 / 50.4	55.6	38.1	3.9 / 8.9 / 6.8

(Irán, toda la nación)	1975-2018								
Krause, I. et al. Oriente medio (Galilee, Israel)	ISG / 15 años (no se especifican los años)	112 / 737000	30.6 / 47	15.2 / NI	NR / 68	41 / 44.4	58	70	11.6 / No hay información completa / NI
Nishiya ma, M. et al. Asia (Japon, toda la nación)	1987 JCBD / 1991	3316 / NI	35.7 / 50.6	NI / NI	98.2 / 73.2	87.1 / 43.8	69.1	56.9	11 / 8.9 / 15.5

JCBD: Criterios de Diagnóstico Japoneses de Enfermedad de Behçet; n: número de casos; NI: No Informado

ABSTRACT 2

ENFERMEDAD DE BEHÇET: COMPARACIÓN DE DOS CRITERIOS DIAGNÓSTICOS EN UNA POBLACIÓN BIEN DEFINIDA. ESTUDIO DE 111 PACIENTES.

Carmen Álvarez-Reguera¹, Alba Herrero-Morant¹, L. Sanchez-Bilbao¹, D. Martínez-López¹, José Luis Martín-Varillas¹, G. Suarez-Amorin², P. Setien-Preciados¹, M. Cristina Mata-Arnaiz³, M. González-Gay¹, R. Blanco¹.

¹ Reumatología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, ² Oftalmología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, ³Reumatología, Hospital de Laredo.

INTRODUCCIÓN

La Enfermedad de Behçet (EB) es una vasculitis sistémica crónica y recurrente sin test diagnóstico patognomónico. La clasificación diagnóstica más utilizada es la del Grupo de Estudio Internacional de EB (ISG) (1). Estos criterios han demostrado reiteradamente ser poco sensibles. Por ello, en 2014 se publicaron los Criterios Internacionales para Enfermedad de Behçet (ICBD) (2).

OBJETIVO

Comparar los criterios ISG e ICBD en el diagnóstico de EB.

MÉTODOS

En el estudio se incluyeron 111 pacientes diagnosticados por reumatólogos expertos de EB posible o definitiva. Todos ellos, procedentes de una población bien definida del norte de España y

diagnosticados entre 1980 y 2019. Los criterios ISG e ICBD para EB fueron aplicados en todos los pacientes y comparados entre ellos.

RESULTADOS

Se estudiaron 111 pacientes (62 mujeres/49 hombres) con edad media de 36.8±13.2 años. La EB se diagnosticó en 65 (58.5%) de ellos según los criterios ISG y en 86 (77.5%) según los ICBD. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p < 0.001$). La concordancia entre ambos criterios diagnósticos fue discreta (Kappa 0.3; $p < 0.001$). La sensibilidad de los criterios ICBD e ISG fue 58.6% y 80.2% respectivamente. **(TABLA)**

CONCLUSIÓN

Los criterios ICBD han demostrado una sensibilidad más alta que los ISG. Por ello, la aplicación de los nuevos criterios puede suponer un diagnóstico más temprano y correcto de la EB.

REFERENCIAS

- (1) Criteria for diagnosis of Behçet's disease, International Study Group for Behçet's Disease, The Lancet, Volume 335, Issue 8697, 1078 – 1080
- (2) The International Criteria for Behçet's Disease (ICBD): a collaborative study of 27 countries on the sensitivity and specificity of the new criteria, J Eur Acad Dermatol Venereol. 2014; 28:338-47

TABLA 1

	Diagnóstico de expertos (N=111)	Criterios ISG (N=65)	Criterios ICBD (N=86)
Edad, media (DE)	36.8 (13.2)	36 (12.8)	36.7 (13)
Sexo, hombres/mujeres, N (%)	49/62 (44.1/55.8)	29/36 (44.6/55.4)	38/48 (44.2/55.8)
Aftas orales			
- Recurrentes (3 brotes/año)	110 (99) 91 (87.2)	65 (100) 61 (93.8)	85 (100) 74 (86)
Aftas genitales	59 (53.1)	42 (64.6)	56 (65.1)
Lesiones cutáneas			
- Pseudofoliculitis/ Eritema nodoso	76 (68.4) 51 (67.1) / 27 (35.5)	56 (86.15) 38 (58.5) / 21 (32.3)	71 (70.9) 42 (68.8) / 22 (36.1)
Lesiones oculares			
- Anterior/ Posterior/ Panuveitis	39 (35.1) 17 (43.6); 12 (30.8) / 0 4 (10.3)	32 (49.2) 16 (50) / 8 (25) / 7 (21.9) 1 (3.1)	39 (45.3) 17 (45.6); 0; 12 (30.8) 4 (10.6)

- Vasculitis retiniana			
Manifestaciones articulares	76 (68.5)	43 (66.1)	58 (67.4)
- Artralgias/ Artritis	69 (92.8) / 45 (60)	39 (90.7) / 24 (55.8)	52 (89.6) / 33 (56.9)
Manifestaciones neurológicas	20 (18)	11 (16.9)	16 (18.6)
- Periféricas / Centrales	11 (55) / 14 (70)	7 (63.6) / 7 (63.6)	12 (75) / 10 (62.5)
Manifestaciones vasculares	11 (9.9)	7 (10.8)	10 (11.6)
- Trombosis venosa/arterial/ Flebitis	0/ 5 (45.4)/ 1 (9.1)	0/ 4 (57.1)/ 1 (14.3)	1 (12.5)/ 5 (62.5)/0
Manifestaciones gastrointestinales	4(4.5)	4 (6.1)	4 (4.6)
Test de Patergia Positivo (realizado; %)	6 (28; 21.4)	4 (19; 21)	4 (25, 16)
HLA B51 positivo (realizado; %)	38 (86; 44.2)	19 (47; 40.4)	28 (63; 44.4)

ABSTRACT 3

TRATAMIENTO SISTÉMICO EN ENFERMEDAD DE BEHÇET DE ACUERDO CON LOS FENOTIPOS CLÍNICOS. ESTUDIO DE 111 PACIENTES.

Carmen Álvarez-Reguera¹, David Martínez-López¹, Lara Sanchez-Bilbao¹, Alba Herrero-Morant¹, J.L. Martín-Varillas¹, G. Suarez-Amorin², P. Setien-Preciados¹, M. Cristina Mata-Arnaiz³, M. González-Gay¹, Ricardo Blanco¹.

¹ Reumatología y ²Oftalmología, H. U. Marqués de Valdecilla, Santander; ³Reumatología, Hospital de Laredo.

INTRODUCCIÓN: La Enfermedad de Behçet (EB) es una vasculitis multisistémica. Se pueden distinguir diferentes fenotipos clínicos de EB. Los corticoides sistémicos son los fármacos más utilizados en EB.

Otros fármacos empleados son los inmunosupresores convencionales (IS) y la terapia biológica.

OBJETIVO: Evaluar el tratamiento sistémico de la EB de acuerdo con las manifestaciones clínicas.

MÉTODO: Estudio de 111 pacientes diagnosticados de EB por reumatólogos expertos entre 1980 y 2019 en una población bien definida del norte de España. La mayoría de ellos cumplieron los Criterios Internacionales de EB (ICBD) (1).

RESULTADO: Se estudiaron 111 pacientes (62 mujeres/49 hombres), con edad media de 36.8 ± 13.2 años al diagnóstico. Después de un seguimiento medio de 81.4 ± 85 meses, todos los pacientes necesitaron tratamiento sistémico (**Tabla 1-2**). El tratamiento biológico (n=28) lo indicó la afectación ocular (n=13; 46.4%); las úlceras orales persistentes, severas y refractarias (n=10, 35.7%), la clínica neurológica (n=2; 7.1%), mucloesquelética (n=2; 7.1%) y la afectación dermatológica (1; 3.6%). Adalimumab e Infliximab fueron los fármacos biológicos más empleados

CONCLUSIÓN: La mayoría de los pacientes con EB necesitaron tratamiento oral con glucocorticoides y colchicina. Casi la mitad precisaron IS convencionales y un tercio terapia biológica, especialmente aquellos con afectación ocular. La mayoría de los pacientes presentaron mejoría clínica.

REFERENCIAS:

- (1) The International Criteria for Behçet's Disease (ICBD): a collaborative study of 27 countries on the sensitivity and specificity of the new criteria, J Eur Acad Dermatol Venereol. 2014; 28:338-47

TABLA 1

CLÍNICA	Casos N (%)	COLC H	COS	Dosis total IS	AZA	MTX	CYA	MMF	TLD	APR	DAP
Úlceras orales	110 (99.1)	85 (77.9)	81 (73.6)	51 (46.4)	30 (27.3)	25(22.7)	14 (12.7)	2 (1.8)	6 (5.5)	6 (5.5)	3 (2.7)
Úlceras genitales	69 (62.2)	56 (81.2)	51 (74)	32 (46.4)	17 (24.6)	16 (23.2)	10 (14.5)	1 (1.5)	5 (7.2)	2 (3.4)	3 (4.3)
Dermatológica	76 (68.5)	58 (76.3)	61 (80.3)	52 (68.4)	32 (42.1)	22 (29)	9 (11.8)	0	5 (6.6)	6 (7.9)	3 (4)
Ocular	39 (35.1)	27 (69.2)	36 (92.3)	19 (48.7)	17 (43.6)	12 (30.8)	11 (28.2)	2 (5.1)	4 (10.3)	2 (5.1)	2 (5.1)
Neurológica	20 (18)	12 (60)	15 (75)	15 (75)	3 (15)	4 (20)	3 (15)	1 (5)	0	0	1 (5)
Vascular	11(10)	8 (72.7)	9 (81.8)	5 (45.5)	3 (27.3)	3 (27.3)	1 (9.1)	0	0	0	0

Gastrointestinal	4 (3.6)	2 (50)	1 (25)	1 (25)	1 (25)	0	0	0	0	0	0
TOTAL	111	85 (76.6)	85 (76.6)	51 (46)	30 (27)	25 (22.5)	14 (12.6)	2 (1.8)	6 (5.4)	6 (5.4)	3 (2.7)

TABLA 2

CLINICA	TB	ADA	IFX	ETN	TCZ	No mejoría	Mejoría parcial	Respuesta completa
Ulceras orales	28 (35.5)	22 (20)	12 (11)	3 (2.7)	2 (1.8)	22 (20)	22 (20)	66 (60)
Ulceras genitales	17 (24.7)	13 (18.8)	8 (11.6)	2 (2.9)	1 (1.4)	16 (23.2)	12 (17.4)	41 (59.4)
Dermatológica	21 (27.6)	18 (23.7)	8 (10.5)	3 (4)	2 (2.6)	8 (10.5)	19 (25)	49 (64.5)
Ocular	19 (50)	16 (42.1)	9 (23.7)	1 (2.6)	2 (5.3)	0	8(21)	30 (79)
Neurológica	7 (35)	2 (10)	4 (20)	1 (5)	0	3 (15)	5 (25)	12 (60)
Vascular	4 (36.4)	3 (27.3)	2 (18.2)	1 (9.1)	1 (9.1)	2 (18.2)	4(36.4)	5 (45.5)
Gastrointestinal	0	0	0	0	0	1 (25)	1 (25)	2 (50)
TOTAL	28 (25.2)	22 (19.8)	12 (10.8)	3 (2.7)	2 (1.8)	22 (19.8)	22 (19.8)	67 (60.4)

Abreviaturas: COLCH: Colchicina; COS:Corticosteroides Orales; IS: Inmunosupresores; AZA: Azatioprina; MTX: Metotrexate; CYA: Ciclosporina A; MMF: Micofenolato de Mofetilo; TLD: Talidomida; APR: Apremilast; DAP: Dapsona; TB: Terapia Biológica; ADA: Adalimumab; IFX: Infliximab; ETN: Etanercept; TCZ: Tocilizumab

