

Recomendaciones SER sobre tratamiento del síndrome de Behçet refractario



Sociedad Española de
Reumatología
RECOMENDACIONES
TRATAMIENTO DEL SÍNDROME DE BEHÇET

Autoría

Grupo elaborador de las recomendaciones:

Clara Moriano Morales. Servicio de Reumatología, Complejo Asistencial Universitario de León. León.

Jenaro Graña Gil. Jefe de Sección Continuidad Asistencial y Procesos, Servicio de Reumatología. Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (CHUAC). A Coruña.

Noé Brito García. Unidad de Investigación, Sociedad Española de Reumatología. Madrid.

José Luis Martín Varillas. Servicio de Reumatología, Hospital de Laredo. Cantabria. Grupo de Inmunopatología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla-IDIVAL. Santander.

Vanesa Calvo del Río. Servicio de Reumatología, Grupo de Inmunopatología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla-IDIVAL. Santander.

Patricia Moya Alvarado. Servicio de Reumatología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

Francisco Javier Narváez García. Servicio de Reumatología. Hospital Universitario de Bellvitge. Barcelona.

Gerard Espinosa. Servicio de Enfermedades Autoinmunes, Hospital Clínic. Barcelona.

Petra Díaz del campo Fontecha. Unidad de Investigación, Sociedad Española de Reumatología. Madrid.

Mercedes Guerra Rodríguez. Unidad de Investigación, Sociedad Española de Reumatología. Madrid.

José Mateo Arranz. Unidad de Hemostasia y Trombosis. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

Manuela López Gómez. Asociación Española de la Enfermedad de Béhçet.

Grupo de revisores de la evidencia:

Félix Manuel Francisco Hernández. Servicio de Reumatología. Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín. Las Palmas de Gran Canaria.

M^a del Mar Trujillo. Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias. Santa Cruz de Tenerife.

Raquel Dos Santos Sobrín. Servicio de Reumatología, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. Santiago de Compostela.

Juan Ignacio Martín Sánchez. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud, Centro de Investigación Biomédica de Aragón (CIBA.) Zaragoza.

Jesús Maese Manzano. Sociedad Española de Reumatología. Madrid.

Julio Suárez Cuba. Servicio de Reumatología. Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Madrid.

Noé Brito García. Sociedad Española de Reumatología. Madrid.

Resumen

Objetivo: Elaborar recomendaciones multidisciplinares, basadas en la evidencia disponible y el consenso de expertos, para el manejo terapéutico de los pacientes con síndrome de Behçet (SB) refractario (difícil de tratar, resistente grave, recidivante grave) al tratamiento convencional.

Métodos: Un panel de expertos identificó preguntas clínicas de investigación relevantes para el objetivo del documento. Estas preguntas fueron reformuladas en formato PICO (paciente, intervención, comparación, *outcome* o desenlace). A continuación, se realizaron revisiones sistemáticas, la evaluación de la calidad de la evidencia se realizó siguiendo la metodología del grupo internacional de trabajo *Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation* (GRADE). Tras esto, el panel multidisciplinar formuló las recomendaciones.

Resultados: Se seleccionaron 4 preguntas PICO relativas a la eficacia y seguridad de los tratamientos farmacológicos sistémicos en los pacientes con SB con manifestaciones clínicas refractarias a terapia convencional, relacionadas con los fenotipos mucocutáneo y/o articular, vascular, neurológico-parenquimatoso y gastrointestinal. Se formularon un total de 7 recomendaciones estructuradas por pregunta, en base a la evidencia encontrada y el consenso de expertos.

Conclusiones: El tratamiento de las manifestaciones clínicas más graves del SB carece de evidencia científica sólida y no existen documentos de recomendaciones específicas para los pacientes con enfermedad refractaria a la terapia convencional. Con el fin de aportar una respuesta a esta necesidad, se presenta el primer documento de recomendaciones de la Sociedad Española de Reumatología específicas para el abordaje terapéutico de estos pacientes, que servirá de ayuda en la toma de decisiones clínica y la reducción de la variabilidad en la atención.

Palabras Clave: Behçet's Disease, Behçet's Syndrome, Phenotypes, Refractory, Difficult-to-treat, Aphthous ulcers, Vasculo-Behçet's, Thrombosis, Aneurysm, Neuro-Behçet's, Parenchymal neuro-Behçet's, Entero-Behçet's, Gastrointestinal Behçet's.

Abstract

Objective: To develop multidisciplinary recommendations based on available evidence and expert consensus for the therapeutic management of patients with refractory Behçet's syndrome (BS) (difficult to treat, severe resistant, severe relapse) to conventional treatment.

Methods: A group of experts identified clinical research questions relevant to the objective of the document. These questions were reformulated in PICO format (patient, intervention, comparison and outcome). Systematic reviews of the evidence were conducted, the quality of the evidence was evaluated following the methodology of the international working group *Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation* (GRADE). After that, the multidisciplinary panel formulated the specific recommendations.

Results: 4 PICO questions were selected regarding the efficacy and safety of systemic pharmacological treatments in patients with BS with clinical manifestations refractory to conventional therapy related to mucocutaneous and/or articular, vascular, neurological parenchymal and gastrointestinal phenotypes. A total of 7 recommendations were made, structured by question, based on the identified evidence and expert consensus.

Conclusions: The treatment of most severe clinical manifestations of BS lacks solid scientific evidence and, besides, there are no specific recommendation documents for patients with refractory disease. With the aim of providing a response to this need, here we present the first official Recommendations of the Spanish Society of Rheumatology for the management of these patients. They are devised as a tool for assistance in clinical decision making, therapeutic homogenisation and to reduce variability in the care of these patients.

Keywords: Behçet's Disease, Behçet's Syndrome, Phenotypes, Refractory, Difficult-to-treat, Aphthous ulcers, Vasculo-Behçet's, Thrombosis, Aneurysm, Neuro-Behçet's, Parenchymal neuro-Behçet's, Entero-Behçet's, Gastrointestinal Behçet's.

Índice

1. Introducción	6
2. Objetivos	7
3. Preguntas clínicas de investigación.....	7
4. Metodología	8
5. Consideraciones previas.....	11
6. Resultados	14
Tratamiento farmacológico.....	19
6.1. Manifestaciones mucocutáneas y articulares	19
6.2. Manifestaciones vasculares	33
6.3. Manifestaciones neurológico-parenquimatosas.....	40
6.4. Manifestaciones gastrointestinales	46
7. Discusión y Conclusiones.....	53
8. Algoritmos terapéuticos.....	56
9. Agenda de investigación	60
10. Responsabilidades éticas, agradecimientos y declaración de intereses.....	61
11. Anexos	62
11.1. Extracto de Recomendaciones sobre uveítis refractarias (Documento de Recomendaciones SER sobre tratamiento de la uveítis)	62
11.2. Abreviaturas	63
11.3. De la evidencia a la decisión (EtD)	64
EtD Pregunta 1. Fenotipo Mucocutáneo y articular refractario del SB.....	64
EtD Pregunta 2. Fenotipo Vascular refractario del SB.....	96
EtD Pregunta 3. Fenotipo neurológico-parenquimatoso refractario del SB	105
EtD Pregunta 4. Fenotipo gastrointestinal refractario del SB	115
12. Bibliografía	125

1. Introducción

El síndrome de Behçet (SB) es una entidad polisintomática cuya definición se basa en criterios clínicos de diagnóstico o clasificación (Yazici et al 2014)¹. Se considera una enfermedad de patrón mixto con base inmunológica, a medio camino entre los síndromes autoinflamatorios y las enfermedades autoinmunes (componentes del sistema inmunitario innato y adaptativo). Los desencadenantes pueden ser agentes infecciosos y factores ambientales en individuos predispuestos genéticamente, con ausencia de autoinmunidad específica. El sustrato patológico es una vasculitis que afecta preferentemente a capilares y vénulas, si bien puede afectar a venas y arterias de cualquier tamaño (Sunderkötter et al 2018)².

Tiene un curso recurrente y remitente, con alta morbilidad dependiente del órgano o sistema involucrado. Puede cursar con úlceras orales y genitales, diferentes tipos de lesiones cutáneas (papulopustulosas, lesiones similares al eritema nodoso, vasculitis cutánea, nódulos acneiformes y foliculitis), artralgias o artritis, afección ocular (uveítis anterior, posterior o panuveítis con vasculitis retiniana), aneurismas arteriales, trombosis en arterias y venas de cualquier calibre, lesiones parenquimatosas encefálicas, trombosis de los senos cerebrales y afectación intestinal preferentemente en forma de úlceras intestinales (Yazici et al 2018)³. Estas manifestaciones clínicas se agrupan en agregados fenotípicos (clústeres) diferenciales (neuro-ocular, mucocutáneo-articular, vascular e intestinal) con bases etiopatogénicas variables que condicionan respuestas diferentes a los tratamientos (Yazici et al 2012)⁴.

En abordaje terapéutico del SB basado en la evidencia aún sigue teniendo muchas necesidades no cubiertas (Barry 2014)⁵.

En 2018 se publicó la actualización de las recomendaciones elaboradas en 2008 por la Sociedad Europea de Reumatología (EULAR) para el tratamiento para el SB (Hatemi et al 2008; 2018)^{6, 7}, basadas en una revisión bibliográfica que llegaba hasta el año 2016 (Ozguler et al 2016; Leccese et al 2016)^{8, 9}. Este documento permite establecer un marco de tratamiento convencional basado en algunos ensayos clínicos aleatorizados (ECA) (uveítis, lesiones mucocutáneas, artritis) o en datos observacionales (trombosis, aneurismas, lesiones neurológicas e intestinales), y establece algunas recomendaciones para casos refractarios o recidivantes con mala respuesta al tratamiento inicial. Estos pacientes pueden causar alta morbimortalidad y no disponemos de recomendaciones consensuadas para su manejo. Además, los esfuerzos del grupo OMERACT por definir áreas de intervención y mejora parecen insuficientes para su aplicación en los pacientes refractarios (Hatemi et al 2015)¹⁰. Recientemente, OMERACT ha propuesto un conjunto de dominios a evaluar en los ensayos clínicos, pero no ha definido hasta ahora los niveles de respuesta terapéutica, la refractariedad ni las herramientas para evaluarlas¹¹. El Core Set consta de 5 dominios obligatorios que deben evaluarse en todos los ensayos del SB. Estos dominios son la actividad general de la enfermedad, la afectación de nuevos órganos, la calidad de vida, los eventos adversos (EA) y la mortalidad. Además de estos, hay subdominios obligatorios que deben evaluarse en ensayos para un órgano específico y otros subdominios importantes pero opcionales que podrían evaluarse de acuerdo con el propósito del ensayo. Finalmente, hay dominios y subdominios en la agenda de investigación, (Hatemi et al 2022)¹¹.

En base a lo anterior, y con el fin de dar respuesta a esta necesidad asistencial, se ha elaborado este documento de recomendaciones específicas para el abordaje de los fenotipos clínicos más frecuentes del SB refractario o recidivante (mucocutáneo-articular, vascular, neurológico parenquimatoso e intestinal), con el fin de ayudar en la toma de decisiones a los clínicos directamente implicados en su manejo.

2. Objetivos

- Elaborar recomendaciones basadas en la evidencia disponible y el consenso de expertos, para el manejo terapéutico de los pacientes con SB refractario o recidivante a tratamiento convencional, resolviendo algunos interrogantes clínicos habituales y facilitando la toma de decisiones
- Facilitar el mejor conocimiento del problema, la reducción de la variabilidad injustificada y la actuación precoz y coordinada de todos los posibles especialistas implicados en el tema.
- El propósito final de este proyecto es contribuir a mejorar el control de estas patologías, sin detrimento de la calidad de vida de los pacientes.

3. Preguntas clínicas de investigación

Las recomendaciones se refieren a cuatro cuestiones clínicas, formuladas en forma de pregunta clínica de investigación:

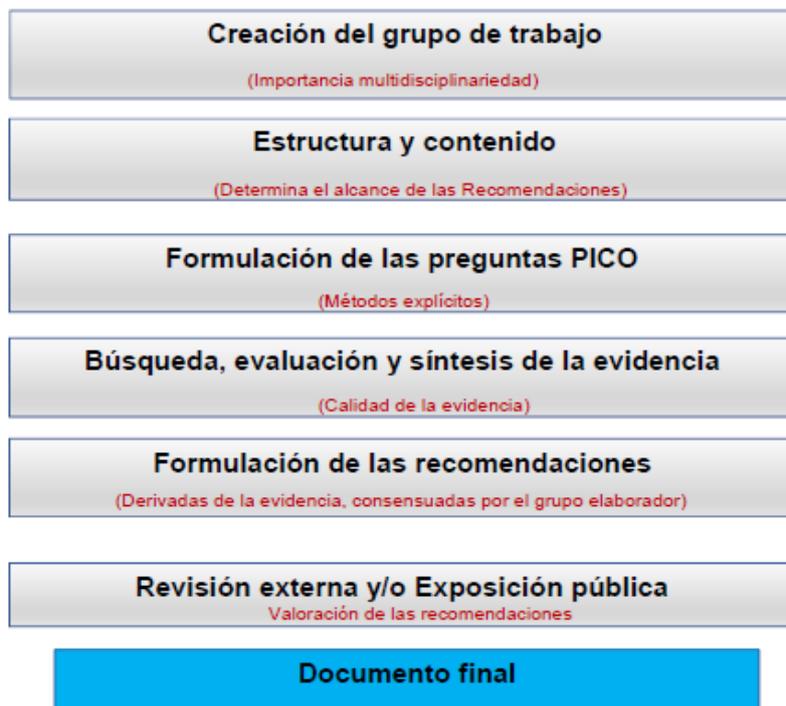
- En pacientes con fenotipo mucocutáneo y/o articular refractario del Síndrome de Behçet ¿cuál es la eficacia y seguridad de los tratamientos farmacológicos sistémicos?
- En pacientes con fenotipo vascular refractario del Síndrome de Behçet ¿cuál es la eficacia y seguridad de los tratamientos farmacológicos sistémicos?
- En pacientes con fenotipo neurológico-parenquimatoso refractario del Síndrome de Behçet ¿cuál es la eficacia y seguridad de los tratamientos farmacológicos sistémicos?
- En pacientes con fenotipo gastrointestinal refractario del Síndrome de Behçet ¿cuál es la eficacia y seguridad de los tratamientos farmacológicos sistémicos?

En el Anexo 3, al inicio del apartado de cada pregunta, se puede consultar la reformulación de las preguntas en formato PICO.

4. Metodología

En el desarrollo de estas recomendaciones se ha utilizado una síntesis de la evidencia científica y técnicas de consenso que recogen el acuerdo de expertos en base a la evidencia disponible y a su experiencia clínica. El proceso para el desarrollo de las recomendaciones ha sido el siguiente:

Fases del proceso:



1. *Creación del grupo de trabajo.* Se constituyó un grupo de trabajo multidisciplinar formado por seis reumatólogos miembros de la SER, una paciente, un internista y un hematólogo. La coordinación de los aspectos clínicos y metodológicos se realizó, respectivamente, por dos reumatólogos como investigadores principales (IP) y un especialista en metodología, técnico de la Unidad de Investigación de la SER. El conjunto formó el grupo elaborador de las recomendaciones (GE).

2. *Identificación de las áreas claves.* El GE estableció el alcance y contenido del documento. Primero se identificaron las preguntas clínicas de investigación que podrían tener más impacto para ofrecer información sobre el manejo del SB refractario. Después se fijaron cuáles de ellas precisaban responderse mediante formulación de pregunta PICO (Paciente, Intervención, Comparación, “Outcome” o resultado).

3. *Búsqueda bibliográfica.* Se realizó una búsqueda bibliográfica de la evidencia científica en las bases de datos Pubmed (MEDLINE), EMBASE (Elsevier) y Cochrane Library (Wiley Online) hasta enero de 2022. El proceso se completó con una búsqueda manual en las referencias de los estudios identificados, así como otras referencias que los revisores y expertos consideraron de interés. Se consideraron artículos completos publicados en revistas científicas indexadas.

4. Análisis y síntesis de la evidencia científica.

Se llevaron a cabo las revisiones sistemáticas (RS) de la evidencia científica disponible. La evaluación de la calidad de la evidencia se realizó siguiendo la metodología del grupo internacional de trabajo *Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation* (GRADE)¹². Para la determinación de la calidad o certeza de la evidencia, además del diseño y la calidad metodológica de los estudios individuales, el sistema GRADE implica la evaluación de otros factores que influyen en la confianza en las estimaciones de los estudios. Se analizó la consistencia de los resultados entre los estudios, el carácter directo/indirecto de la evidencia (comparación indirecta de las intervenciones de interés y/o diferencias en la población, la intervención, el comparador y/o los resultados de interés con respecto a los objetivos de este informe), la precisión de las estimaciones y el sesgo de publicación. Como muestra la tabla 1, considerando una combinación de estos componentes, la calidad de la evidencia para cada desenlace crítico o importante fue clasificada y definida como alta ⊕⊕⊕⊕ (muy poco probable que nuevos estudios cambien la estimación), moderada ⊕⊕⊕⊖ (es probable que nuevos estudios cambien la confianza que tenemos en el resultado), baja ⊕⊕⊖⊖ (es muy probable que nuevos estudios tengan impacto en la confianza que tenemos en el resultado y puedan modificarlo) y muy baja ⊕⊖⊖⊖ (cualquier resultado estimado es muy dudoso). Los desenlaces considerados en cada pregunta y su importancia se pueden consultar en el Anexo 3.

Tabla 1. Clasificación de la calidad de la evidencia científica en el sistema GRADE

Calidad	Diseño del estudio	Disminuir si*	Aumentar si**
Alta ⊕⊕⊕⊕	ECA	<ul style="list-style-type: none"> Limitación en la calidad (diseño): Importante (-1) Muy importante (-2) Inconsistencia: importante (-1) Muy importante (-2) 	Asociación: <ul style="list-style-type: none"> Evidencia científica de una fuerte asociación (RR>2 o <0,5 basado en estudios observacionales sin factores de confusión) (+1)
Moderada ⊕⊕⊕⊖	--	<ul style="list-style-type: none"> Evidencia directa: Importante (-1) Muy importante (-2) 	<ul style="list-style-type: none"> Evidencia científica de una muy fuerte asociación (RR>5 o <0,2 basado en estudios sin posibilidad de sesgos) (+2) Gradiente dosis-respuesta (+1)
Baja ⊕⊕⊖⊖	Estudios observacionales	<ul style="list-style-type: none"> Imprecisión: Importante (-1) Muy importante (-2) 	<ul style="list-style-type: none"> Los posibles factores de confusión podrían haber reducido el efecto observado (+1)
Muy baja ⊕⊖⊖⊖	Otros tipos de diseño	<ul style="list-style-type: none"> Alta probabilidad de sesgo de publicación: (-1) 	

* En el caso de los ECA, se puede disminuir la calificación de la calidad de la evidencia científica.

** En el caso de los estudios observacionales, se puede aumentar la calificación de la calidad de la evidencia científica.

ECA: ensayo clínico aleatorizado; RR: riesgo relativo;

Fuente: *Atkins D, Best D, Briss P, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. BMJ. 2004;328:1–8.*

5. *Formulación de recomendaciones.* Finalizada la lectura crítica y síntesis, el GE procedió a la formulación de recomendaciones específicas basadas en la evidencia científica. Esta formulación

se ha basado en la “evaluación formal” o “juicio razonado”, resumiendo previamente la evidencia para cada una de las preguntas clínicas. Para ello se han usado Marcos de trabajo que asisten en el proceso de pasar de la evidencia a las recomendaciones (*Evidence to Decision: EtD*), en los que se evalúa:

- la calidad o certeza de la evidencia científica identificada.
- los valores y preferencias de los pacientes.
- el balance entre efectos deseables e indeseables de las intervenciones.
- aspectos como la equidad, aceptabilidad y factibilidad de la implementación de las mismas
- otras consideraciones.

Al finalizar este proceso, se determinó la fuerza (débil o fuerte) y dirección (a favor o en contra) de las recomendaciones, con diferentes implicaciones para los diferentes usuarios de las mismas (tabla 2).

Tabla 2. Implicaciones de la fuerza de recomendación en el sistema GRADE			
Recomendación	Pacientes	Clínicos	Gestores / Planificadores
Fuerte	La mayoría de las personas estarían de acuerdo con la acción recomendada y únicamente una pequeña parte no lo estarían.	La mayoría de los pacientes deberían recibir la intervención recomendada.	La recomendación puede ser adoptada como política sanitaria en la mayoría de las situaciones.
Débil o Condicional	La mayoría de las personas estarían de acuerdo con la acción recomendada pero un número importante no.	Reconoce que diferentes opciones serán apropiadas para diferentes pacientes y que el/la médico tiene que ayudar a cada paciente a llegar a la decisión más consistente con sus valores y preferencias	Existe necesidad de un debate importante y la participación de los grupos de interés.

Fuente: *Atkins D, Best D, Briss P, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. BMJ. 2004;328:1–8.*

Además, en ocasiones el GE considera que existe algún aspecto importante sobre el que se quiere hacer énfasis y para el cual no existe, probablemente, evidencia científica de calidad que lo soporte. En general estos casos están relacionados con algún aspecto del tratamiento considerado como buena práctica clínica y que nadie cuestionaría habitualmente. Estos aspectos son valorados como puntos o *recomendaciones de buena práctica clínica* (BPC).

6. *Revisión externa.* Finalizada la fase anterior se elaboró un borrador final del documento, que fue enviado a profesionales seleccionados por su conocimiento sobre el SB, para realizar una revisión externa independiente. El objetivo final es aumentar la validez externa del documento y asegurar la exactitud de las recomendaciones.

7. *Exposición pública.* Posteriormente, el documento fue sometido a un proceso de Exposición Pública por parte de socios miembros de la SER y de distintos grupos de interés (otras sociedades científicas, industria, etc.), con objeto de recoger su valoración y argumentación científica de la metodología o las recomendaciones.

5. Consideraciones previas

La población objetivo de estas recomendaciones son aquellos pacientes con manifestaciones graves difíciles de tratar que se correspondan con alguno de los fenotipos clínicos propuestos en la literatura reciente. Definimos de forma amplia los casos difíciles de tratar como refractarios (Del lat. *Refractarius*: obstinado, pertinaz), es decir, con actividad persistente a pesar del tratamiento convencional. Incluimos dentro de esta definición a los casos recidivantes, con manifestaciones graves recurrentes a pesar del tratamiento convencional. Tras la revisión de la literatura, consideramos que debíamos de considerar también como difíciles de tratar a aquellos pacientes con manifestaciones especialmente graves de inicio, en los que los resultados esperables con las terapias convencionales no son satisfactorios.

Manifestaciones oculares

Las manifestaciones oculares del SB se consideran parte del fenotipo (clúster) neuroocular (Yazici et al 2012)⁴. Según la definición clásica, las uveítis pueden clasificarse por su lateralidad (unilateral o bilateral) y por su patrón de afectación (anterior, intermedia, posterior y panuveítis). El patrón de afectación más frecuente en los pacientes con SB es la panuveítis bilateral que suele presentar un curso recurrente. Aunque la uveítis anterior se describe clásicamente como uveítis hipopiónica, la mayoría de los casos no tienen exudado purulento en cámara anterior. También se pueden observar infiltrados retinianos focales recurrentes ("manchas blancas") y papilitis que pueden provocar pérdida visual progresiva (Nussenblatt et al 1997)¹³. La vasculitis retiniana oclusiva es la manifestación ocular más grave en el SB debido a la afectación isquémica de la mácula que puede establecer una ceguera permanente. El grupo SUN (*Standardization of Uveitis Nomenclature*) publicó sus criterios de clasificación de la uveítis del SB (SUN Working Group 2021)¹⁴.

Recientemente, un grupo de reumatólogos y oftalmólogos coordinados por la Unidad de Investigación de la SER elaboró un documento de recomendaciones para el tratamiento de las uveítis no infecciosas, no neoplásicas y no asociadas a enfermedad desmielinizante. Por ello, en lo referente al tratamiento de la afectación ocular de los pacientes con SB, aconsejamos consultar dicho documento, cuyas recomendaciones para los pacientes refractarios se detallan en el anexo 1. (https://www.ser.es/wp-content/uploads/2022/11/Recomendaciones-SER-sobre-Tratamiento-de-la-Uve%C3%ADtis_DEF.pdf).

Vedolizumab y Apremilast en SB gastrointestinal

Para responder a la pregunta sobre SB entérico no se incluyó ni el Vedolizumab ni el Apremilast en los medicamentos a revisar. Sin embargo, la búsqueda identificó dos referencias de interés. Arbrile et al.¹⁵ publicaron el caso de una paciente de 49 años con eritema nodoso, aftas orogenitales y afectación intestinal activa a pesar del tratamiento previo con azatioprina y varios biológicos (adalimumab, infliximab, golimumab y certolizumab), que respondió a Vedolizumab¹⁵. Este se administró por vía intravenosa a dosis de 300 mg a las 0, 2 y 6 semanas y posteriormente cada 4 semanas. Tras la segunda dosis, la paciente presentó una marcada

mejoría de la clínica intestinal, cutánea y articular, consiguiéndose la remisión clínica a los 6 meses de tratamiento.

En una serie multicéntrica de 51 casos de SB tratados con Apremilast en España (Atienza-Mateo et al 2020)¹⁶ se describe una respuesta clínica favorable en 2 pacientes con ileítis.

Síndrome Mielodisplásico asociado a trisomía 8

En la revisión de la literatura de la pregunta de pacientes con SB gastrointestinal GI, hemos encontrado una serie de estudios de caso aislado en pacientes que de base padecen síndrome mielodisplásico asociado a trisomía 8 y además tienen manifestaciones de SB GI. Nos preguntamos si este grupo de pacientes estaría dentro de los pacientes sobre los que se deseaba hacer la recomendación. Al revisar los artículos comprobamos que los pacientes se comportaban de forma muy diferente al SB GI ya que no mejoraban con anticuerpos monoclonales inhibidores del TNF α y solo mejoran al tratar el síndrome mielodisplásico (con trasplante de médula en muchos casos), por lo que consideramos estos casos fuera del alcance de este documento de recomendaciones (Wesner et al 2019)¹⁷.

Alemtuzumab

Existen datos en la literatura de SB refractario tratado con éxito con alemtuzumab (anti-CD52); un estudio recoge 32 pacientes que alcanzan remisión parcial o completa en el 84% de los casos, con eventos adversos no desdeñables (un 27% de reacciones infusionales y un 25% de desarrollo de patología tiroidea sintomática) (Mohammad et al 2015)¹⁸. Este fármaco no se ha tenido en cuenta a la hora de elaborar las recomendaciones, ya que en la publicación no diferencian los pacientes en función de sus manifestaciones clínicas, por lo que no podemos valorar respuesta en los diferentes fenotipos del SB.

Síndrome de Behçet pediátrico

En el planteamiento inicial de estas recomendaciones decidimos excluir la población infantojuvenil o menor de 18 años debido a la ausencia de estudios relevantes para su manejo general y específicamente de los casos difíciles refractarios o recidivantes graves (Yildiz et al 2021)¹⁹.

Hay pequeñas pero relevantes diferencias entre jóvenes y adultos. En general, los pacientes pediátricos tardan más en desarrollar el fenotipo completo de la enfermedad. La afectación del tracto gastrointestinal, los hallazgos neurológicos, las artralgias y los antecedentes familiares positivos son más comunes en niños, mientras que las lesiones genitales y vasculares son más frecuentes en pacientes adultos. Las recomendaciones terapéuticas son, hasta ahora, similares a las de los adultos. Aunque se considera que hay un mejor pronóstico con una puntuación de gravedad y un índice de actividad más bajos en los niños, puede haber casos graves que se pueden beneficiar de las recomendaciones para adultos de este documento.

Hasta ahora, el único conjunto de criterios recomendados para el SB pediátrico es el del grupo de estudio de la enfermedad de Behçet pediátrica (PEDBD) (Koné-Paut et al 2015)²⁰.

El test de patergia no está incluido y la aftosis oral no se considera un criterio obligatorio. Todas las categorías de síntomas tienen el mismo peso, debido al desconocimiento de sus respectivas frecuencias en la población pediátrica general.

Aunque también se pueden utilizar los criterios aplicados en adultos, tanto los del ISG,²¹ como los ICBD²². Batu et al. informaron una sensibilidad y especificidad de 52,9 y 100% para los

criterios ISG y 73,5 y 97,7% para los criterios de PEDBD, respectivamente²³. Por otro lado, Ekinci et al. encontraron sensibilidad y especificidad como 87,5% y 100% para los criterios ISG, 93,7 y 98,1% para los criterios ICBD, y 93,7% y 96,2 para los criterios PEDBD, respectivamente²⁴. Por último, ante un paciente con rasgos de PFAPA atípico, debemos tener en cuenta tanto el SB como, en pacientes con rasgos de SB en la infancia temprana, considerar la HA20 (Haploinsuficiencia A20)²⁵.

6. Resultados

El total de recomendaciones formuladas es de siete. Se encuentran compendiadas en la Tabla 3:

Tabla 3. Recomendaciones SER sobre Tratamiento del Síndrome de Behçet Refractario

RECOMENDACIONES SÍNDROME DE BEHÇET REFRACTARIO	
Recomendaciones fenotipo mucocutáneo y articular	Fuerza de la recomendación
<p>Recomendación 1: En pacientes con Síndrome de Behçet con fenotipo mucocutáneo refractario o recidivante tras el tratamiento convencional, se recomienda el uso de apremilast.</p> <p>Recomendación 1.1: Como alternativa, especialmente en los pacientes con afectación articular concomitante, se sugiere utilizar anticuerpos monoclonales inhibidores del TNFα, preferentemente adalimumab o infliximab.</p>	<p><i>Fuerte a favor</i></p> <p><i>Débil a favor</i></p>
<p>Recomendación 2: En aquellos pacientes con Síndrome de Behçet con fenotipo mucocutáneo y/o articular en los que exista respuesta insuficiente a apremilast y/o a los anticuerpos monoclonales inhibidores del TNFα (adalimumab e infliximab), se contempla el uso de anticuerpos monoclonales dirigidos a la interleucina 12/23 (ustekinumab) o a la interleucina 17 (secukinumab).</p> <p>Recomendación 2.1: Los fármacos dirigidos frente a la interleucina 1 (anakinra y canakinumab) se sugieren como una alternativa en casos resistentes a las terapias mencionadas.</p>	<p><i>Buena práctica clínica</i></p> <p><i>Buena práctica clínica</i></p>
<p>Recomendación 3: En pacientes con Síndrome de Behçet con predominio de la afectación mucocutánea refractaria, no se sugiere el uso de tocilizumab en base a casos en los que su uso empeoró esta manifestación.</p>	<p><i>Buena práctica clínica</i></p>

Consideraciones clínicas relevantes

- **Consideraciones de implementación**

- Apremilast, a pesar de tratarse del fármaco con mejor evidencia para esta manifestación e incluir indicación para úlceras orales del SB en ficha técnica, no tiene precio de reembolso actualmente en España.
- En el caso de los tratamientos inhibidores del TNF α , el GE considera que los EA no son tan frecuentes, pero sí pueden llegar a ser graves. No obstante, se pueden minimizar con protocolos de despistaje de infecciones crónicas y un programa de vacunación del paciente inmunodeprimido:
 - Previo al inicio de fármacos inhibidores del TNF α , y por extensión al resto de biológicos, es muy importante realizar despistaje de tuberculosis con radiografía de tórax, prueba de la tuberculina y/o IGRA según el caso, así como serologías de lúes y virus de hepatitis B y C, y VIH.
 - Se debe valorar vacunación previa para neumococo, hepatitis B, gripe estacional y Herpes Zoster, previa al inicio del tratamiento, sin que esto retrase su administración en casos graves.

- **Monitorización y evaluación**

- Se deben realizar analíticas periódicas y valorar posteriormente la posibilidad de optimización del tratamiento en caso de alcanzar mejoría o remisión, así como la monitorización estrecha de los potenciales efectos adversos, principalmente infecciones.

Recomendaciones fenotipo vascular	Fuerza de la recomendación
<p>Recomendación 4: En pacientes con Síndrome de Behçet con fenotipo vascular refractario o recidivante tras el tratamiento convencional, se sugiere el uso de anticuerpos monoclonales inhibidores del TNFα, preferentemente infliximab. Otra opción podría ser adalimumab.</p> <p>Recomendación 4.1: También se valorará su utilización en pacientes con afectación vascular grave de debut que precisen de un control rápido de la inflamación.</p>	<p>Fuerte a favor</p> <p>Buena práctica clínica</p>

<p>Recomendación 4.2: En caso de ineficacia de los inhibidores del TNFα, se sugiere tocilizumab como alternativa.</p>	
<p>Recomendación 5: En pacientes con Síndrome de Behçet con fenotipo vascular, con manifestaciones trombóticas, además del tratamiento inmunosupresor, se recomienda:</p> <ul style="list-style-type: none"> • En caso de enfermedad <u>trombótica venosa recurrente</u>, anticoagulación según las guías de práctica clínica generales del tratamiento del tromboembolismo venoso. • En caso de <u>trombosis en territorios arteriales</u>, antiagregación según las guías de práctica clínica y consensos sobre el diagnóstico y tratamiento de eventos isquémicos agudos. 	<p>Buena práctica clínica</p> <p>Buena práctica clínica</p>
<p>Consideraciones clínicas relevantes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Consideraciones de implementación <ul style="list-style-type: none"> - En el caso de los tratamientos inhibidores del TNFα, el GE considera que los EA no son tan frecuentes, pero sí pueden llegar a ser graves. No obstante, se pueden minimizar con protocolos de despistaje de infecciones crónicas y un programa de vacunación del paciente inmunodeprimido: <ul style="list-style-type: none"> ○ Previo al inicio de fármacos inhibidores del TNFα, y por extensión al resto de biológicos, es muy importante realizar el despistaje de tuberculosis con radiografía de tórax, prueba de la tuberculina y/o IGRA según el caso, así como serologías de lúes y virus de hepatitis B y C, y VIH. ○ Se debe valorar vacunación previa para neumococo, hepatitis B, gripe estacional y Herpes Zoster, previa al inicio del tratamiento, sin que esto retrase su administración en casos graves. • Monitorización y evaluación <ul style="list-style-type: none"> - Se deben realizar analíticas periódicas y valorar posteriormente la posibilidad de optimización del tratamiento en caso de alcanzar mejoría o remisión, así como la monitorización estrecha de los potenciales efectos adversos, principalmente infecciones en la terapia biológica y eventos hemorrágicos en el tratamiento anticoagulante. - En el caso de los antagonistas de la vitamina K, se debe realizar la monitorización periódica del INR para ajuste de la dosis de anticoagulante necesaria para mantener INR entre 2 y 3. 	

Recomendaciones fenotipo neurológico-parenquimatoso	Fuerza de la recomendación
<p>Recomendación 6: En pacientes con Síndrome de Behçet con fenotipo neurológico-parenquimatoso refractario o recidivante tras el tratamiento convencional, se sugiere el uso de anticuerpos monoclonales inhibidores del TNFα, preferentemente adalimumab o infliximab.</p> <p>Recomendación 6.1: En caso de ineficacia de los inhibidores del TNFα, el grupo elaborador sugiere el uso de tocilizumab, a pesar de la escasa evidencia disponible. Otra opción terapéutica posible es rituximab.</p>	<p>Fuerte a favor</p> <p>Buena práctica clínica</p>
<p>Consideraciones clínicas relevantes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Consideraciones de implementación <ul style="list-style-type: none"> - En el caso de los tratamientos inhibidores del TNFα, el GE considera que los EA no son tan frecuentes, pero sí pueden llegar a ser graves. No obstante, se pueden minimizar con protocolos de despistaje de infecciones crónicas y un programa de vacunación del paciente inmunodeprimido: <ul style="list-style-type: none"> ○ Previo al inicio de fármacos inhibidores del TNFα y por extensión al resto de biológicos, es muy importante realizar despistaje de tuberculosis con radiografía de tórax, prueba de la tuberculina y/o IGRA según el caso, así como serologías de lúes y virus de hepatitis B y C, y VIH. ○ Se debe valorar vacunación previa para neumococo, hepatitis B, gripe estacional y Herpes Zoster, previa al inicio del tratamiento, sin que esto retrase su administración en casos graves. ○ Antes del inicio de Rituximab y en su seguimiento, se deben determinar los niveles de Inmunoglobulinas. • Monitorización y evaluación <ul style="list-style-type: none"> - Se deben realizar analíticas periódicas y valorar posteriormente la posibilidad de optimización del tratamiento en caso de alcanzar mejoría o remisión, así como la monitorización estrecha de los potenciales efectos adversos, principalmente infecciones. 	

Recomendaciones fenotipo gastrointestinal	Fuerza de la recomendación
<p>Recomendación 7: En pacientes con Síndrome de Behçet con afectación gastrointestinal refractaria o recidivante tras el tratamiento convencional, se recomienda el uso de anticuerpos monoclonales inhibidores del TNFα, preferentemente adalimumab o infliximab.</p> <p>Recomendación 7.1: También se valorará su utilización en pacientes con afectación gastrointestinal grave de debut que precisen de un control rápido de la inflamación.</p> <p>Recomendación 7.1: En casos refractarios a inhibidores del TNFα, se sugiere valorar el uso de tofacitinib, individualizando la decisión.</p>	<p>Fuerte a favor</p> <p>Buena práctica clínica</p>
<p>Consideraciones clínicas relevantes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Consideraciones de implementación <ul style="list-style-type: none"> - En el caso de los tratamientos inhibidores del TNFα, el GE considera que los EA no son tan frecuentes, pero sí pueden llegar a ser graves. No obstante, se pueden minimizar con protocolos de despistaje de infecciones crónicas y un programa de vacunación del paciente inmunodeprimido: <ul style="list-style-type: none"> ○ Previo al inicio de fármacos inhibidores del TNFα, y por extensión al resto de biológicos, es muy importante realizar despistaje de tuberculosis con radiografía de tórax, prueba de la tuberculina y/o IGRA según el caso, así como serologías de lúes y virus de hepatitis B y C, y VIH. ○ Se debe valorar vacunación previa para neumococo, hepatitis B, gripe estacional y Herpes Zoster, previa al inicio del tratamiento, sin que esto retrase su administración en casos graves. • Monitorización y evaluación <ul style="list-style-type: none"> - Se deben realizar analíticas periódicas y valorar posteriormente la posibilidad de optimización del tratamiento en caso de alcanzar mejoría o remisión, así como la monitorización estrecha de los potenciales efectos adversos, principalmente infecciones. 	

A continuación, se describen los resultados para cada una de las preguntas. Es posible consultar los algoritmos terapéuticos de cada manifestación abordada en el **apartado 8**. En el Anexo 3 se muestra el proceso seguido por el GE para llegar de la evidencia a las recomendaciones, incluyendo las tablas de evidencia y los juicios adoptados.

Tratamiento farmacológico

6.1. Manifestaciones mucocutáneas y articulares

En pacientes con fenotipo mucocutáneo y/o articular refractarios del Síndrome de Behçet ¿cuál es la eficacia y seguridad de los tratamientos farmacológicos sistémicos?

En el SB, la afectación cutánea (foliculitis, pseudo-eritema nodoso, pioderma gangrenoso, eritema multiforme o púrpura palpable) se puede observar hasta en 3 de cada 4 pacientes. Aunque menos frecuente (30-50%), puede existir afectación articular en forma de artralgias inflamatorias o mono/oligoartritis asimétrica y no erosiva de grandes articulaciones, con predominio en miembros inferiores. El tratamiento debe individualizarse en función de las manifestaciones clínicas predominantes, de la gravedad de las mismas y de las preferencias de cada paciente, con el objetivo de evitar el daño orgánico permanente. Las manifestaciones mucocutáneas y articulares no confieren un aumento en la mortalidad del SB, pero sí una gran morbilidad. En 2008, EULAR (*European League Against Rheumatism*) elaboró las primeras recomendaciones para el manejo terapéutico de los pacientes con SB, actualizadas posteriormente en 2018 ^{6,7}.

Recomendaciones

Recomendación 1: En pacientes con Síndrome de Behçet con fenotipo mucocutáneo refractario o recidivante tras el tratamiento convencional, se recomienda el uso de apremilast (Recomendación fuerte a favor).

Recomendación 1.1: Como alternativa, especialmente en los pacientes con afectación articular concomitante, se sugiere utilizar anticuerpos monoclonales inhibidores del TNF α , preferentemente adalimumab o infliximab (Recomendación débil a favor).

Recomendación 2: En aquellos pacientes con Síndrome de Behçet con fenotipo mucocutáneo y/o articular en los que exista respuesta insuficiente a apremilast y/o a los anticuerpos monoclonales inhibidores del TNF α (adalimumab e infliximab), se contempla el uso de anticuerpos monoclonales dirigidos a la interleucina 12/23 (ustekinumab) o a la interleucina 17 (secukinumab) (Recomendación de BPC).

Recomendación 2.1: Los fármacos dirigidos frente a la interleucina 1 (anakinra y canakinumab) se sugieren como una alternativa en casos resistentes a las terapias mencionadas (Recomendación de BPC).

Recomendación 3: En pacientes con Síndrome de Behçet con predominio de la afectación mucocutánea refractaria, no se sugiere el uso de tocilizumab en base a casos en los que su uso empeoró esta manifestación. (Recomendación de BPC).

Consideraciones clínicas relevantes:

- Consideraciones de implementación

- Apremilast, a pesar de tratarse del fármaco con mejor evidencia para esta manifestación e incluir indicación para úlceras orales del SB en ficha técnica, no tiene precio de reembolso actualmente en España.
- En el caso de los tratamientos inhibidores del TNF α , el GE considera que los EA no son tan frecuentes, pero sí pueden llegar a ser graves. No obstante, se pueden minimizar con protocolos de despistaje de infecciones crónicas y un programa de vacunación del paciente inmunodeprimido:
 - o Previo al inicio de fármacos inhibidores del TNF α , y por extensión al resto de biológicos, es muy importante despistaje de tuberculosis con radiografía de tórax, prueba de la tuberculina y/o IGRA según el caso, así como serologías de lúes y virus de hepatitis B y C, y VIH.
 - o Se debe valorar vacunación previa para neumococo, hepatitis B, gripe estacional y Herpes Zoster, previa al inicio del tratamiento, sin que esto retrase su administración en casos graves.
- Monitorización y evaluación
 - Se deben realizar analíticas periódicas y valorar posteriormente la posibilidad de optimización del tratamiento en caso de alcanzar mejoría o remisión, así como la monitorización estrecha de los potenciales efectos adversos, principalmente infecciones.

Justificación

Dados los resultados positivos del ECA RELIEF²⁶, apoyados por estudios observacionales (EO) con balance de los resultados también a favor de su uso, y tratarse del único fármaco aprobado con indicación en ficha técnica desde 2019 para el tratamiento de las aftas orales del SB, el GE ha emitido una recomendación fuerte a favor que prioriza apremilast como 1ª línea de tratamiento para la clínica mucocutánea refractaria, y posiciona los inhibidores del TNF α como alternativa, preferentemente adalimumab o infliximab y, especialmente, en pacientes con afectación articular concomitante. Debemos tener en cuenta la dificultad de implementación de apremilast en nuestro medio, ya que actualmente, pese a tener indicación para un dominio específico del SB, no tiene precio de reembolso en España. Como alternativa terapéutica y en base a la evidencia encontrada, a la que se le determina una baja certeza, y el criterio del GE, se contemplan, como alternativa terapéutica para el fenotipo mucocutáneo-articular otros fármacos biológicos como ustekinumab y secukinumab y, en último lugar, anakinra y canakinumab. Las recomendaciones EULAR 2018 afirman que la inhibición de IL-17 no es eficaz en el dominio mucocutáneo⁷, al basarse en un ensayo clínico en uveítis que finalizó de forma precoz al no conseguir el objetivo primario. Sin embargo, la RS identificó dos EO posteriores a las recomendaciones EULAR, que, a pesar de su baja calidad, inducen al GE a pensar que secukinumab podría ser una alternativa eficaz en el dominio mucocutáneo y articular sin afectación ocular^{27, 28}.

Las recomendaciones EULAR 2018 afirman que la inhibición de IL-6 (tocilizumab) no es eficaz en el dominio mucocutáneo, pudiendo incluso empeorar las lesiones, sobre todo las aftas orales y genitales⁷. Igualmente, el GE sugiere no utilizar tocilizumab en la afectación mucocutánea refractaria basándose en los pocos casos publicados²⁹.

EULAR recomienda el uso de IFN alfa en casos seleccionados de afectación mucocutánea y artritis recurrente, pero debido a la antigüedad y baja calidad de los estudios, el alto porcentaje

de EA, la gran variabilidad en posología y dosis empleadas; así como la escasa experiencia en el uso de este fármaco en nuestro ámbito, el GE no establece ninguna recomendación al respecto, ya que existen otras alternativas terapéuticas más seguras y eficaces. Así mismo, la ausencia de evidencia sobre rituximab, limitada a un único caso identificado³⁰, y la escasa experiencia clínica, tampoco permiten establecer una recomendación sobre su uso en pacientes con fenotipo mucocutáneo y articular del SB refractario.

Justificación detallada

Apremilast

La RS de la literatura identificó un ECA de **Hatemi et al. 2021**²⁶ (RELIEF), y cuatro estudios observacionales (EO) no controlados^{16, 31-33} que evaluaron apremilast con un total de 336 participantes (62,2% mujeres), cuya edad media (DE) estaba entre los 40 (12,4)²⁶ y 48,5 (11,8) años. Algunos de los participantes habían recibido previamente una terapia biológica: 5 (2%) en el ECA⁽²⁶⁾ y entre un 13%⁽²⁷⁾ y un 77%⁽⁶⁾ en los EO. Las terapias biológicas en los estudios que las mencionan fueron diversas, siendo más frecuentes los inhibidores del TNF α .

Los pacientes del ECA (RELIEF) de **Hatemi et al. 2021**²⁶ fueron aleatorizados para recibir apremilast (n=104) o placebo (n=103) durante 12 semanas, seguido de una fase de extensión en la que todos los pacientes recibieron apremilast (grupos apremilast-apremilast [APR-APR] o placebo-apremilast [PLB-APR]) hasta la semana 64 y un seguimiento de 4 semanas después del tratamiento (tras su interrupción). Un total de 178 participantes entraron en la fase de extensión y 143 completaron la semana 64. Durante el seguimiento se permitían colchicina y corticoides. En el EO multicéntrico de **Vieira et al. 2020**³¹ se incluyeron prospectivamente 50 pacientes con manifestaciones mucocutáneas y articulares refractarias que fueron tratados con apremilast durante 6 meses; se permitió la toma de colchicina, prednisona e inmunosupresores a dosis estables. La mediana (RIC) de seguimiento fue de 11 (6-13) meses. El estudio ambispectivo de **Atienza-Mateo et al. 2020**¹⁶, en el que participaron 20 centros españoles, incluyó 51 pacientes con úlceras orales (UO) y/o úlceras genitales (UG) refractarias que fueron seguidos durante una media de 8,45 (6,9) meses. A todos se les permitió el tratamiento con colchicina y prednisona; a un grupo (n=31) no se les administró ni inmunosupresores ni terapia biológica y al otro grupo (n=20) sí se les permitió. Once pacientes suspendieron la medicación por ineficacia, EA o deseo de gestación. **Hirahara et al. 2021**³² incluyeron prospectivamente a 15 pacientes con UO refractarias (14 completaron el tratamiento), tratados con apremilast durante 3 meses. Si la situación clínica lo requería se permitió el uso de colchicina (93%), prednisona, inmunosupresores e inhibidores del TNF α . **Lopalco et al. 2019**³³ reclutaron retrospectivamente 13 pacientes con úlceras orogenitales refractarias incluso a las terapias biológicas inhibitorias del TNF α (10), anakinra (4) y ustekinumab (2), que fueron tratados durante 6 meses. La dosis administrada de apremilast oral fue 30 mg dos veces al día. En el ECA se iniciaba con incrementos progresivos hasta alcanzar esa dosis, 10 mg (día 1), 10 mg dos veces/día (día 2), 10 mg y 20 mg (día 3), 20 mg dos veces/día (día 4), 20 mg y 30 mg (día 5) y 30 mg dos veces/día (día 6 y sucesivos)²⁶. La pauta fue muy similar en los EO.

La duración del tratamiento fue muy heterogénea desde al menos 12 semanas^{31, 32} hasta 64 semanas²⁶.

La calidad global de la evidencia se consideró moderada para las variables relacionadas con las UO, calidad de vida, actividad de la enfermedad, dolor y EA. Para el resto de variables relacionadas con las UG (mejoría completa, mejoría parcial, número de pacientes y/o área o número de UG), manifestaciones cutáneas (resolución completa o parcial del eritema nodoso y

la foliculitis/pseudofoliculitis) y articulares (resolución completa o parcial de artralgias/artritis), la calidad fue considerada muy baja (evidencia proveniente de EO sin grupo comparador).

En el balance entre efectos deseables e indeseables esperados, la evidencia muestra que en el tratamiento con apremilast frente a placebo, a las 12 semanas de tratamiento, se observa una mejora significativa en el número de UO, en la resolución completa (RR 2,02 (IC95% 1,37 a 2,98)) y en la resolución parcial de las UO (RR 1,36 (1,11 a 1,67)); estas mejoras no se mantuvieron a las 64 semanas de seguimiento, y especialmente tras suspender el tratamiento. La calidad de vida medida con el índice BDQoL y la actividad de la enfermedad (BSAS, BDCAI, percepción subjetiva del paciente) parecen mejorar de manera estadísticamente significativa, además de producirse una bajada del dolor de la UO (DM -23,4 en escala EVA; p=NI). En cuanto a las úlceras genitales, el balance proveniente de estudios de calidad muy baja, parece indicar una tendencia a una mejora moderada y pequeña en las manifestaciones cutáneas y articulares respectivamente. Todo ello sin que se produzca un mayor riesgo de EA (RR 1,10 (IC95% 0,94 a 1,28)), por lo que el GE ha considerado que el balance los efectos es claramente favorable al uso de apremilast para el tratamiento de estas manifestaciones.

Otras consideraciones: La descripción de los resultados de seguridad entre muchos de los estudios revisados es vaga, con una carga potencial de subjetividad alta y, en ocasiones dicha descripción se encuentra ausente. La mayoría de los EA descritos en los diferentes estudios son acordes a lo referido en la ficha técnica del fármaco^{34, 35}. Fundamentalmente son de carácter gastrointestinal (diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal), cefalea e infecciones leves (predominantemente de vías respiratorias altas). Los EA gastrointestinales generalmente ocurrieron en las 2 primeras semanas de tratamiento y por lo general se resolvieron en un plazo de 4 semanas. Se observan con poca frecuencia reacciones de hipersensibilidad.

En relación a la afectación mucocutánea, las recomendaciones EULAR 2018 posicionan Apremilast en casos seleccionados, dependiendo de las características individuales del paciente en cuanto a seguridad, el coste y la disponibilidad de estos agentes en cada país y las preferencias del paciente⁷. En el documento no se exponen las características necesarias que deben cumplir los pacientes para ser candidatos a recibir tratamiento con Apremilast. Por otro lado, gracias a dos estudios ECA fase II³⁶ y al ECA fase III³⁷, apremilast (30 mg cada 12 horas) está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con úlceras orales asociadas al SB que son candidatos para recibir tratamiento sistémico³⁴.

Con respecto a la afectación articular, además de la evidencia aportada en los estudios observacionales incluidos en el cuerpo de evidencia revisado, en otras condiciones de salud como la artritis psoriásica (APs), apremilast está indicado, solo o en combinación con Fármacos Antirreumáticos Modificadores de la Enfermedad (FAMES), para el tratamiento de la APs activa en pacientes adultos que han tenido una respuesta inadecuada, o han presentado intolerancia al tratamiento previo con un FAME. En el documento de Recomendaciones de expertos para el uso de Apremilast en APs de la Sociedad Española de Reumatología, se llega al consenso de que el paciente adecuado para el tratamiento con apremilast sería aquel con APs con actividad moderada y poco invalidante, incluidos aquellos con afectación cutánea en localizaciones difíciles y otras comorbilidades comúnmente asociadas a la enfermedad, que hayan tenido respuesta inadecuada o presenten contraindicación a FAMES y no sean aún candidatos a terapias biológicas³⁸.

Interferón Alfa

En la evaluación del interferón (IFN) se identificaron cinco estudios, un ECA de IFN alfa oral y cuatro EO prospectivos no controlados con IFN alfa subcutáneo.

Kiliç et al. 2009³⁹ realizaron un ECA para valorar el efecto sobre las UO de dos dosis diferentes de IFN alfa oral (1000 UI/d o 2000 UI/d) y placebo en 84 pacientes (70,2% mujeres) con una edad media (DE) de 37 (9,4) años y rango entre 20-57 años, de 12 semanas de duración. No se indica los tratamientos previos ni concomitantes que toman los participantes. La dosis administrada fue en forma de comprimidos chupables de 500 UI (1 o 2 comprimidos) dos veces al día.

Sobre el IFN alfa subcutáneo se identificaron tres EO prospectivos⁴⁰⁻⁴² y un estudio ambispectivo⁴³ con un total de 91 pacientes (34,1% mujeres en los estudios que lo mencionan) y una edad media (DE) que oscila, en los que informan el dato, entre 32 (7,6) años⁴⁰ y 38,8 (9,1) años⁴³. **Kötter et al. 2004**⁴⁰, en un estudio realizado en cuatro centros y diseñado principalmente para la enfermedad ocular refractaria, evaluaron la eficacia del IFN alfa-2a humano recombinante (**6 millones UI/d**) también en las manifestaciones extraoculares (mucocutáneas y artritis) del SB. Incluyeron 50 pacientes (cuatro con criterios incompletos de SB) con una media de seguimiento de 36,4 meses (rango 12-72) y de 29,5 meses (rango 7-58) tras la suspensión del IFN. La pauta de reducción se realizó según un árbol de decisión hasta la interrupción. Diez pacientes no completaron en el seguimiento por ineficacia (4), EA (3) y remisión completa y pérdida de seguimiento (3). **Çalgüneri et al. 2003**⁴¹ recogieron prospectivamente 29 pacientes con SB, 11 de los cuales presentaron artritis refractaria a colchicina y penicilina más sulfasalazina. Recibieron tratamiento con IFN alfa (no se indica el tipo) **5 millones UI/d tres veces por semana**, con ajuste de dosis según la respuesta clínica, durante una media de 22,2 meses (rango 5-72). Permitieron el tratamiento con colchicina, penicilina benzatina y el tratamiento de otras manifestaciones. En el estudio prospectivo de **Azizlerli et al. 1996**⁴² se investigó la eficacia del IFN alfa-2a subcutáneo en las lesiones mucocutáneas (úlceras orogenitales, eritema nodoso y pseudofoliculitis) refractarias de 18 pacientes con SB. Se administró a dosis de **3 millones de UI/día (tres veces por semana)** en la primera semana, 6 millones de UI/día (tres veces por semana) en la segunda semana y **9 millones de UI/día (tres veces por semana)** en la tercera y siguientes semanas, durante un total de 12 semanas. Por último, en el estudio de **Georgiou et al. 1998**⁴³, realizado en dos centros con 12 pacientes tratados previamente con corticoides sistémicos y/o inmunosupresores, evaluaron la eficacia y seguridad del IFN alfa-2a recombinante (**6 millones UI/d tres veces por semana**) y determinaron la incidencia de episodios en los respondedores completos durante el período de pretratamiento de un año y el seguimiento de 2 meses de tratamiento y hasta un año postratamiento. En caso de EA, la dosis se reducía (**3 millones UI/d tres veces por semana**) y si persistía se suspendía. No hubo suspensiones del tratamiento por EA.

La calidad global de la evidencia se consideró baja en el caso del IFN oral, debido al riesgo de sesgo asociado a las pérdidas de seguimiento, la falta de información sobre el cegamiento de los evaluadores y al pequeño tamaño muestral del único estudio identificado; y muy baja en el caso de la administración subcutánea, por provenir de EO sin grupo comparador.

La evidencia muestra que el tratamiento con IFN alfa oral (1000 y 2000 UI/día) frente a placebo, a las 12 semanas de tratamiento, no parece mejorar la carga total de úlceras orales, la actividad de la enfermedad (BDCAF), la CVRS (SF-36) ni la respuesta mantenida (disminución $\geq 75\%$ del total de UO durante tres visitas), y sin embargo, podría producir un aumento del riesgo de sufrir EA (cefalea, artralgias, dolor abdominal, entre otros). En cuanto al IFN alfa subcutáneo, la evidencia muestra que el tratamiento (entre 3 millones UI/3 veces por semana y 9 millones de

UI/día), podría lograr una mejoría o remisión (parcial o total en ciertos pacientes) de las úlceras orales y genitales y podría contribuir a la resolución (parcial o total en ciertos pacientes) de las manifestaciones mucocutáneas (eritema nodoso, foliculitis/pseudofoliculitis, entre otras) y articulares como la artritis. Así mismo, podría disminuir la actividad de la enfermedad medida según el índice BSAS. Por otro lado, es posible que aumente el riesgo de sufrir EA leves pero molestos para el paciente: cuadro pseudogripal (fiebre, escalofríos, cefalea, mialgias, fatiga), artralgias o alopecia, entre otros. El GE, considera que en base a esta evidencia no puede decir que el tratamiento oral favorece a la intervención, mientras que el balance en caso del IFN subcutáneo, probablemente favorece su uso frente a estas manifestaciones mucocutáneas y articulares.

Otras consideraciones: Las recomendaciones EULAR 2008⁶ y su actualización en 2018⁷ posicionan al IFN alfa 2a en casos seleccionados de afectación mucocutánea y dependerá de las características individuales del paciente en cuanto a seguridad, el coste y la disponibilidad de estos agentes en cada país y las preferencias del paciente. En el documento no se exponen las características “tipo” que deben cumplir los pacientes para ser candidatos a recibir tratamiento con IFN alfa. En cuanto a la afectación articular, EULAR recomienda el uso de IFN alfa en casos recurrentes o de artritis crónica, al mismo nivel que azatioprina o fármacos inhibidores del TNF α .

El GE no tiene experiencia en el tratamiento de las manifestaciones mucocutáneas y articulares del SB con IFN alfa (oral o parental), no obstante, según los estudios recogidos en la RS, la dosis subcutánea podría ser más eficaz que la oral, aunque la baja certeza de la evidencia no permite establecer ninguna conclusión robusta al respecto. Los diversos EO muestran datos consistentes en cuanto a los EA reportados en ficha técnica. Los EA se presentan en un porcentaje alto de los pacientes tratados con IFN alfa 2a. Los más frecuentes son: cuadro pseudogripal (congestión nasal, rinorrea, tos, astenia y mialgias), anorexia, temblores, febrícula/ fiebre, síntomas gastrointestinales (diarrea, náuseas, vómitos, abdominalgia), citopenias en las tres series, palpitaciones y arritmias⁴⁴.

Tratamiento inhibidor del TNF α

Adalimumab

Se identificaron un total de 4 EO no controlados que evaluaron los efectos del adalimumab en las manifestaciones mucocutáneas/articulares en casos de SB refractarios. En el estudio más reciente, **Braun-Moscovici et al. 2020** incluyeron prospectivamente a 10 pacientes que fueron tratados con adalimumab durante 24 semanas en una primera fase⁴⁵. Los pacientes que recayeron en las dos semanas después de haber interrumpido el tratamiento entraron en una segunda fase del estudio con extensión del tratamiento durante 3 años más. Por su parte, **Verboom et al. 2019** incluyeron en su análisis a 9 pacientes que fueron tratados con adalimumab durante 6 meses, tras los cuales, el tratamiento podía continuar y ser monitorizado cada 3-4 meses. Únicamente uno de los pacientes no continuó el tratamiento más allá de los 6 meses⁴⁶. **Vallet et al. 2015** analizaron a todos los pacientes que habían sido tratados en 21 centros entre 2001 y 2013 con inhibidores del TNF α entre 2001 y 2013 en 21 centros. Incluyeron un total de 114 pacientes, de ellos 37 tratados con adalimumab⁴⁷. Por último, en un estudio realizado en España, **Perra et al. 2012** incluyeron a 19 pacientes, a 17 de los cuales (89,5%) se les administró adalimumab por enfermedad refractaria mientras que a los otros dos EA debidos a ciclosporina-A e infliximab⁴⁸. La duración del tratamiento fue muy variable de 3 a 49 meses. En todos los estudios se aplicó la misma dosis y pauta de adalimumab subcutáneo, 40 mg cada 2 semanas, excepto uno de los pacientes de **Perra et al.**, que lo recibió cada 3 semanas. En **Verboom et al.**,

a los pacientes con control inadecuado en las dos primeras semanas de tratamiento se les administró semanalmente. En **Braun-Moscovici et al.** y **Vallet et al.** esta decisión se tomó tras 12 semanas de tratamiento.

La calidad global de la evidencia se consideró muy baja, por provenir de EO sin grupo comparador.

La evidencia muestra que el balance de los efectos del tratamiento con adalimumab a una dosis de 40mg cada dos semanas, podría lograr una mejora o remisión (parcial o incluso total) de las úlceras orales y genitales, así como de las manifestaciones cutáneas (como eritema nodoso, folliculitis, pústulas o vasculitis cutánea) y articulares (artritis y artralgiás); por otro lado, no parece que tenga un efecto significativo en el dolor, la fatiga o la CVRS. Sin embargo, podría aumentar el riesgo de sufrir EA potencialmente graves como infecciones respiratorias y otras menos graves como diarrea o dolor abdominal.

Otras consideraciones: La descripción de los resultados de seguridad entre muchos de los estudios revisados es muy limitada, con una carga potencial de subjetividad alta y, en ocasiones, dicha descripción se encuentra ausente. La mayoría de los EA objetivados en los diferentes estudios observacionales están en consonancia con los que se recogen en las fichas técnicas del fármaco (urticaria, reacciones cutáneas en el lugar de inyección, aumento del número de infecciones o reactivación de infecciones crónicas e insuficiencia cardíaca⁴⁹⁻⁵⁵).

Las recomendaciones EULAR 2008⁶ y su actualización en 2018⁷ posicionan los fármacos inhibidores del TNF α alfa (adalimumab e infliximab) en casos seleccionados de afectación mucocutánea, dependiendo de las características individuales del paciente en cuanto a seguridad, el coste y la disponibilidad de estos agentes en cada país y las preferencias del paciente. En el documento no se exponen las características “tipo” que deben cumplir los pacientes para ser candidatos a recibir tratamiento con fármacos inhibidores del TNF α (adalimumab e infliximab). En cuanto a la afectación articular, EULAR recomienda el uso de inhibidores del TNF α (adalimumab e infliximab) en casos recurrentes o de artritis crónica, al mismo nivel que azatioprina o INF alfa.

Más allá del SB y por tanto de la pregunta de investigación a resolver, observando de forma aislada el eritema nodoso como entidad clínica, existen algunos informes de casos que exponen la resolución de dichas lesiones tras el inicio de tratamiento con adalimumab^{56, 57}. De igual forma, si nos centramos en el pioderma gangrenoso como síndrome, Ben Abdallah et al presentó una revisión sistemática con 356 pacientes que padecían dicha afectación secundaria a otras enfermedades inmunomediadas⁵⁸. Del total de pacientes, 43 recibieron adalimumab, 275 infliximab, 36 etanercept y 2 certolizumab pegol. Se encontró una tasa de respuesta al menos parcial del 87% (IC del 95%: 83%-90%) y una tasa de respuesta completa del 67% (IC del 95%: 62%-72%) de forma global. Los autores concluyeron que los fármacos inhibidores del TNF α , tanto adalimumab como infliximab, podrían ser eficaces en el tratamiento del pioderma gangrenoso. Además, en otras condiciones de salud como la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), se ha observado la eficacia de los fármacos inhibidores del TNF α . Vavricka SR et al describen, en una revisión sistemática, la respuesta a fármacos inhibidores del TNF α de las distintas manifestaciones extraintestinales de la EII en 224 pacientes⁵⁹. Entre las manifestaciones más frecuentes figuraban la artritis periférica (158/224, 70,5%), la estomatitis aftosa (32/224, 14,3%), uveítis (25/224, 11,2%), pioderma gangrenoso (12/224, 5,4%), eritema nodoso (10/224, 4,5%) y psoriasis (6/224, 2,7%). Adalimumab fue el tratamiento usado en 67 pacientes, mientras que infliximab se utilizó en 189. Infliximab mostró una tasa de mejoría del 74%, adalimumab del 70% y certolizumab pegol del 56%. La diferencia entre los agentes inhibidores del TNF α intravenosos (infliximab) y subcutáneos (adalimumab, certolizumab pegol)

fue escasa y no estadísticamente significativa. El agente inhibidor del TNF α utilizado no predijo el resultado del tratamiento en un modelo de regresión. Las mejores tasas de respuesta se registraron en la psoriasis (6/6, 100%), el eritema nodoso (8/10, 80%), estomatitis aftosa (25/32, 78,1%), artritis periférica (116/158, 73,4%) y uveítis (18/25, 72,0%). Sólo PG mostró una tasa de respuesta inferior al 60%.

El GE observa que, dada la baja certeza de los resultados de la evidencia identificada, es difícil extraer una conclusión sobre el balance entre efectos deseables e indeseables, pero que añadiendo su experiencia de uso en la práctica clínica (especialmente de los EA del fármaco) y la existencia además de algunos estudios fuera del cuerpo de evidencia revisado que indican un posible efecto beneficioso en otras condiciones de salud relacionadas, considera que el balance está probablemente a favor del uso de adalimumab para el tratamiento de las manifestaciones mucocutáneas y articulares del SB.

Infliximab

Se identificó un EO no controlado que incluyó 77 pacientes tratados con infliximab forma subcutánea a una dosis de 5 mg/kg en las semanas 0, 2, 6 y, después, cada 4-6 semanas (**Vallet et al. 2015**⁴⁷), sin que indiquen el seguimiento total. Además, se identificaron 3 series de casos (**Dincses et al. 2019**⁶⁰, **Ryu et al. 2014**⁶¹ y **Aikawa et al. 2011**⁶²) y 12 artículos de casos aislados⁶³⁻⁷⁴, que en total describieron 17 pacientes. De todos estos estudios considerados para el infliximab, únicamente **Andonopoulos et al. 2003**⁶⁸ administraron el fármaco por vía intraarticular, utilizando una sola dosis de 100 mg por rodilla. En el resto de estudios, fue administrado por vía intravenosa a una dosis de 5 mg/kg, excepto en **Aikawa et al. 2011**⁶², **Maxwell et al. 2002**⁷³, **Connolly et al. 2005**⁶³ y **Estrach et al. 2002**⁶⁴, que utilizaron una dosis menor (3 mg/kg) (en el caso de **Aikawa et al. 2011**⁶², solo inicialmente), y **Goossens et al. 2001**⁶⁵, que emplearon 10 mg/kg. La pauta de administración varió ampliamente entre los estudios considerados, pero una gran mayoría aplicaron el tratamiento en las semanas 0, 2 y 6 y, a continuación, cada 8 semanas.

La calidad de la evidencia se consideró muy baja por provenir de EO sin grupo comparador, estudios de series de casos y casos aislados, que presentan un alto riesgo de sesgo y heterogeneidad en las características de los participantes en los diferentes estudios.

En el balance entre beneficios y riesgos, la evidencia muestra que el tratamiento con infliximab, a una dosis de 5mg/kg, podría lograr una mejora de las úlceras orales (remisión, tamaño de las úlceras) en algunos pacientes, pero puede que en otros no; podría lograr una mejoría o remisión (parcial o incluso total) de las úlceras genitales, las manifestaciones mucocutáneas y de las articulares (artritis, artralgia, dolor/ hinchazón articular, sinovitis). Es posible que pueda mejorar en algunos pacientes la actividad de la enfermedad, el estado funcional (HAQ) y la ansiedad y depresión. Sin embargo, parece aumentar el riesgo de sufrir EA potencialmente graves como infecciones respiratorias.

Otras consideraciones: Al igual que en el caso de adalimumab, la descripción de los resultados de seguridad entre muchos de los estudios revisados es muy limitada, potencialmente subjetiva y, en ocasiones, se encuentra ausente. La mayoría de los EA objetivados en los diferentes estudios observacionales están en consonancia con los que se recogen en las fichas técnicas del fármaco (urticaria, reacciones cutáneas en el lugar de inyección, aumento del número de infecciones o reactivación de infecciones crónicas e insuficiencia cardiaca)⁷⁵⁻⁸⁰.

Las recomendaciones EULAR 2008⁶ y su actualización en 2018⁷ posicionan los fármacos inhibidores del TNF α alfa (infliximab y adalimumab) en casos seleccionados de afectación

mucocutánea, dependiendo de las características individuales del paciente en cuanto a seguridad, el coste y la disponibilidad de estos agentes en cada país y las preferencias del paciente. En el documento no se exponen las características “tipo” que deben cumplir los pacientes para ser candidatos a recibir tratamiento con fármacos inhibidores del TNF α (infliximab y adalimumab). En cuanto a la afectación articular, EULAR recomienda el uso de inhibidores del TNF α (infliximab y adalimumab) en casos recurrentes o de artritis crónica, al mismo nivel que Azatioprina o Interferón alfa.

Fuera del SB, en otras patologías inmunomediadas, los estudios anteriormente mencionados para adalimumab, informan resultados positivos de igual forma para infliximab en el control de la afectación mucocutánea y articular^{58, 59}.

El GE observa que, dada la baja certeza de los resultados de la evidencia identificada, es difícil extraer una conclusión sobre el balance entre efectos deseables e indeseables, pero que añadiendo su experiencia de uso en la práctica clínica (especialmente de los EA del fármaco) y la existencia además de algunos estudios fuera del cuerpo de evidencia revisado que indican su efecto beneficioso en otras condiciones de salud relacionadas, considera que el balance está probablemente a favor del uso de infliximab para el tratamiento de las manifestaciones mucocutáneas y articulares del SB.

Inhibidores de la IL-1

Anakinra subcutáneo

La RS de la literatura identificó un EO piloto prospectivo no controlado (**Grayson et al 2017**)⁸¹ que valoró la eficacia del anakinra subcutáneo en el tratamiento de las úlceras orogenitales durante al menos 6 meses. Además, se identificó una serie de 9 casos (**Cantarini et al 2015**)⁸², en la que solamente 3 pacientes tenían manifestaciones mucocutáneas y articulares refractarias, uno de ellos tratado previamente con infliximab y etanercept, y dos casos aislados que también habían recibido previamente terapia biológica (**Caso et al 2014; Emmi et al 2013**)^{83, 84}. Todos fueron tratados con anakinra 100 mg/d. Los resultados identificados corresponden a un total de 11 pacientes (7 mujeres) tratados con anakinra, con una edad media (DE) de 32,9 (12,3) años (rango 19-59).

La calidad global de la evidencia se consideró muy baja por provenir de EO sin grupo comparador y series de casos.

En el balance de los efectos, los resultados provenientes de la escasa evidencia identificada, muestran que el tratamiento con anakinra podría lograr una mejora en el número y el grado de las úlceras orales, genitales, así como una posible mejora las manifestaciones cutáneas y articulares, aunque basado en estudios no comparativos con un número de pacientes incluidos extremadamente escaso (n= 3-6 pacientes). Así mismo, la evidencia no permite saber si tiene efecto sobre la mejora la actividad de la enfermedad (según el índice BDCAF y BSAS) y la calidad de vida (según BDQoL). Por otro lado, podría aumentar el riesgo de sufrir EA como infecciones del tracto respiratorio superior, edemas o muguet oral.

Otras consideraciones: En cuanto a las manifestaciones articulares, anakinra está indicado en el tratamiento de otras condiciones de salud como son la artritis reumatoide (tras respuesta insuficiente a metotrexato), la artritis idiopática juvenil sistémica, la enfermedad de Still del adulto, fiebre mediterránea familiar y síndromes asociados a criopirina o CAPS (enfermedad inflamatoria multisistémica de inicio neonatal (NOMID)/síndrome articular, cutáneo y neurológico infantil crónico (CINCA), síndrome de Muckle-Wells (MWS) y síndrome

autoinflamatorio familiar por frío (FCAS)^{85, 86}, y enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19). Aunque los resultados de seguridad son generalmente vagos y con una potencial carga de subjetividad, los EA informados en los estudios observacionales identificados en la RS son concordantes con lo expuesto en la ficha técnica de anakinra. En otras condiciones de salud como artritis reumatoide, se observó una tasa en torno al 2% de infecciones graves (afecciones bacterianas, como celulitis, neumonía e infecciones óseas y articulares). En estudios clínicos y durante el uso tras la comercialización, raramente se han observado casos de infecciones oportunistas que incluyen hongos, micobacterias, bacterias y virus. La neutropenia y la trombopenia se presentaban en torno al 2,4 y al 1,9% respectivamente. De forma poco frecuente se han notificado reacciones alérgicas con anakinra, que incluyen reacciones anafilácticas, angioedema, urticaria, erupción y prurito. La mayoría de estas reacciones fueron erupciones maculopapulares o urticariales (Bresnihan et al 1998; Cohen et al 2004)^{87, 88}.

Canakinumab

Solamente se identificó una serie de 3 casos (**Vitale et al. 2014**)⁸⁹, uno de ellos también refractario a los inhibidores del TNF α , que fueron tratados en monoterapia con canakinumab subcutáneo 150 mg cada 6 semanas (un paciente) o cada 8 semanas (los otros dos), pero la valoración de las manifestaciones mucocutáneas y articulares o de las úlceras orogenitales se efectuó de forma agregada. Dos de los pacientes descritos también fueron tratados previamente con anakinra y aparecen en la serie de **Cantarini et al 2015**⁸².

La calidad global es muy baja por provenir de una serie de casos con muy escaso número de participantes (n=3). Los resultados provenientes de la escasísima evidencia identificada, muestran que canakinumab, en algunos casos, podría tener un cierto efecto beneficioso sobre la remisión de las úlceras orogenitales y las manifestaciones mucocutáneas y articulares (1/3 pacientes), sin que se hayan identificado sobre el riesgo de EA en estos pacientes.

Otras consideraciones: Canakinumab tiene un perfil de seguridad superponible al de anakinra. Según ficha técnica se han reportado como EA frecuentes en múltiples patologías (CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF, AIJS, gota artrítica): síntomas generales, reacciones en el lugar de inyección e infecciones (tracto respiratorio, celulitis, gastroenteritis e infecciones del tracto urinario). Además, se ve de forma frecuente aparición de neutropenia (igual que anakinra) pero menos trombopenia^{90, 91}.

Las recomendaciones EULAR 2018 sugieren que anakinra y canakinumab podrían ser beneficiosos en el tratamiento de las manifestaciones mucocutáneas, pero no dan una recomendación sobre ello⁷.

La escasa evidencia sobre el uso Inhibidores de la IL-1 hacen difícil hacer un juicio sobre el balance de los efectos de estos tratamientos sobre los pacientes con manifestaciones mucocutáneas y articulares del SB refractario a tratamiento condicional. No obstante, el GE, en base a su propio criterio y a la evidencia adicional indirecta procedente de otras condiciones de salud, considera que podría utilizarse como alternativa en última línea.

Anti-IL 12/23: Ustekinumab subcutáneo

Se identificaron dos EO prospectivos no controlados con un total de 45 pacientes. **London et al. 2021**⁹² realizaron un estudio en 7 centros de Francia (n=15) que evaluó la eficacia del fármaco en las UO o UG refractarias (estudio STELABEC). Los pacientes incluidos fueron tratados con ustekinumab 90 mg a las semanas 0, 4 y 16, y luego las semanas 28 y 40 si había respuesta a la semana 24, con un seguimiento de 52 semanas. El también estudio francés de **Mirouse et al.**

2019⁹³, realizado en tres centros con 30 pacientes, evaluó la eficacia en las UO del ustekinumab 90 mg administrado las semanas 0, 4 y luego cada 12 semanas. En ambos estudios se permitió el tratamiento con corticoides e inmunosupresores a dosis estables. 4 pacientes en cada uno de los estudios se retiraron por EA o ineficacia.

La calidad global de la evidencia se consideró muy baja por provenir de dos EO con bajo número de pacientes y sin grupo comparador.

La evidencia muestra que el tratamiento con ustekinumab subcutáneo 90 mg, parece tener efecto en la mejora (parcial o completa) de las UO (90-100% de los pacientes; n=30; p=NI) y la disminución del dolor de las UO (n=15; p=NI) y del número de UO y UG (n=15-30; p<0,05), así como de en la reducción del número de pacientes con afectación articular (n=15-30; p=NI), de la mejora de la actividad de la enfermedad (según el índice BDCAI y BSAS; p<0,05) y en mejora la CVRS (según BDQoL y SF-36; n=15; p<0,05) y posiblemente en el ahorro de corticoides. Por otro lado, podría aumentar el riesgo de sufrir infecciones del tracto respiratorio superior, prurito y cefaleas, principalmente.

Otras consideraciones: Los EA más frecuentes observados en los 2 estudios observacionales de esta revisión sistemática están en consonancia con los reportados en la ficha técnica de ustekinumab (estudiados sobre población con psoriasis y/o artritis psoriásica): síntomas generales, síntomas gastrointestinales (diarrea y náuseas), infecciones del tracto respiratorio superior y reacciones locales en el sitio de la inyección (prurito)^{94, 95}. En otras condiciones de salud (artritis psoriásica), se ha informado que ustekinumab puede ser un fármaco seguro con menos EA que los fármacos inhibidores del TNF α , con al menos un EA (no neoplásico) en el 34,6% de los pacientes tratados con ustekinumab y en el 39,7% de los tratados con inhibidores del TNF α , con un 6,3% y un 7,2%, respectivamente, que registraron al menos un EA grave (En el grupo de ustekinumab se observan 1 paciente con infección grave por COVID, 1 erisipela, 1 neumonía con criterios de ingreso, 1 pielonefritis, 1 infección postoperatoria de la herida y una infección cutánea no especificada). Durante los años de seguimiento 2 y 3, se registraron neoplasias malignas en 3/494 (0,6%) pacientes tratados con ustekinumab y en 4/557 (0,7%) pacientes tratados con inhibidores del TNF α . Los pacientes tratados con ustekinumab presentaron una menor tasa de EA clínicamente relevantes frente a los tratados con inhibidores del TNF α en varios subgrupos definidos por las características basales. Aunque no se detectaron diferencias clínicamente relevantes para los EA (figura 5B), la tasa de infecciones fue inferior con ustekinumab frente a inhibidores del TNF α (Gossec et al 2022)⁹⁶.

En otras condiciones de salud como la enfermedad inflamatoria intestinal, ustekinumab parece ser eficaz en el control de las manifestaciones extraintestinales (cutáneas, articulares, etc.). Con respecto a las artralgiar/artritis, 129 pacientes (49,0%) con artritis/artralgia al inicio del estudio, se resolvieron en 89 (58,9% de los 129; 33,8% del total de la muestra) a la semana 52 (p< 0,0001). Con respecto al eritema nodoso hubo resolución total de los 10 pacientes que presentaban al inicio de ustekinumab (Narula et al 2021)⁹⁷.

El GE, en base a la evidencia de muy baja calidad identificada, a la evidencia adicional indirecta procedente de otras condiciones de salud y a su propio criterio y experiencia, considera que el tratamiento con ustekinumab subcutáneo presenta probablemente un balance favorable entre efectos beneficiosos y efectos no deseados para este fenotipo del SB refractario.

Anti-IL 17 Secukinumab subcutáneo

Dos EO retrospectivos no controlados evaluaron secukinumab subcutáneo para el tratamiento del fenotipo mucoso y articular refractario (n=20; 18 mujeres). Los pacientes habían sido

refractarios al menos a un inhibidor del TNF α . En el estudio multicéntrico de **Fagni et al. 2020**²⁷, 9 pacientes con menos de 5 articulaciones afectadas fueron tratados con la dosis de 150 mg/mes y los otros 6, con ≥ 5 articulaciones afectadas, fueron tratados con la dosis de 300 mg/mes. La dosis podía aumentarse a 300 mg/mes en caso de mal control de la enfermedad y si había mala respuesta se aumentaba la frecuencia. Los pacientes fueron tratados desde al menos 6 meses y hasta 24 meses (n=7). Se permitió la colchicina, corticoides e inmunosupresores como en la práctica clínica. En el estudio de **Di Scala et al. 2019**²⁸ fueron tratados 5 pacientes, 4 pacientes cumplían criterios de espondilitis anquilosante, a las que se les administró 150 mg/mes, y a la otra con criterios de artritis psoriásica se le administró 300 mg/mes, durante una media de 9,6 meses (6 a 15 meses).

La calidad global de la evidencia se consideró muy baja por provenir de EO con bajo número de pacientes y sin grupo comparador.

En el balance entre efectos deseables e indeseables esperados, la evidencia muestra que el tratamiento con secukinumab subcutáneo, a una dosis de 150-300mg/mes, podría mostrarse eficaz en la consecución parcial o completa del control de las manifestaciones periféricas (reducción o ausencia de las UO en 28 días anteriores y mejora del DAS28) y la aparición de nuevas UO y mejora en las UG (n=15), podría así mismo contribuir a la resolución de las manifestaciones articulares y actividad de la enfermedad (según índices DAS28, BASDAI y BDCAF; n=5-15; p<0,05) y contribuir al ahorro en el uso de corticoides. Calidad MUY BAJA. Por otro lado, podría aumentar el riesgo de sufrir EA como infecciones urinarias, genitales u orales.

Otras consideraciones: Las recomendaciones EULAR 2018 no dan recomendación al respecto afirmando que la inhibición de IL-17 no es eficaz en el dominio mucocutáneo⁷. Esto se basa en el ensayo clínico de Secukinumab en uveítis en enfermedad de Behçet (Dick et al 2013)⁹⁸, que informa una finalización del ensayo de forma precoz por no consecución de objetivo primario: no diferencias entre Secukinumab 300 vs. Placebo en recurrencia de uveítis. Sin embargo, como podemos observar en estos dos EO, secukinumab podría suponer una alternativa eficaz en el dominio mucocutáneo y articular sin afectación ocular.

En cuanto a la seguridad, los EA más frecuentes observados en los 2 estudios observacionales de esta revisión sistemática están en consonancia con los reportados en la ficha técnica de secukinumab (estudiados sobre población con psoriasis y/o artritis psoriásica y espondiloartropatía inflamatoria): cefalea, infecciones por hongos e infecciones de vías respiratorias altas^{99, 100}.

Adicionalmente, en otras condiciones de salud, existen publicaciones donde se describen casos de enfermedad tipo Behçet o pseudoBehçet o empeoramiento tras inicio de secukinumab. Dincses y colaboradores informan de 1 paciente diagnosticado de espondilitis anquilosante que tras la tercera dosis de secukinumab comienza con cuadro febril, artralgias, aumento de reactantes de fase aguda, úlceras orales/genitales, episodios de tromboflebitis en extremidades inferiores y panuveítis bilateral; y un segundo paciente con diagnóstico de EB y espondilitis anquilosante que tras inicio de secukinumab por empeoramiento a nivel axial se agravó su cuadro vasculítico (Dincses et al 2019)¹⁰¹. En un estudio reciente de extensión a 5 años que engloba los pacientes con otras condiciones de salud como la psoriasis, la artritis psoriásica o la espondilitis anquilosante, se ha demostrado que secukinumab es un fármaco seguro. Los EA más frecuentes durante todo el periodo del estudio en los pacientes con PsO, PsA y EA fueron nasofaringitis (por 100 pacientes año: 22,6, 11,6 y 10,7, respectivamente), cefalea (por 100 pacientes año: 7,3, 3,8 y 3,8, respectivamente), diarrea (por 100 pacientes año: 4,2, 3,9 y 4,0, respectivamente) e infección de las vías respiratorias altas (por 100 pacientes año: 5,3, 8,8 y 4,5, respectivamente) (Gottlieb et al 2022)¹⁰².

El GE, reconoce que la baja calidad de la evidencia dificulta el establecimiento de un juicio cierto. Sin embargo, en base a la evidencia identificada, a su propio criterio y experiencia clínica y a evidencia adicional indirecta procedente de otras condiciones de salud, considera que el balance de los efectos deseados e indeseados probablemente favorece al uso de secukinumab para el tratamiento de estas manifestaciones del SB refractario.

Tocilizumab intravenoso

Se identificaron tres artículos sobre tocilizumab, dos series de casos con cuatro¹⁰³ y dos pacientes²⁹, respectivamente, y un caso aislado¹⁰⁴. Los siete pacientes eran refractarios a una o más terapias biológicas. La serie de 4 casos de **Deroux et al. 2016**¹⁰³ recibieron tratamiento con tocilizumab intravenoso a dosis de 8 mg/kg/mes entre 6 y 20 meses, mientras que los dos casos de **Diamantopoulos et al. 2013**²⁹ fueron tratados con la misma dosis, uno con una única infusión por empeoramiento y EA y el otro con tres dosis. **Caso et al. 2013**¹⁰⁴ describe a una paciente con SB con un penfigoide foliáceo concomitante cuyas lesiones cutáneas (penfigoide y eritema nodoso) y artralgias fueron tratadas con 480 mg intravenoso mensuales durante al menos 14 meses.

La calidad global de la evidencia se consideró muy baja por provenir de dos series de casos y casos aislados.

En el balance de los efectos derivados de la evidencia obtenida, la escasa evidencia identificada sobre tratamiento con tocilizumab a dosis de 8 mg/kg/mes y 480 mg intravenoso mensuales, muestra resultados ambiguos sobre las UO y UG, con mejoría, empeoramiento o sin cambios en su estado en diferentes casos (n=5). También muestra una posible mejora de las manifestaciones cutáneas y articulares (n=3) y la actividad de la enfermedad (según índice BDCAF; n=4), pudiendo así mismo contribuir al ahorro en el uso de corticoides. No existen datos sobre el riesgo de presentar efectos no deseados en estos pacientes, excepto el reporte de un caso de herpes labial y otro de dolor retroesternal severo.

Otras consideraciones: Basándose en 2 reportes de casos, las recomendaciones EULAR 2018 afirman que la inhibición de IL-6 no es eficaz en el dominio mucocutáneo, incluso pudiendo existir empeoramiento de las lesiones⁷ (seguramente debido al papel fundamental de la IL-6 en la homeostasis de las células epiteliales y la cicatrización de heridas cutáneas). En el primero, Diamantopoulos y colaboradores exponen 2 casos de empeoramiento de UO y UG tras inicio de tocilizumab por falta de eficacia a diversos FAMEsc y FAMEb (Diamantopoulos et al 2013)²⁹. En el segundo, Cantarini y colaboradores exponen 1 caso de empeoramiento tras inicio de tocilizumab endovenoso por respuesta insuficiente a inhibidores del TNF α ¹⁰⁵. En ambos, tocilizumab se administró de forma endovenosa. Emmi y colaboradores informan de otro caso de enfermedad de Behçet con fenotipo mucocutáneo y vascular con fallo a múltiples terapias biológicas. Se decide iniciar tratamiento con tocilizumab endovenoso a dosis de 8 mg/kg con exacerbación de las úlceras orales (Emmi et al 2016)¹⁰⁶.

Desde el punto de vista de las manifestaciones articulares, tocilizumab está indicado en otras condiciones de salud como la artritis reumatoide (en monoterapia o combinado con metotrexato) y artritis idiopática juvenil (sistémica y poliarticular)¹⁰⁷. Según su ficha técnica, los principales riesgos del uso de este fármaco son el aumento en el riesgo de infección (tracto respiratorio superior, neumonía y celulitis) en los pacientes tratados con tocilizumab es el principal efecto adverso, así como la aparición de neutropenia. De igual forma se describen con frecuencia alteración de las transaminasas^{107, 108}. Estos datos son concordantes con los observados en pacientes con otras patologías que reciben tratamiento con tocilizumab¹⁰⁹⁻¹¹².

Además, estos datos son coherentes con los resultados obtenidos de los estudios que analizan el uso de tocilizumab en otras vasculitis^{113, 114}. Igualmente, la tasa y el tipo de EA fue similar en pacientes tratados con tocilizumab a consecuencia de otras manifestaciones clínicas de la enfermedad^{103, 115-119}.

El GE, en base a la escasa evidencia identificada, a la evidencia adicional fuera del cuerpo de evidencia revisado y a su propio criterio clínico, considera que el balance de los efectos probablemente no favorece el uso de tocilizumab en este contexto.

Rituximab intravenoso

Se identificó un único caso descrito por **Zhao et al. 2014**³⁰ de una mujer de 18 años con úlceras orogenitales, eritema nodoso y artritis refractarias a corticoides, inmunosupresores y dos inhibidores del TNF α , que fue tratada con rituximab intravenoso 1 g (días 0 y 15) cada 6 meses durante al menos 4 años.

La calidad global de la evidencia se consideró muy baja por provenir de la descripción de un solo caso. La evidencia sobre los efectos de rituximab intravenoso provienen de un solo caso aislado, que presentó un efecto positivo en las UO, manifestaciones cutáneas y articulares a los 4 meses de tratamiento, y un efecto ahorrador de corticoides desde los 6 meses y hasta 4 años. No existen datos sobre el riesgo de presentar efectos no deseados. El GE no tiene experiencia en el tratamiento de las manifestaciones mucocutáneas y articulares del SB con rituximab, por lo que considera que no es posible establecer un balance de los efectos ni por tanto establecer una recomendación sobre su uso en pacientes con fenotipo mucocutáneo y articular del SB refractario.

Otras consideraciones: En otras condiciones de salud como la artritis reumatoide, Rituximab en combinación con metotrexato, está indicado en pacientes adultos para el tratamiento de artritis reumatoide activa grave en pacientes que hayan presentado una respuesta inadecuada o intolerancia a otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME), incluyendo uno o más tratamientos con inhibidores del TNF α . De igual forma, también tiene indicación en 2 vasculitis de vaso pequeño como son la granulomatosis con poliangeítis y la poliangeítis microscópica, en combinación con glucocorticoides (inducción de remisión)^{120, 121}. Extrapolando los datos de seguridad en otras condiciones de salud (artritis reumatoide y vasculitis de pequeño vaso - GPA, PAM -), según ficha técnica, los principales EA secundarios al tratamiento con rituximab son reacciones relacionadas con la infusión, síntomas generales, diarrea y cefalea (entre un 10-20%), infecciones leves o moderadas mayoritariamente del tracto respiratorio superior y tracto urinario, leucoencefalopatía o neutropenia¹²⁰⁻¹²³.

Otros tratamientos

La RS no identificó evidencia sobre **tofacitinib** en este dominio del SB refractario. En forma de carta, en 2020 Liu et al. publicaron un estudio piloto con 13 pacientes con SB refractario tratados con tofacitinib (inhibidor JAK 1/3) 5mg dos veces al día. Solo 2 casos presentaban clínica articular y alcanzaron mejoría completa (**Liu et al 2020**)¹²⁴. El GE considera que no existen datos ni experiencia en la que sustentar una recomendación.

Equidad, aceptabilidad y factibilidad de la implementación

Apremilast, pese a estar aprobado en ficha técnica para una de las condiciones de salud analizadas (uso en las UO en SB candidato a tratamiento sistémico), no se encuentra financiado

en este momento por el Sistema Nacional de Salud (SNS) para esa indicación en SB (sí para Psoriasis y Artritis psoriásica), dificultando el acceso de estos pacientes al tratamiento ya que es necesaria la autorización de la Dirección hospitalaria para su administración, causando inequidades en aquellos pacientes cuyos Servicios de Farmacia autoricen usos más restrictivos. De igual forma, el GE considera que los fármacos INF alfa 2a, adalimumab e infliximab, al no estar aprobados en ficha técnica para la condición de salud analizada, y ser necesaria la autorización de la Dirección del hospital para su uso, puede presentar complicaciones a la hora de su implementación e inequidades entre pacientes con diferente renta o con servicios hospitalarios más restrictivos. En aquellos pacientes que presentasen concomitantemente afectación ocular refractaria a tratamiento sistémico convencional, podría prescribirse adalimumab sin necesidad de aprobación ya que está indicado en el uso de uveítis no anteriores no infecciosas y está financiado por el SNS. Tanto adalimumab como infliximab actualmente disponen de fármacos biosimilares que reducen mucho el coste del tratamiento a largo plazo y posiblemente faciliten el acceso de los pacientes a estos tratamientos.

También en el caso de rituximab, está disponible un fármaco biosimilar que reduce el coste del tratamiento a largo plazo y posiblemente haga más fácil el acceso de los pacientes a este tratamiento.

El GE considera que los fármacos inhibidores de la IL-1 (anakinra y canakinumab), ustekinumab, secukinumab, tocilizumab y rituximab, pueden presentar dificultades para su implementación, debido a que no disponen de indicación en ficha técnica para ningún dominio del SB y su precio por paciente es más elevado que el de otros fármacos como adalimumab o infliximab.

Finalmente, con respecto a la aceptabilidad por parte de los pacientes, el GE considera que es probable que el tratamiento de las manifestaciones mucocutáneas y articulares del SB con FAME sintéticos específicos (apremilast) o con FAME biológicos sea generalmente aceptado por los pacientes y los prescriptores, ya que se trata de fármacos con amplia experiencia en su uso en otras enfermedades, con perfil de seguridad aceptable y que generalmente se utilizan en pacientes con afectación potencialmente grave que precisan control rápido de la inflamación.

Valoración de los desenlaces por parte de los pacientes

El grupo elaborador, en base a su propio criterio, ha considerado poco probable que exista variabilidad en cuanto a cómo los pacientes valoran los desenlaces principales.

6.2. Manifestaciones vasculares

En pacientes con fenotipo vascular refractarios del Síndrome de Behçet ¿cuál es la eficacia y seguridad de los tratamientos farmacológicos sistémicos?

La prevalencia de afectación vascular en personas con SB oscila entre un 8% (Japón) y un 62,3% (Marruecos). Las manifestaciones vasculares pueden suponer una complicación grave del SB, con una considerable morbi-mortalidad sobre todo en varones jóvenes. Se estima que entre el 18% y 29% de los pacientes con SB presentan este tipo de manifestaciones (Thomas et al 2020)¹²⁵, mientras otras estimaciones hablan de un 15-50% (Bettioli et al 2023)¹²⁶. El SB puede afectar a todo el árbol vascular, venas y arterias de todos los tamaños, provocando eventos vasculares recurrentes, principalmente trombosis venosa superficial (TVS) y profunda de miembros inferiores (TVP); pero también puede originar trombosis en localizaciones atípicas como el seno venoso cerebral (TSVC), las venas suprahepáticas (Budd Chiari), trombos intracardíacos y trombosis arteriales.

En este contexto, una comprensión más profunda de los riesgos derivados de las complicaciones cardiovasculares y tromboembólicas permitirán un mejor manejo, a largo plazo, de los pacientes con SB. Una de las principales dificultades para valorar la evidencia es la ausencia de ensayos clínicos y estudios que comparen los distintos fármacos. Aunque se han realizado varias revisiones sistemáticas, no hay unas directrices ni recomendaciones a este respecto.

Recomendaciones

Recomendación 4: En pacientes con Síndrome de Behçet con fenotipo vascular refractario o recidivante tras el tratamiento convencional, se sugiere el uso de anticuerpos monoclonales inhibidores del TNF α , preferentemente infliximab. Como otra opción podría ser adalimumab. (Recomendación fuerte a favor).

Recomendación 4.1: También se valorará su utilización en pacientes con afectación vascular grave de debut que precisen de un control rápido de la inflamación (Recomendación de BPC).

Recomendación 4.2: En caso de ineficacia de los inhibidores del TNF α , se sugiere tocilizumab como alternativa (Recomendación de BPC).

Recomendación 5: En pacientes con Síndrome de Behçet con fenotipo vascular, con manifestaciones trombóticas, además del tratamiento inmunosupresor, se recomienda:

- En caso de enfermedad trombótica venosa, anticoagulación según las guías de práctica clínica generales del tratamiento del tromboembolismo venoso (Recomendación de BPC).
- En caso de trombosis en territorios arteriales, antiagregación según las guías de práctica clínica y consensos sobre el diagnóstico y tratamiento de eventos isquémicos agudos (Recomendación de BPC).

Consideraciones clínicas relevantes:

- Consideraciones de implementación:
 - En el caso de los tratamientos inhibidores del TNF α , el GE considera que los EA no son tan frecuentes, pero sí pueden llegar a ser graves. No obstante, se pueden minimizar con protocolos de despistaje de infecciones crónicas y un programa de vacunación del paciente inmunodeprimido:
 - Previo al inicio de fármacos inhibidores del TNF α , y por extensión al resto de biológicos, es muy importante el despistaje de tuberculosis con radiografía de tórax, prueba de la tuberculina y/o IGRA según el caso, así como serologías de lúes y virus de hepatitis B y C, y VIH.
 - Se debe valorar vacunación previa para neumococo, hepatitis B, gripe estacional y Herpes Zoster, previa al inicio del tratamiento, sin que esto retrase su administración en casos graves.
- Monitorización y evaluación
 - Se deben realizar analíticas periódicas y valorar posteriormente la posibilidad de optimización del tratamiento en caso de alcanzar mejoría o remisión, así como la

monitorización estrecha de los potenciales efectos adversos, principalmente infecciones en la terapia biológica y eventos hemorrágicos en el tratamiento anticoagulante.

- En el caso de los antagonistas de la vitamina K, se debe realizar la monitorización periódica del INR para ajuste de la dosis de anticoagulante necesaria para mantener INR entre 2 y 3.

Justificación

La búsqueda sistemática de la literatura no identificó ECA. El manejo de las manifestaciones vasculares del Behçet varía según el área afectada y la evidencia de las terapias se basa en EO. Por otro lado, no hay una definición clara de refractariedad en Behçet vascular. En trombosis de repetición o refractarias, el GE ha emitido una recomendación fuerte a favor de utilizar inhibidores del TNF α , preferentemente infliximab, aunque también puede emplearse adalimumab, a pesar de la baja calidad de la evidencia identificada. La experiencia clínica de uso favorable y la situación de gravedad de estos pacientes, en muchos casos abocados a un potencial desenlace fatal, han llevado al GE a llegar a este acuerdo. Si existe fallo a los inhibidores del TNF α , algunas series de casos parecen sugerir que tocilizumab puede ser una alternativa)^{127, 128}. En las TVP de repetición la terapia inmunosupresora es crucial para prevenir recaídas y reducir el riesgo de complicarse con síndrome posttrombótico (síntomas y signos de insuficiencia venosa crónica e incapacitante)¹²⁹. No hay consenso sobre la duración del tratamiento inhibidor del TNF α tras alcanzar remisión clínica en SB y las recaídas pueden ocurrir en cualquier momento, lo que justifica un seguimiento estrecho, y parece prudente prolongar el tratamiento inhibidor del TNF α , especialmente en pacientes con manifestaciones vasculares y neurológicas¹³⁰. El GE, en base a su experiencia clínica y a estudios de baja calidad, ha considerado emitir una recomendación de BPC a favor del uso de los inhibidores del TNF α en casos con afectación vascular grave de debut, y otra a favor del uso de tocilizumab como tratamiento alternativo cuando se produzca ineficacia de estos.

El tratamiento anticoagulante de las manifestaciones tromboticas del SB sigue siendo controvertido. Las recomendaciones EULAR 2018 no recomiendan anticoagulantes para prevenir recaídas de TVP, solo en casos refractarios y trombosis del seno cerebral. Tras realizar una RS al respecto y teniendo en cuenta la opinión de un hematólogo experto en coagulación, el GE consensua anticoagular a largo plazo a pacientes con SB y trombosis venosas recurrentes (**Guía ESC 2019**)¹³¹, mientras que se opta por antiagregar a los pacientes con trombosis en territorios arteriales (**Lawton et al 2022; Collet et al 2021**)^{132, 133}. Las situaciones donde debemos añadir terapia anticoagulante al tratamiento inmunosupresor son TVP, Budd Chiari, TSVC y trombosis intracardiaca, siempre tras despistaje de riesgo de sangrado (descartar aneurismas pulmonares asociados). La duración de la anticoagulación no está clara, tras un período inicial de 3-6 meses, debe ponderarse el riesgo trombotico y/o hemorrágico de forma individualizada y tener en cuenta que el SB puede considerarse como factor de riesgo para prolongar la terapia de forma indefinida, al menos mientras que la enfermedad esté activa. Las terapias de reperfusión (trombolisis mecánica o farmacológica) en casos graves de trombosis y la cirugía reparadora o embolización en aneurismas arteriales pueden ser necesarias y deben realizarse, siempre que sea posible, después de que la inflamación esté controlada con inmunosupresores para reducir las complicaciones postoperatorias¹³⁴.

Justificación detallada

Tratamiento inhibidor del TNF α

Infliximab

En la evaluación del estado de los pacientes **hasta los 3 meses**, se identificaron dos series de casos no controladas de pacientes refractarios con características basales heterogéneas realizados en Turquía (**Aksoy et al 2020; Seyahi et al 2007**)^{135, 136} que aportan un total de 30 pacientes. En algunos casos su condición al inicio era crítica (n=3) (**Seyahi et al 2007**)¹³⁶. En el seguimiento **entre 6 y 12 meses** se identificaron cuatro series de casos no controladas o estudios de caso (**Adler et al 2012; Endo et al 2007; Magro-Checa et al 2013; Yoshida et al 2012**) con un total de 10 pacientes¹³⁷⁻¹⁴⁰. Por último, en la evaluación a partir de los 12 meses, 15 estudios de serie de casos no controladas o estudios de caso informaron sobre la mejora o mantenimiento del paciente (n=95). (**Baki et al. 2006**¹⁴¹; **Vallet et al 2015b**⁴⁷; **Aksoy et al 2020**¹³⁵; **Chan et al 2016**¹⁴²; **Chattopadhyay et al 2022**¹⁴³; **Desbois et al 2018**¹⁴⁴; **Dincses et al 2019**⁶⁰; **Hamuryudan et al 2015**¹⁴⁵; **Hibi et al 2016**¹⁴⁶; **Kehribar et al 2020**¹⁴⁷; **Liew et al 2018**¹⁴⁸; **Nakamura et al 2016**¹⁴⁹; **Santos et al 2019**¹⁵⁰; **Schreiber et al 2011**¹⁵¹; **Uyaroglu e al 2019**¹⁵²). La heterogeneidad en las características basales de los pacientes en los diferentes estudios fue alta.

La calidad global de la evidencia para esta intervención se ha considerado muy baja. Esto es debido primeramente a que los estudios identificados son series de casos (y casos aislados) con pacientes expuestos a una intervención sin grupo de comparación, en los que existe heterogeneidad en la definición de las medidas de resultado y con una descripción pobre en la mayoría de estudios.

En el balance entre efectos deseables e indeseables esperados, los resultados de la evidencia identificada muestran que el tratamiento con Infliximab en pacientes con SB y fenotipo vascular refractarios puede alcanzar tasas de respuesta parcial hasta en un 90% de los pacientes a los 3 meses disminuyendo ligeramente este porcentaje a los 6-12 meses de tratamiento y manteniéndose prácticamente invariable en pacientes con seguimiento mayor a de 12 meses. Respecto a los datos de remisión completa los porcentajes a 3 meses de seguimiento superan el 70% de los pacientes, pero tras 6, 12 o a más de 12 meses estos porcentajes no alcanzan el 50% de los pacientes. Por otro lado, aumenta el riesgo de infecciones y reacciones alérgicas. El GE considera que estos efectos indeseables son moderados pero que, dados sus posibles beneficios, el balance probablemente favorece a la intervención.

Otras consideraciones: Según las recomendaciones EULAR 2018⁷, en una estimación combinada del riesgo de recurrencia de la trombosis venosa profunda (TVP) en pacientes con SB tratados con inmunosupresores y anticoagulantes en comparación con los tratados solo con anticoagulantes favorecieron el uso de inmunosupresores. Por otro lado, el tratamiento con anticoagulantes e inmunosupresores en comparación con inmunosupresores solos no proporcionó un beneficio significativo en la prevención de recaídas.

Además, en otras condiciones de salud como la enfermedad inflamatoria intestinal se ha visto que el tratamiento con infliximab puede inhibir la formación de trombos al actuar directamente en diferentes pasos de la cascada de citoquinas implicadas en la coagulación¹⁵³⁻¹⁵⁶, por lo que algunos autores sugieren que, en esta patología, el uso de infliximab es especialmente recomendable para pacientes con EII con un perfil hemostático activado¹⁵⁷. Más allá, investigadores suizos en un estudio retrospectivo unicéntrico encontraron que en pacientes con EII, la terapia con inhibidores de TNF α se asoció con un riesgo reducido de eventos trombóticos

(OR: 0,20), mientras que el uso de corticosteroides los aumentó (OR: 4,62). Un metaanálisis¹⁵⁸, mostró que los corticosteroides sistémicos se asociaron con una tasa significativamente mayor de complicaciones de TEV en pacientes con la EII en comparación con pacientes con EII sin medicación con esteroides (OR: 2,202), mientras que, por el contrario, el tratamiento con agentes inhibidores del TNF α redujo cinco veces el riesgo de TEV en comparación con la medicación con esteroides (OR: 0,267).

La mayoría de las reacciones adversas objetivadas en los diferentes estudios se recogen en la ficha técnica del fármaco (reacciones anafilácticas o de hipersensibilidad, infecciones e insuficiencia cardíaca)¹⁵⁹⁻¹⁶¹. Estudios en otras condiciones de salud, fundamentalmente artritis reumatoide y espondiloartritis, corroboran que los principales efectos secundarios del infliximab son las infecciones, objetivándose infecciones graves en solo un 6% de los pacientes, que en muy pocos casos obligaron a la suspensión del fármaco^{162, 163}. Los estudios sobre infliximab en otras vasculitis como la enfermedad de Kawasaki o la arteritis de Takayasu, muestra tasas de EA similares a otras poblaciones estudiadas, resolviéndose en la gran mayoría de los casos¹⁶⁴⁻¹⁶⁷. También se han observado EA similares en cuanto al tipo de efecto secundario y al porcentaje de afectación en otras manifestaciones clínicas de la enfermedad de Behçet^{168, 169}.

Adalimumab

En la RS de la literatura no se identificaron estudios que informaran de resultados del uso de adalimumab hasta los 3 meses ni hasta 12 meses. 5 series de casos proporcionan resultados del seguimiento de pacientes por más de 12 meses (**Vallet et al 2015⁴⁷**; **Aamar et al 2014¹⁷⁰**; **Desbois et al 2018¹⁴⁴**; **Emmi et al 2018¹³⁰**; **Hamuryudan et al 2015¹⁴⁵**) con un total de 42 personas incluidas.

La calidad global de la evidencia para esta intervención se ha considerado muy baja. Esto es debido primeramente a que los estudios identificados son series de casos (y casos aislados) con pacientes expuestos a una intervención sin grupo de comparación, en los que existe heterogeneidad en la definición de las medidas de resultado y con una descripción pobre en la mayoría de estudios.

En el balance entre efectos deseables e indeseables esperados, los resultados muestran que el tratamiento con adalimumab en pacientes con SB refractaria y fenotipo vascular puede alcanzar tasas de respuesta parcial de hasta en un 95% de los pacientes tras un seguimiento de 12 meses o mayor, mientras que los resultados son mucho más modestos (un 7,1% en el análisis conjunto de los estudios identificados) para los pacientes que alcanzan remisión completa. Por otro lado, adalimumab aumenta el riesgo de infecciones graves y urticaria. El GE considera que estos efectos indeseables pueden ser moderados pero que, dados sus posibles beneficios y aunque no se dispone de resultados de seguimientos menores a 12 meses, el balance probablemente favorece a la intervención.

Otras consideraciones: Según las recomendaciones EULAR 2018 en una estimación combinada del riesgo de recurrencia de la TVP en pacientes con SB tratados con inmunosupresores y anticoagulantes en comparación con los tratados solo con anticoagulantes favorecieron el uso de inmunosupresores con un riesgo relativo (RR) de 0,17 (IC del 95%: 0,08 a 0,35)⁷. Por otro lado, el tratamiento con anticoagulantes e inmunosupresores en comparación con inmunosupresores solos no proporcionó un beneficio significativo en la prevención de recaídas. La sociedad española de pediatría y la sociedad española de reumatología pediátrica, en sus protocolos de diagnóstico y tratamiento del SB, recomiendan considerar el uso de inhibidores del TNF α en casos de trombosis refractaria.¹⁷¹ Hay otras publicaciones de casos aislados (no refractarios) que

también informan de un posible efecto de adalimumab en pacientes con SB y afectación trombótica^{172, 173}.

La mayoría de las reacciones adversas objetivadas en los diferentes estudios se recogen en la ficha técnica del fármaco (urticaria e infecciones)⁵¹. Estudios en otras condiciones de salud corroboran que los principales efectos secundarios del adalimumab son las infecciones, objetivándose infecciones graves en solo un 2% de los pacientes¹⁷⁴⁻¹⁷⁷. En otras manifestaciones clínicas del SB como la uveítis, en la que Adalimumab es el único fármaco biológico con indicación en ficha técnica para el tratamiento de esta patología, se ha visto que el perfil de seguridad de ADA es consistente con estudios previos, tanto EC^{178, 179}, como estudios en práctica clínica habitual¹⁸⁰⁻¹⁸².

Tocilizumab

La RS de la literatura no arrojó estudios que informaran de resultados del uso de tocilizumab hasta los 3 meses. Se identificaron 2 series de casos con un total de 11 personas con un seguimiento entre 6 y 12 meses (**Eroglu et al 2021; Zhong et al 2021**)^{127, 128}. Además, se identificó un estudio de seguimiento (n=7) con edad mediana de 30 años (23 a 46) y el antecedente diagnóstico de SB, con una mediana de 72 meses (54 a 138). Se les administra una media de 7 dosis de tocilizumab (rango 3 a 15) (**Ding et al 2018**)¹⁸³.

La calidad global de la evidencia para esta intervención se ha considerado entre baja y muy baja. Esto es debido primeramente a que los estudios identificados son series de casos (y casos aislados) con pacientes expuestos a una intervención sin grupo de comparación, en los que existe heterogeneidad en la definición de las medidas de resultado y con una descripción pobre de los estudios.

En el balance entre efectos deseables e indeseables esperados, los resultados muestran que el tratamiento con tocilizumab en pacientes con SB refractario y fenotipo vascular puede alcanzar tasas de respuesta parcial hasta en un 90,9% de los pacientes tras 6-12 meses de tratamiento y remisión completa en casi la mitad de los pacientes (45,5%; C95%: 16,0 a 74,9), habiéndose observado en un estudio que estos porcentajes de remisión completa podrían mantenerse tras un seguimiento de 72 meses, aunque la calidad de la evidencia es muy baja y el número de participantes muy escaso, por lo que nuevos datos podrían arrojar resultados diferentes. Por otro lado, existe riesgo de que produzca aumento del riesgo de infecciones respiratorias. El GE considera que estos efectos indeseables son pequeños y que, por tanto, a pesar de la baja certeza de la evidencia y dados sus posibles beneficios, el balance probablemente favorece a la intervención.

Otras consideraciones: Se ha visto en otras condiciones de salud que tocilizumab podría reducir el perfil proaterotrombótico en pacientes con AR a través de la restauración de la función endotelial, la reducción del estrés oxidativo, la inhibición del perfil protrombótico e inflamatorio de los monocitos y la reducción en la generación de NETosis¹⁸⁴. Por otro lado, el riesgo de infección en los pacientes tratados con tocilizumab es conocido y está descrito en la ficha técnica del producto, donde se destacan como principales EA las infecciones en el tracto respiratorio superior, nasofaringitis, cefalea, hipertensión y elevación de la ALT^{107, 108}. Estos datos son concordantes con los observados en pacientes con otras patologías que reciben tratamiento con tocilizumab.¹⁰⁹⁻¹¹² Además, estos datos son coherentes con los resultados obtenidos de los estudios que analizan el uso de tocilizumab en otras vasculitis^{113, 114}. Igualmente, la tasa y el tipo de EA fue similar en pacientes tratados con tocilizumab a consecuencia de otras manifestaciones clínicas de la enfermedad^{103, 115-119}.

Tratamiento anticoagulante

En la mayoría de los estudios incluidos en la revisión de la literatura, no se mencionan las terapias anticoagulantes o antiagregantes como tratamiento concomitante a los fármacos biológicos. Respecto al tiempo que se ha mantenido la terapia anticoagulante, **Aksoy et al.** indica que a 19/27 pacientes se les administra anticoagulación durante una mediana de 18,5 meses (3-89) y que la misma no tiene relación con las recaídas de la enfermedad ni con la supervivencia de los fármacos inhibidores del TNF α ¹³⁵. **Santos et al.** indica que al paciente que describen se le administra warfarina previamente al inicio de infliximab, y el paciente presenta trombosis a pesar de ello. Tras el inicio de infliximab se cambia a apixaban y se suspende el tratamiento a los 6 meses. El paciente continúa en remisión tras 2 años sin anticoagulante y 3 años sin infliximab,¹⁵⁰.

Respecto al uso de fármacos antiagregantes, **Hibi et al.** especifica que se administra a 3/4 pacientes y que además a 2/4 pacientes se les administra también terapia anticoagulante¹⁴⁶. Otros estudios que mencionan tratamiento anticoagulante no especifican el tipo de terapia se utiliza (warfarina, enoxaparina) ni durante cuánto tiempo se mantiene. **Chan et al.** describe un caso con anticoagulación permanente (inicialmente con warfarina y posteriormente con enoxaparina) debido a la presencia de síndrome antifosfolípido¹⁴². **Emmi et al** describe que a 11/35 pacientes tratados con adalimumab y 10/35 pacientes tratados con FAMES se les administra warfarina, sin diferencias en las respuestas de estos grupos¹³⁰.

Otras consideraciones: El GE considera que los pacientes con SB que presenten TVP o embolias pulmonares (EP), deben tratarse según las recomendaciones de las principales guías de práctica clínica comunes a otros pacientes con tromboembolismo venoso^{131, 185}. El tratamiento inicial se basa en tratamiento anticoagulante durante un periodo inicial de 3-6 meses. Después de este período, dado que el evento trombótico se puede considerar secundario a un factor de riesgo persistente (enfermedad inflamatoria crónica), se sugiere valorar la anticoagulación de forma indefinida sin fecha planificada de interrupción^{186, 187}. En este caso debe tenerse en cuenta la preferencia del paciente y el riesgo previsto de tromboembolismo venoso recurrente o de hemorragia. La decisión se debe reevaluar al menos una vez al año y en momentos de cambios significativos en el estado de salud. No existen criterios para discontinuar la terapia anticoagulante; sin embargo, parece que debe prolongarse mientras la enfermedad de Behçet esté activa.

En el caso de manifestaciones trombóticas arteriales se prefiere anti agregar según las guías de práctica clínica y consensos sobre diagnóstico y tratamiento de eventos isquémicos agudos^{131, 132}. Las terapias de reperfusión (trombólisis mecánica o farmacológica) en casos graves de trombosis y la embolización en aneurismas arteriales pueden ser necesarias y deben realizarse, siempre que sea posible, después de que la inflamación esté controlada con inmunosupresores para reducir las complicaciones postoperatorias.

Fuera de la RS, en un estudio piloto publicado en 2020, 5 pacientes con SB vascular refractario a múltiples inmunosupresores y biológicos fueron tratados con **tofacitinib** (inhibidor JAK 1/3) 5mg dos veces al día con mejoría clínica y radiológica. (Liu et al 2020)¹²⁴. Además, en la fase de elaboración han aparecido nuevos datos; una publicación reciente con 17 casos de SB vascular refractario tratados con éxito con **baricitinib** (inhibidor JAK 1/2), por lo que parece que los inhibidores de JAK pueden tener un papel en este dominio específico del SB (Wang et al 2023)¹⁸⁸.

Son necesarios nuevos estudios que aporten información sobre esta intervención en el grupo de pacientes objeto de estas recomendaciones.

No se identificó evidencia sobre **Rituximab, Interferón o aIL-1 (anakinra y canakinumab)** en este dominio del SB refractario.

Equidad, aceptabilidad y factibilidad de la implementación

El GE considera que el coste de los fármacos biológicos es elevado (infliximab, adalimumab, tocilizumab) pero estos costes podrían reducirse utilizando fármacos biosimilares que están disponibles en su lugar. Además, los fármacos de administración subcutánea también podrían abaratar costes con respecto a los fármacos endovenosos ya que estos requieren ser administrados en un hospital de día con personal entrenado en su administración lo cual incrementa el coste final de los mismos. Probablemente la utilización de estos fármacos suponga un ahorro importante a largo plazo por las comorbilidades y carga de enfermedad asociadas a las complicaciones vasculares. Aunque no disponemos de datos de costes directos, puede haber un empeoramiento de la calidad de vida y los costes asociados tanto en el momento agudo como por las complicaciones crónicas de los pacientes con SB y fenotipo vascular no controlado, por lo que podemos asumir que estas intervenciones suponen un ahorro a largo plazo.

El GE, en base a su propio criterio, considera que la intervención probablemente no tenga impacto en la equidad ya que el acceso a estos fármacos suele ser uniforme en la mayoría de los hospitales. Considera así mismo que es probable que el tratamiento de los pacientes con SB y fenotipo vascular con FAMEs biológicos sea generalmente aceptada por los pacientes y los prescriptores, ya que se trata de fármacos con experiencia en su uso en otras enfermedades, con perfil de seguridad aceptable y conocido y que generalmente se utilizan en pacientes con afectación potencialmente grave que precisan control rápido de la inflamación.

En lo que respecta a la implementación, los fármacos biológicos infliximab, adalimumab y tocilizumab, al no estar aprobados en ficha técnica para la condición de salud analizada, y ser necesaria la autorización de la corporativa de farmacia o de la dirección del hospital para su uso, puede presentar complicaciones a la hora de su implementación.

Valoración de los desenlaces por parte de los pacientes

El grupo elaborador, en base a su propio criterio, ha considerado poco probable que exista variabilidad en cuanto a cómo los pacientes valoran los desenlaces principales.

6.3. Manifestaciones neurológico-parenquimatosas

En pacientes con fenotipo neurológico-parenquimatoso refractarios del Síndrome de Behçet ¿cuál es la eficacia y seguridad de los tratamientos farmacológicos sistémicos?

La afectación del sistema nervioso en la enfermedad de Behçet oscila entre un 5,3 y un 10% de los pacientes en función de la serie¹⁸⁹, y está habitualmente precedida por otras formas de la enfermedad. El sistema nervioso central (SNC) es el lugar de afectación neurológica más frecuente. También se puede afectar el sistema nervioso periférico, habitualmente de forma subclínica¹⁹⁰.

Según la localización principal de las lesiones en el SNC, se distinguen 2 patrones principales: el patrón parenquimatoso y el patrón vascular (no parenquimatoso). El tipo parenquimatoso es más prevalente, aparece entre un 20-60% de los casos. Se caracteriza por lesiones inflamatorias de pequeño tamaño en el tronco del encéfalo, hemisferios, ganglios de la base, médula espinal

y meninges. Estas lesiones pueden provocar síntomas por afectación cortical, piramidalismo o trastornos de conducta¹⁹¹. Se han descrito clínica sensitiva, trastornos del movimiento y epilepsia^{192, 193}. Su instauración aguda se asocia a una buena respuesta al tratamiento, pero su cronicidad puede provocar atrofia cerebral y predice una evolución más agresiva¹⁹⁴. También puede verse afectada la médula espinal, bien por contigüidad de las lesiones o de forma aislada, lo que constituye un factor de mal pronóstico y cuya forma más frecuente es la mielitis transversa multifocal¹⁹⁵. El tratamiento de la afectación neurológica-parenquimatosa en el SB es prioritario para evitar secuelas neurológicas y cognitivas.

Recomendaciones

Recomendación 6: En pacientes con Síndrome de Behçet con fenotipo neurológico-parenquimatoso refractario o recidivante tras el tratamiento convencional, se sugiere el uso de anticuerpos monoclonales inhibidores del TNF α , preferentemente adalimumab o infliximab (Recomendación fuerte a favor).

Recomendación 6.1: En caso de ineficacia de los inhibidores del TNF α , el grupo elaborador sugiere el uso de tocilizumab, a pesar de la escasa evidencia disponible. Otra opción terapéutica posible es rituximab (Recomendación de BPC).

Consideraciones clínicas relevantes:

- Consideraciones de implementación
 - En el caso de los tratamientos inhibidores del TNF α , el GE considera que los EA no son tan frecuentes, pero sí pueden llegar a ser graves. No obstante, se pueden minimizar con protocolos de despistaje de infecciones crónicas y un programa de vacunación del paciente inmunodeprimido:
 - Previo al inicio de fármacos inhibidores del TNF α , y por extensión al resto de biológicos, es muy importante despistaje de tuberculosis con radiografía de tórax, prueba de la tuberculina y/o IGRA según el caso, así como serologías de lúes y virus de hepatitis B y C, y VIH.
 - Se debe valorar vacunación previa para neumococo, hepatitis B, gripe estacional y Herpes Zoster, previa al inicio del tratamiento, sin que esto retrase su administración en casos graves.
 - Antes del inicio de Rituximab y en su seguimiento, se deben determinar los niveles de Inmunoglobulinas.
- Monitorización y evaluación
 - Se deben realizar analíticas periódicas y valorar posteriormente la posibilidad de optimización del tratamiento en caso de alcanzar mejoría o remisión, así como la monitorización estrecha de los potenciales efectos adversos, principalmente infecciones.

Justificación

EULAR 2018 recomienda fármacos inhibidores del TNF α como 1ª línea en enfermedad grave o en pacientes refractarios sin ofrecer alternativas terapéuticas. Por nuestra parte, en base a la escasa evidencia identificada y a la experiencia clínica del GE, se recomiendan los inhibidores

del TNF α en SB con fenotipo neurológico-parenquimatoso refractario, sin poder establecer prioridad a la hora de elegir entre ellos, ya que no se han identificado estudios que comparen el uso de diferentes inhibidores del TNF α en la población de estudio, aunque existen más datos con adalimumab o infliximab. De manera diferencial y tras revisar la literatura existente, se sugiere el empleo de tocilizumab como 2ª línea. Rituximab se contempla como última opción terapéutica, pese a los escasos pacientes descritos y las diversas pautas de administración del fármaco, no equivalentes a las empleadas en nuestro contexto sanitario. Por último, el GE considera que la escasa evidencia disponible y la poca experiencia en este grupo de pacientes sobre etanercept, no permiten hacer una recomendación sobre su uso.

Justificación detallada

Tratamiento inhibidor del TNF α

Adalimumab

Se localizó un EO prospectivo en 17 pacientes graves y refractarios con afectación neurológica parenquimatosa, de los que 4 recibieron adalimumab (**Desbois, et al 2016**)¹⁹⁶. Hubo un 100% de respuesta positiva al adalimumab, 1 paciente logró una remisión completa y 3 remisión parcial; la mediana de tiempo para lograr la remisión fue de 3 meses (1–6). Un paciente sufrió una recaída mientras estaba con el fármaco.

Infliximab

En el caso de infliximab, se identificaron 3 EO prospectivos (**Hibi et al 2016; Zeydan et al. 2016; Debois et al 2016**)^{146, 197, 196} en pacientes diagnosticados de neuro-Behçet (NB) y un EO retrospectivo (**Yalcin Kehribar et al 2021**)¹⁹⁸ en pacientes con manifestaciones parenquimatosas, todos sin grupo control, que incluyeron un total de (2+17+13+19) 51 pacientes, en los que se evaluó el efecto de infliximab en dosis de 5mg/kg administrado en las semanas 0,2,6 y cada 8 semanas. En el estudio de **Hibi et al**, La población del estudio era síndrome completo o incompleto de Behçet, con SB intestinal, NB n=2 (tras la retirada de consentimiento de un paciente), o Behçet ocular según los criterios definidos por el Ministerio de Salud, Trabajo y Bienestar en Japón, con ausencia de respuesta o intolerancia a la terapia convencional. **Zeydan et al. 2016**, en Estambul, evaluó la interrupción total de las recaídas neurológicas; el objetivo secundario era estabilizar la discapacidad resultante de las recaídas. Hubo 16 pacientes tratados con infliximab entre 2006 y 2014 (mediana de duración del tratamiento 39,0 meses [16,0 a 104,9]); se completaron y analizaron en los 15 pacientes incluidos (1 abandono por infección) un total de 123 evaluaciones clínicas y 45 resonancias magnéticas cerebrales. El estudio francés de **Debois et al**, incluyó 13 pacientes refractarios a los que se les administró infliximab, evaluando la respuesta a los 12 meses como variable principal. Por último, el estudio retrospectivo de **Yalcin Kehribar et al 2021**, con el objetivo de investigar la eficacia y seguridad de infliximab en NB parenquimatoso, incluyó 19 pacientes.

La calidad global de la evidencia identificada sobre el uso de tratamientos inhibidores del TNF α se consideró muy baja por provenir de EO sin grupo comparador y series de casos.

En el balance entre efectos deseables e indeseables esperados, los resultados provenientes de la evidencia identificada sobre pacientes con fenotipo neurológico/ parenquimatoso, los resultados referidos al tratamiento con solamente con infliximab (dosis de 5mg/kg administrado en las semanas 0,2,6 y cada 8 semanas) muestran que podría lograr la mejora o estabilización

de los pacientes en una mayoría (hasta en un 90%; 41% mejora completa y 50% mejora parcial) y disminuir el riesgo de recaídas (ausencia en un 94%, n=16), aunque basándose en estudios no comparativos, heterogéneos y con un número de pacientes incluidos pequeño. Por otro lado, podría aumentar el riesgo de sufrir EA potencialmente graves como tuberculosis y otras infecciones (del tracto respiratorio superior, del aparato digestivo o herpes zoster, entre otras). En el tratamiento con adalimumab, los resultados provenientes de la evidencia muestran que, en estos pacientes, podría tener potencial de lograr una alta respuesta positiva (100%, n=4; 25% de mejora completa, 75% de respuesta parcial), pero el número de pacientes de estos resultados es extremadamente escaso como para establecer conclusión alguna.

Otras consideraciones: Según las recomendaciones EULAR 2018⁷, los inhibidores del TNF α deben considerarse como primera línea tanto en NB grave como en pacientes refractarios. Los efectos indeseables del adalimumab se describen en su ficha técnica: Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente son las infecciones (como nasofaringitis, infección del tracto respiratorio superior y sinusitis), reacciones en el lugar de inyección (eritema, picores, hemorragia, dolor o hinchazón), cefalea y dolor músculo esquelético¹⁹⁹. De igual manera, los efectos indeseables del infliximab se describen en su ficha técnica: La reacción adversa más frecuente notificada fue la infección del tracto respiratorio superior, que se produjo en el 25,3% de los pacientes tratados con infliximab en comparación con el 16,5% de los pacientes controles¹⁶¹. Un EO multicéntrico español sin grupo comparador (Herrero Morant et al 2022)²⁰⁰, publicado después de la fecha final de la búsqueda bibliográfica, evaluó la eficacia y la seguridad de las terapias biológicas en 41 pacientes (21 mujeres/20 hombres) con NB refractario a glucocorticoides y al menos a un fármaco inmunosupresor convencional: Un 80,5% de la muestra (n=33) presentaba daño parenquimatoso²⁰⁰. Las terapias utilizadas fueron principalmente infliximab (n= 19; 5mg/kg/iv a las 0, 2 y 6 semanas y luego cada 8 semanas) y adalimumab (n= 14; 40 mg/SC /1-2 semanas), y, en menos casos también se utilizó golimumab (n=3), etanercept (n=2) y tocilizumab (n=3). El estudio no informa los resultados de estos fármacos separadamente, pero concluye que el tratamiento con inhibidores del TNF α (adalimumab o infliximab mayoritariamente), podría lograr una mejora parcial o completa de los síntomas neurológicos parenquimatosos en una mayoría de pacientes (incluso por encima del 90%). Además, varios informes de casos y casos clínicos que presentaron alta heterogeneidad en el tipo de paciente y curso terapéutico, informan una evolución positiva en la mayoría de los pacientes tratados con infliximab en dosis de 5mg/kg²⁰¹⁻²⁰⁵. Las publicaciones del uso de inhibidores del TNF α en otros dominios del SB, parecen mostrar un perfil de seguridad aceptable, lo que sugiere un balance beneficio/riesgo favorable para este grupo de fármacos (Vallet et al 2015; Zhang et al 2022; Hu et al 2020)^{47, 206, 207}.

Aunque la intervención con terapia inhibidora del TNF α es el tratamiento biológico para la afectación neurológica del SB del que más experiencia se dispone, no existen ECA que tengan el objetivo de evaluar su eficacia. Por lo tanto, el GE considera que la escasa evidencia disponible y su baja calidad hacen difícil poder establecer una recomendación a favor del uso de estos tratamientos en los pacientes con SB refractario y manifestaciones neurológico-parenquimatosas; sin embargo, en base a lo establecido en otras manifestaciones de la enfermedad y a su propia experiencia y criterio clínico, el GE considera que el balance probablemente favorece el uso de esta intervención en este dominio. No se han identificado estudios que comparen el uso de diferentes inhibidores del TNF α en la población de estudio, por lo que queda a criterio del profesional y del perfil del paciente individual que se esté tratando establecer prioridad a la hora de elegir entre ellos.

Certolizumab pegol

No fueron identificados estudios que evaluaran este fármaco en población con fenotipo neurológico-parenquimatoso. Solamente un estudio retrospectivo informó de 13 pacientes con SB refractario de los que dos presentaban este fenotipo. Certolizumab se administró a una dosis de inducción de 400 mg a las 0, 2 y 4 semanas, seguida de 200 mg cada 2 semanas (**Lopalco et al 2017**)²⁰⁸. Se administraron CC y fármacos inmunosupresores estándar combinados con CZP a 12/13 y 6/13 pacientes, respectivamente. Los 13 pacientes (edad media 42,6 ± 8,8 años) que presentaban una duración de la enfermedad de 8,8 ± 6,9 años, recibieron tratamiento con certolizumab durante 6,92 ± 3,52 meses.

La calidad global de la evidencia se consideró muy baja por provenir de una serie de casos en la que existía indireccionalidad dado que solo una parte de los participantes presentaba afectación neurológica. La escasa evidencia disponible muestra, en el balance entre efectos deseables e indeseables esperados, que certolizumab podría producir una mejora de los síntomas neuro-parenquimatosos en un porcentaje aproximado del 54% de los pacientes y un empeoramiento en el 46%. Además, podría ser bien tolerado, pudiendo producir reacción cutánea en algunos pacientes.

Otras consideraciones: Los efectos indeseables del certolizumab se describen en su ficha técnica en relación a otras patologías (artritis reumatoide, artritis psoriásica y espondiloartropatía); las reacciones adversas más frecuentes descritas son infecciones y alteraciones en el lugar de administración²⁰⁹.

Debido a la falta de evidencia científica del uso de certolizumab en el NB, y a pesar de que el GE reconoce que posiblemente posee un buen perfil de seguridad, considera que no puede determinar el balance de los efectos, y por tanto tampoco hacer una recomendación a favor o en contra de esta intervención.

Etanercept

Se identificó un informe de caso, **Alty J. E. et al. 2006**²¹⁰, que describe una paciente de 39 años con NB de larga duración que respondía mal a azatioprina, ciclosporina, talidomida y metotrexato. Mostró respuesta parcial favorable al tratamiento con inyecciones subcutáneas de 25 mg de etanercept. Además, en un EO no comparativo ya nombrado, 2 pacientes recibieron etanercept (de un total de 41); el estudio no informa de los datos de estos pacientes separadamente (**Herrero Morant et al 2022**)²⁰⁰.

La evidencia sobre los efectos de etanercept es muy escasa, corresponde a un solo caso clínico, en el que hubo una respuesta parcial con aumento de enzimas hepáticas. El GE considera que no es posible saber si el balance riesgo/beneficio favorece o no a la intervención en este dominio del SB refractario.

Rituximab

Se identificaron 4 publicaciones sobre casos que describen un total de 5 pacientes con afectación neurológica-parenquimatoso refractaria (**Kidd et al. 2015; Messina; M. J. 2014; Zhao Chao et al. 2021; Jade et al 2016**)²¹¹⁻²¹⁴. La dosis varió en cada caso, desde 2000mg en dos semanas a 100mg/semana durante 3 ciclos.

La calidad global de la evidencia se consideró muy baja por provenir de series de casos y casos aislados.

En el balance entre efectos deseables e indeseables esperados, los resultados de la escasa evidencia identificada muestran que rituximab podría lograr una mejoría o remisión parcial/completa en un alto número de pacientes (100%; n=5). Por otro lado, no hay datos sobre efectos indeseables de rituximab en la población estudiada.

Otras consideraciones: Los efectos indeseables de rituximab podría considerarse de moderados a grandes. Extrapolando de los datos de seguridad en otras condiciones de salud (artritis reumatoide y vasculitis de pequeño vaso - GPA, PAM -), según ficha técnica, las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia son reacciones en la zona de inyección (tales como dolor, hinchazón, picor, enrojecimiento y sangrado en el lugar de punción), infecciones (tales como infecciones del tracto respiratorio alto, bronquitis, infecciones vesicales e infecciones cutáneas), cefalea, reacciones alérgicas, desarrollo de autoanticuerpos, picor y fiebre.

Las series de casos publicadas sobre el uso de rituximab en SB refractario con afectación neurológica, describen a pocos pacientes y con pautas de administración no equivalentes y, algunas de ellas, muy diferentes a las utilizadas en nuestro contexto. A pesar de ello, el GE considera en base a su propio criterio y experiencia y, teniendo en cuenta la evidencia del tratamiento en otras vasculitis sistémicas y las series publicadas en vasculitis primarias del SNC^{215, 216}, rituximab podría ser una alternativa terapéutica en aquellos pacientes que hayan fallado a terapia convencional y a inhibidores del TNF α .

Tocilizumab (anti-IL-6)

Se identificaron 4 publicaciones sobre series de casos con un total de 13 pacientes incluidos. Una de ellas incluyó en su análisis a otras dos identificadas (**Addimanda et al 2015**¹¹⁸ y **Urbaniak et al 2012**²¹⁷), por lo que se describe esta primera (**Liu et al 2020**)²¹⁸. Liu et al 2020 (36) en una serie de casos clínicos evaluó la eficacia y seguridad de tocilizumab en el síndrome de NB parenquimatoso grave y refractario (p-SNB), y analizó retrospectivamente 5 pacientes con p-SNB tratados con tocilizumab en su centro, además de 6 casos de investigación bibliográfica (n total= 11). La dosis que se administró fue 8 mg/kg/mes, con glucocorticoides (GC) e inmunosupresores de fondo con edad media de 34,5 \pm 8,0 años al inicio. Todos los pacientes tenían lesiones neurológicas parenquimatosas, 6 pacientes (54,5%) tenían lesiones múltiples y 9 (81,8%) estaban discapacitados. **Karabulut et al 2021**²¹⁹ presenta 2 casos de SB con afectación neurológica resistentes a la terapia estándar con esteroides de dosis altas y al tratamiento inhibidor del TNF α . Ambos pacientes recibieron 8mg/kg de tocilizumab una vez al mes con dosis ajustadas de corticoides. Ambos pacientes respondieron bien al tratamiento con TCZ, y no hubo ningún evento adverso grave.

La calidad global de la evidencia se consideró muy baja por provenir de series de casos. Los resultados descritos por la evidencia identificada, muestran que el tratamiento con tocilizumab (8 mg/kg/mes) podría lograr una mejoría o remisión parcial/completa en un alto número de pacientes (13/13, 100%; completa 4/13; parcial 9/13), y producir una disminución significativa de la mediana del score BDCAF desde inicio (de 3 a 0; p=0,004; n=13). Así mismo, podría contribuir a la disminución de la dosis de corticoides. No se describieron efectos indeseables graves en la evidencia identificada.

Otras consideraciones: Los efectos indeseables de tocilizumab descritos en su ficha técnica con mayor frecuencia (que se produjeron en \geq 5 % de los pacientes tratados con tocilizumab en monoterapia o en combinación con FAMEs para AR, AIJs, AIJp y SLC) corresponden a las

infecciones en el tracto respiratorio superior, nasofaringitis, cefalea, hipertensión y elevación de la alanina aminotransferasa^{107, 108}.

El GE, teniendo en cuenta la tasa de respuesta alcanzada (aun cuando el número de pacientes sea muy bajo), los EA descritos en ficha técnica, lo informado en publicaciones con otras indicaciones tal como se discute en otras secciones de este documento, y el riesgo de secuela neurológica que implica el NB, considera que el balance entre efectos deseables e indeseables probablemente favorece el uso de tocilizumab en aquellos pacientes refractarios a otros tratamientos biológicos como los inhibidores del TNF α .

Otros tratamientos

No se identificó evidencia sobre otros tratamientos **Alemtuzumab, Anakinra, Canakinumab e Interferón- α** , en este dominio del SB refractario.

Equidad, aceptabilidad y factibilidad de la implementación

El GE en base a su experiencia, coincide en que probablemente los costes directos o indirectos secundarios a las complicaciones neurológicas producidas por el NB implican un mayor gasto de recursos que el tratar la propia enfermedad. Considera así mismo que la intervención podría afectar a la equidad debido a la necesidad de acceso a hospitales con atención especializada y técnicas de imagen específicas. Si bien es cierto que, aunque el acceso a estas unidades no es uniforme ni universal, sí lo es el acceso a la mayoría de estos tratamientos. En cuanto a la aceptabilidad por parte de los pacientes, el GE considera que es probable que el tratamiento del NB con FAMEs biológicos sea generalmente aceptada por los pacientes y los prescriptores, ya que se trata de fármacos con experiencia en su uso en otras enfermedades, con perfil de seguridad aceptable y que generalmente se utilizan en pacientes con afectación potencialmente grave. Los tratamientos biológicos descritos, al no estar aprobados en ficha técnica para la condición de salud analizada, y ser necesaria la autorización de la dirección del hospital para su uso, pueden presentar complicaciones a la hora de su implementación.

Valoración de los desenlaces por parte de los pacientes

El grupo elaborador, en base a su propio criterio, ha considerado poco probable que exista variabilidad en cuanto a cómo los pacientes valoran los desenlaces principales.

6.4. Manifestaciones gastrointestinales

En pacientes con fenotipo gastrointestinal refractarios del Síndrome de Behçet ¿cuál es la eficacia y seguridad de los tratamientos farmacológicos sistémicos?

La prevalencia de manifestaciones GI en el SB varía ampliamente según la distribución geográfica, oscilando entre el 3% (Turquía, India) y el 35-50% (Reino Unido y Japón). Desde un punto de vista patogénico, se han descrito 2 tipos de afectación: una vasculitis preferentemente de capilares y vénulas que conduce a la formación de úlceras por inflamación de la mucosa digestiva, y el compromiso vasculítico de las arterias mesentéricas que provoca un cuadro de isquemia intestinal (ángor o infarto intestinal) (Skef et al 2015)²²⁰. La complicación más frecuente es la aparición de úlceras únicas o múltiples, típicamente en forma de volcán, que suelen localizarse en la región ileal o ileocecal (aunque también se han descrito en el esófago y colon). Cursan con dolor abdominal y episodios de diarrea, a veces hemática, y pueden causar

complicaciones agudas o crónicas (perforación, hemorragia masiva, obstrucción y desarrollo de fístulas). Por lo general, suelen presentarse entre 4,5 y 6 años después de la aparición de las úlceras orales.

La aparición de manifestaciones GI es en el SB se asocia a un peor pronóstico, con un incremento significativo de la morbilidad. Entre un 33% y 62% de los pacientes no responden adecuadamente al tratamiento convencional con glucocorticoides sistémicos, mesalazina (5-ASA) y azatioprina (también hay experiencia limitada con inhibidores de la calcineurina) (Choi et al 2000; Chung et al 2010; Jung et al 2012)²²¹⁻²²³. Además, entre los pacientes que responden a esta primera línea de tratamiento, un 25% recae a los 2 años, porcentaje que aumenta al 43-49% a los 5 años²²¹⁻²²³.

Con el tratamiento convencional, se estima que alrededor de un tercio de los pacientes con afectación GI acaban precisando cirugía debido a perforación, hemorragia masiva, obstrucción o desarrollo de fístulas (Jung et al 2012; Jung et al 2013a; Jung et al 2013b)²²⁴⁻²²⁶. De ahí la necesidad de identificar tratamientos alternativos que sean eficaces en los casos refractarios o recidivantes.

Recomendaciones

Recomendación 7: En pacientes con Síndrome de Behçet con afectación gastrointestinal refractaria o recidivante tras el tratamiento convencional, se recomienda el uso de anticuerpos monoclonales inhibidores del TNF α , preferentemente adalimumab o infliximab (Recomendación fuerte a favor).

Recomendación 7.1: También se valorará su utilización en pacientes con afectación gastrointestinal grave de debut que precisen de un control rápido de la inflamación (Recomendación de BPC).

Recomendación 7.2: En casos refractarios a los inhibidores del TNF α , se sugiere valorar el uso de tofacitinib, individualizando la decisión (Recomendación de BPC).

Consideraciones clínicas relevantes:

- Consideraciones de implementación
 - En el caso de los tratamientos inhibidores del TNF α , el GE considera que los EA no son tan frecuentes, pero sí pueden llegar a ser graves. No obstante, se pueden minimizar con protocolos de despistaje de infecciones crónicas y un programa de vacunación del paciente inmunodeprimido:
 - Previo al inicio de fármacos inhibidores del TNF α , y por extensión al resto de biológicos, se es muy importante despistaje de tuberculosis con radiografía de tórax, prueba de la tuberculina y/o IGRA según el caso, así como serologías de lúes y virus de hepatitis B y C, y VIH.
 - Se debe valorar vacunación previa para neumococo, hepatitis B, gripe estacional y Herpes Zoster, previa al inicio del tratamiento, sin que esto retrase su administración en casos graves.
- Monitorización y evaluación

- Se deben realizar analíticas periódicas y valorar posteriormente la posibilidad de optimización del tratamiento en caso de alcanzar mejoría o remisión, así como la monitorización estrecha de los potenciales efectos adversos, principalmente infecciones.

Justificación

Las recomendaciones EULAR en 2018⁷ y la Sociedad Japonesa de Gastroenterología en 2020²²⁷ recomiendan el uso de inhibidores del TNF α en pacientes con afectación GI refractaria o recidivante. Las recomendaciones EULAR⁷ también contemplan su uso como primer escalón terapéutico en casos graves de debut que precisen un control rápido de la inflamación, ya que se ha observado mejoría clínica y endoscópica en un alto porcentaje de los casos.

En aquellos pacientes con un curso refractario o recidivante a pesar del tratamiento con inhibidores del TNF α (adalimumab o infliximab), el GE sugiere el uso de tofacitinib, individualizando siempre la decisión. Aunque la evidencia es escasa, en la mayoría de casos con SB intestinal refractario o recidivante publicados hasta la fecha se consigue una respuesta favorable, tanto clínica como endoscópica.

Justificación detallada

Tratamiento inhibidor del TNF α

Infliximab

Se identificó una RS con metaanálisis que analizó los estudios con $n \geq 5$ que evaluaron la eficacia y seguridad de los tratamientos inhibidores del TNF α en pacientes con fenotipo GI de baja respuesta al tratamiento convencional, publicados hasta febrero de 2021 (**Zhang et al 2021**)²⁰⁶. El número de estudios y pacientes incluidos en el análisis fue de 11 y 695, respectivamente, aunque varió según el desenlace evaluado y el punto de seguimiento, como se describe más adelante. En todos los casos los estudios eran observacionales sin grupo comparador (antes/después). La dosis utilizada fue de 5mg/kg y el seguimiento varió entre 3 y 24 meses. Todos los pacientes incluidos estaban en tratamiento concomitante con varios de los siguientes fármacos: corticosteroides, mesalazina, azatioprina, colchicina y ciclosporina A, principalmente. Además, los estudios no incluidos en el metaanálisis, **Bao et al 2021**²²⁸ e **Ideguchi et al 2014**²²⁹, proveen información adicional sobre la eficacia y seguridad de este fármaco, que va en la misma línea de los provistos por Zhang et al. el estudio de **Bao et al** tuvo el objetivo de encontrar predictores y biomarcadores precoces de la EB intestinal refractaria a Infliximab que ya fueran refractarios a terapia convencional (prednisolona, ciclosporina A y sulfasalazina, principalmente). En el proceso, informaron de la eficacia de este fármaco en 85 pacientes (35 años de media, 48% mujeres) con un seguimiento de un año, en dosis de 3–5 mg/kg y pauta de administración en la semana 0, 2, y 6, y luego cada 4–8 semanas. Por su lado, **Ideguchi et al 2014**²²⁹, llevó a cabo un estudio en dos centros de Japón, analizó 43 pacientes con EB GI, de los cuales 6 eran tratados con Infliximab, sin que informaran de la dosis o pauta de administración. La mediana de edad de la muestra completa fue de 29,6 años (60% mujeres).

La calidad global de la evidencia se consideró muy baja por provenir de EO sin grupo comparador, con bajo número de pacientes. Además, existe heterogeneidad en las características de los pacientes incluidos en los estudios, co-intervenciones y seguimientos de los estudios metaanalizados.

En cuanto al balance de los efectos deseables e indeseables, los resultados provenientes de la evidencia identificada muestran que el tratamiento con Infliximab en pacientes con afectación GI refractarios podría lograr la remisión clínica completa en torno a un 64%, 50%, 55% y 38% de los pacientes a los 3 (n=32), 6 (n=27), 12 (n=43) y 24 (n=8) meses, respectivamente; la remisión endoscópica completa en torno a un 78%, 82% y 81% de los pacientes a los 3 (n=27), 6 (n=9) y 12 (n=23) meses, respectivamente; la remisión clínica parcial en torno a un 82%, 71%, 65% y 50% de los pacientes a los 3 (n=42), 6 (n=37), 12 (n=38) y 24 (n=4) meses, respectivamente; y una remisión endoscópica parcial en torno a un 50% (n=6) de los pacientes. Por otro lado, el tratamiento con Infliximab podría suponer un riesgo de sufrir EA en torno en un 22% de los pacientes (reacciones agudas o retardadas a la infusión (12%) o infecciones (21%).

El GE considera que, en general, estos eventos son de intensidad moderada y que existen estrategias validadas para prevenir o minimizar el riesgo de los efectos adversos más frecuentes, por lo que la relación beneficio/riesgo para el uso de Infliximab en pacientes con afectación GI refractaria favorece a la intervención, a pesar de la baja calidad de la evidencia.

Otras consideraciones: A pesar de las limitaciones de los estudios realizados, la evidencia disponible ha sido suficiente para que se recomiende el uso de agentes inhibidores del TNF α para el tratamiento del Behçet GI por parte de 2 sociedades científicas. EULAR en la actualización 2018 de las recomendaciones para el manejo del SB⁷, recomienda “*considerar el uso de anti-TNF en pacientes graves y/o refractarios*” (Nivel de evidencia III; Fuerza de la recomendación: C). Por su parte, la Sociedad Japonesa de Gastroenterología, en un documento específico de recomendaciones para el tratamiento del SB intestinal publicado en el 2020²²⁷, considera que “*los anti-TNF son efectivos para pacientes que no responden a los tratamientos farmacológicos convencionales (incluyendo los GLC sistémicos, 5-ASA y azatioprina), recomendando su uso en casos refractarios*” (Recomendación 21: nivel de evidencia 2b; Recomendación: A de acuerdo con MINDS *clinical practice guidelines*).

Con respecto a los efectos indeseables, ambas guías consideran que el perfil de EA de Infliximab cuando se utiliza en el SB es similar al ya conocido en la artritis reumatoide.

Adalimumab

El metaanálisis de **Zhang et al** informa de resultados agregados para los estudios sobre la eficacia y seguridad de Adalimumab, con n \geq 5 y publicados hasta febrero de 2021²⁰⁶.

Además, se identificó una serie de casos (n=5) realizada en Japón por **Mizoshita et al 2015**²³⁰, en pacientes con úlceras intestinales, a los que se evaluó a los 3 y 12 meses; los pacientes recibieron una dosis subcutánea de 40mg cada dos semanas.

La calidad global de la evidencia se consideró baja. Aunque el análisis conjunto de los resultados proviene de estudios sin grupo comparador entre los que existe heterogeneidad clínica y metodológica llevaría a clasificar la evidencia como de muy baja calidad, la n conjunta de pacientes es moderadamente grande (entre 117-169 pacientes) y el tamaño del efecto se considera suficiente para subir un nivel de evidencia.

En el balance de los efectos deseables e indeseables, los resultados provenientes de la evidencia identificada, muestran que el tratamiento con Infliximab en pacientes con afectación GI refractarios parece lograr una remisión clínica completa entorno a un 58%, 39%, 58% y 35% de los pacientes a los 3 (n=169), 6 (n=156), 12 (n=151) y 24 (n=116) meses, respectivamente. Así mismo, podría lograr una remisión endoscópica completa entorno a un 55% y 50% de los pacientes a los 12 (n=20) y 24 (n=20) meses, respectivamente, una remisión clínica parcial entorno a un 45%, 60% y 40% de los pacientes a los 6 (n=9), 12 (n=12) y 24 (n=8) meses,

respectivamente, y una remisión endoscópica parcial entorno a un 57% (n=127) de los pacientes a los 12 meses. Por otro lado, podía suponer un riesgo de sufrir EA entorno en 30,74 (100 pac/año) (Principalmente infecciones y reacciones a la inyección). El GE considera que la relación beneficio/riesgo para el uso de Adalimumab en pacientes con afectación GI refractaria favorece a la intervención. Como en el caso de Infliximab, existen estrategias validadas para prevenir/minimizar el riesgo de los efectos adversos más frecuentes (reacción infusional e infecciones).

Otras consideraciones: Son similares a las descritas en el apartado anterior sobre infliximab.

El GE considera que la evidencia analizada no es lo suficientemente concluyente como para priorizar un inhibidor del TNF α sobre otro.

Certolizumab pegol

Se identificó una serie de casos realizada en 3 centros en Italia, describe el tratamiento con Certolizumab en 12 pacientes con SB refractaria a la terapia convencional y tratamientos biológicos previos, de los cuales 8 presentaban síntomas GI (**Lopalco et al 2017**)²⁰⁸. La dosis administrada fue de 200mg/2 semanas comenzando con 400mg al inicio y en las semanas 2 y 4. El instrumento de medida de la efectividad fue el índice BDCAF, que no es específico de los síntomas GI.

La calidad global de la evidencia se consideró muy baja por provenir de una serie de casos sin grupo comparador.

La evidencia identificada muestra que el tratamiento con Certolizumab en pacientes con afectación GI refractarios, no parece tener un efecto importante en la **mejora de los síntomas medida con el índice BDCAF**, aunque la evidencia es muy escasa; además, podría en algunos casos provocar, al menos, reacciones cutáneas que lleven a la suspensión del tratamiento. El GE considera que la experiencia clínica es muy limitada, lo que no permite extraer conclusiones valorables.

Golimumab

No fueron identificados estudios que evaluaran Golimumab en este grupo de pacientes. Solamente un estudio donde uno de los objetivos fue evaluar la efectividad de los inhibidores del TNF α en pacientes refractarios, incluyó 3 tratados con el fármaco de un total de 20 (15%) sin que informaran de los resultados por separado (**Miyagawa et al 2019**)²³¹.

La escasa evidencia identificada, de muy baja calidad, muestra que el tratamiento con Golimumab en pacientes con afectación GI refractarios no parece tener un efecto importante en la mejora de los síntomas medida con el índice BDCAF, y podría, en algunos casos, provocar al menos, reacciones cutáneas que lleven a la suspensión del tratamiento. El GE considera que la experiencia publicada con Golimumab en el grupo de pacientes objeto de análisis no permite extraer conclusiones valorables.

Interferón

Solamente se identificó un informe de caso (**Monastirli 2010**) que describió el uso de INF alfa subcutáneo (3x10⁶ UI 3 veces/semana) en una paciente de 40 años²³². Mostró mejoría en todos los síntomas del síndrome de Behçet, incluidas las **úlceras intestinales** a las 9 semanas de tratamiento, tras lo que la pauta se bajó a 2 veces/semana. A los 8 meses se suspendió el IFN alfa tras no reaparecer los síntomas.

La escasísima evidencia publicada con interferón no permite extraer conclusiones valorables para este grupo de pacientes.

Inhibidores JAK. Tofacitinib

La RS no identificó estudios sobre esta intervención en pacientes refractarios, sin embargo, dos estudios observacionales evaluaron la eficacia de tofacitinib en pacientes con **SB refractario al tratamiento convencional**, con resultados contradictorios. En el estudio realizado por **Liu et al**¹²⁴, se incluyeron 6 pacientes con manifestaciones GI. En cuatro de ellos había fracasado además del tratamiento con al menos 1 inhibidor del TNF α . La respuesta se evaluó mediante el índice BDCAF 2006. Tras un tiempo de tratamiento (mediana) de 8.5 meses (IRQ 25-75: 6.5 – 12) a dosis de 5 mg/12 horas, sólo uno (16%) de los pacientes mejoró; cuatro (68%) se mantuvieron estables y uno (16%) empeoró. Con posterioridad a la fecha de cierre de la RS, se ha publicado un estudio observacional realizado en 13 pacientes con SB intestinal refractario moderado-grave con resultados favorables (**Zou et al 2022**)²³³. Ocho también habían recibido tratamiento previo con ≥ 1 inhibidores del TNF α . Once recibieron Tofacitinib a dosis de 5 mg cada 12 horas y dos a dosis de 5 mg al día. La respuesta se evaluó mediante el DAIBD. Tras un tiempo de tratamiento (mediana) de 6 meses (IRQ 25-75: 3 – 13.5), en nueve (69%) se consiguió la remisión completa y en 4 (31%) una baja actividad (DAIBD score ≤ 19). Se realizó endoscopia de seguimiento en 11 pacientes: en 6 (54.5%) se confirmó la cicatrización de las úlceras, en 4 (36.5%) se constató una marcada mejoría de las lesiones y 1 (9%) no mejoró. La dosis de prednisona se redujo de forma significativa: de 30 mg (media; IQR 20-30) a 2.5 mg/día (IQR: 0-12.5) [$p < 0.001$]. No se observó ningún efecto adverso grave.

También con posterioridad a la RS, se ha publicado una serie con 4 casos (1 de ellos refractario a Infliximab) que apoya la eficacia de Tofacitinib (a dosis de 5 mg cada 12 o 24 horas) en este escenario, con evidencia de remisión endoscópica completa en todos ellos (**Zhao N et al 2022**)²³⁴.

Otras consideraciones: El perfil de efectos adversos observado cuando se utilizan en el SB es similar al ya conocido en la artritis reumatoide. Sólo se ha reportado un aumento del riesgo de herpes zóster y no se han publicado hasta el momento casos de MACE ni de trombosis en SB. Existen algunas experiencias publicadas que apoyan la efectividad de los inhibidores de JAK en las manifestaciones vasculares refractarias del SB, tanto de tofacitinib (Liu et al 2020)¹²⁴ como de baricitinib (Wang et al 2023)¹⁸⁸, por lo que actuar a nivel de la señalización intracelular JAK-STAT podría tener un papel en el Behçet vascular sin riesgo de eventos trombóticos, aunque son imprescindibles más estudios al respecto. Una ventaja adicional es que parte de los pacientes publicados reciben dosis de 5 mg al día con buena respuesta clínica (aunque se empiece el tratamiento con 5 mg/12 horas), lo cual apoya la optimización a 5 mg/día una vez se haya controlado la actividad de la enfermedad). No encontramos información disponible en entero-Behçet grave sobre el uso de la dosis de 10 mg/12h de tofacitinib registrada en ficha técnica para la Colitis Ulcerosa.

Otros tratamientos

No se identificó evidencia sobre otros tratamientos **IL-1 (Anakimra y Canakinumab) ni Anti-IL 12/23 (Ustekinumab)**, en este dominio del SB refractario.

Equidad, aceptabilidad y factibilidad de la implementación

En opinión del GE, es previsible que el tratamiento de rescate en los casos refractarios conlleve un ahorro sustancial de los recursos al conseguir un mejor control de la actividad de la enfermedad, evitando el desarrollo de complicaciones y la necesidad de cirugía debido a perforación, hemorragia masiva, obstrucción o fístulas, e ingresos hospitalarios. Además, actualmente se dispone de biosimilares de Infliximab y Adalimumab con un coste económico asumible.

El GE considera que es probable que el tratamiento de las manifestaciones GI con inhibidores del TNF α (Adalimumab e Infliximab) sea generalmente aceptada por los pacientes y los prescriptores, ya que se trata de fármacos con experiencia en su uso en otras enfermedades, con un perfil de seguridad aceptable y que generalmente se utilizan en pacientes con afectación refractaria y/o grave que precisan de un control rápido de la inflamación.

En términos de factibilidad, la indicación de los fármacos biológicos (Infliximab y Adalimumab) y de Tofacitinib está fuera de ficha técnica. Al ser necesaria la autorización de la dirección del hospital para su uso, puede haber trabas a la hora de la implementación de estas recomendaciones. El GE considera que la disponibilidad de unas recomendaciones como las presentes avaladas por sociedades científicas, es un argumento de autoridad para justificar la solicitud.

Valoración de los desenlaces por parte de los pacientes

El grupo elaborador, en base a su propio criterio, ha considerado poco probable que exista variabilidad en cuanto a cómo los pacientes valoran los desenlaces principales.

7. Discusión y Conclusiones

El SB es una situación clínica compleja que se caracteriza por la presencia simultánea o secuencial de diferentes manifestaciones clínicas, con un curso crónico y recurrente-remitente. Inicialmente se describió como “complejo trisintomático” por la presencia de la tríada clínica característica de aftas orales, aftas genitales y uveítis (**Behçet 1937**)²³⁵; pero pueden aparecer también manifestaciones articulares, vasculares, neurológicas y/o gastrointestinales.

Existe un cuerpo creciente de literatura que respalda que, dentro del SB, se pueden identificar diferentes clústeres de pacientes que incluyen 4 fenotipos clínicos predominantes (mucocutáneo, articular, ocular y vascular), a los que se les puede sumar otros 2 fenotipos posibles (neurológico y gastrointestinal) (**Seyahi et al 2019**)²³⁶.

Esta gran heterogeneidad clínica dificulta el manejo terapéutico del SB. La estrategia terapéutica podría adaptarse a las necesidades específicas del paciente, en función de fenotipos clínicos y de su gravedad, ya que con frecuencia encontramos casos de SB refractarios a las terapias convencionales con manifestaciones clínicas aisladas o solapamiento de diferentes formas de afectación.

En 2018 se publicó la actualización de las recomendaciones de la Sociedad Europea de Reumatología (EULAR) de 2008 para el manejo de pacientes con SB (**Hatemi et al 2018**)⁷, basadas en datos de una revisión bibliográfica hasta el año 2016, por lo que se han quedado obsoletas. Además, estas recomendaciones no recogen la actitud terapéutica ante casos de SB complejos y refractarios, ni plantean líneas de tratamiento como propone Bettiol et al. en 2019, teniendo en cuenta los diferentes fenotipos clínicos recientemente descritos²³⁷.

La ausencia de recomendaciones estandarizadas y homogéneas para el tratamiento de los pacientes con SB que no responden a la terapia inicial, nos ha animado a revisar la evidencia científica existente. Ello se ha llevado a cabo aplicando una metodología estricta y validada de evaluación de la calidad de la evidencia y establecimiento de recomendaciones, con el fin de elaborar un documento actualizado y con aplicación en nuestro ámbito sanitario sobre cómo tratar a estos pacientes. Se han elaborado 7 recomendaciones que recogen el manejo de 4 fenotipos clínicos refractarios o recidivantes en el SB: 1) mucocutáneo-articular, 2) vascular, 3) neurológico-parenquimatoso y 4) gastrointestinal, e intentan establecer líneas de estrategia terapéutica.

La **afectación mucocutánea** del SB es la más prevalente y se puede observar hasta en el 75% de los pacientes. Las manifestaciones articulares aparecen en el 30-50% de los casos y la artritis puede asociarse con lesiones acneiformes/papulopustulosas y una mayor frecuencia de entesopatía según han demostrado estudios previos (**Seyahi et al 2019**)²³⁶. La afectación mucocutánea y articular impacta de forma importante en la calidad de vida de los pacientes con SB. La aftosis oral y/o genital puede ser con frecuencia recidivante y refractaria a la terapia convencional con un aumento significativo de la morbilidad.

Las recomendaciones EULAR 2018 proponen una única recomendación para la clínica mucocutánea y otra para la afectación articular, sin especificar el manejo de casos refractarios ni priorizar el empleo de los diferentes fármacos (**Hatemi et al 2018**)⁷. De manera diferencial las recomendaciones SER se centran en los casos de SB refractarios.

Las **manifestaciones vasculares** son la causa principal de morbimortalidad en SB, sobre todo en varones jóvenes. El SB puede afectar a todo el árbol vascular, venas y arterias, de todos los

tamaños. La afectación arterial es rara (3-5%) y predominan los aneurismas arteriales (pulmonares, viscerales y periféricos).

La presencia de TVS y/o TVP en varones jóvenes de forma recidivante es característica. El trombo se adhiere con fuerza a la pared inflamada del vaso con una baja probabilidad de migrar por lo que el desarrollo de EP es raro. La patogenia de la trombosis en el SB es especialmente relevante para dirigir el tratamiento específico que se basa en la inmunosupresión más que en la anticoagulación, ya que la afectación vascular es inducida por una respuesta inflamatoria alterada a nivel local vascular que define un modelo natural de tromboinflamación (**Toledo-Samaniego et al 2022**)²³⁸.

La **afectación neurológica** en el SB marca el pronóstico de la enfermedad. El SNC es el lugar de afectación neurológica más frecuente, aunque también se puede afectar el SNP. Tiene dos formas de presentación: parenquimatosa en 3/4 de los casos y vascular neurológica. El tipo parenquimatoso se caracteriza por lesiones inflamatorias de pequeño tamaño en el tronco del encéfalo, hemisferios, ganglios de la base, médula espinal y meninges. Según la localización y la forma de instauración, las manifestaciones clínicas y el pronóstico pueden ser muy diversos. El tratamiento de la afectación neurológica-parenquimatosa en el SB es prioritario para evitar secuelas neurológicas y cognitivas.

La aparición de **manifestaciones gastrointestinales** en el SB se asocia a un peor pronóstico, con un incremento significativo de la morbimortalidad. El principal síntoma es el dolor abdominal y la complicación más frecuente es la aparición de úlceras intestinales únicas o múltiples de predominio en el área ileocecal. Entre un 33 y 62% de los pacientes no responden adecuadamente al tratamiento convencional con glucocorticoides sistémicos, mesalazina (5-ASA) y azatioprina (**Choi et al 2000; Chung et al 2010; Jung et al 2012**)²²¹⁻²²³. Las recaídas son frecuentes y, con el tratamiento convencional, se estima que alrededor de un tercio de los pacientes con afectación GI acaba precisando cirugía debido a perforación, hemorragia masiva, obstrucción o desarrollo de fístulas (**Jung et al 2012; Jung et al 2013a; Jung et al 2013b**)²²⁴⁻²²⁶. De ahí la necesidad de identificar tratamientos alternativos que sean eficaces en los casos refractarios o recidivantes.

La principal limitación de estas recomendaciones es la escasa evidencia disponible sobre el manejo del SB refractario y la falta de ensayos clínicos aleatorizados de calidad, sobre todo en las manifestaciones que implican mayor mortalidad como las vasculares, neurológicas o GI. Otra limitación que nos ha impedido ser más precisos es la ausencia de una definición clara en la literatura de SB “difícil de tratar” o “refractario”, así como la dificultad para interpretar resultados de los estudios seleccionados al no existir puntos de corte universalmente aceptados o consensuados para los índices empleados que impide definir adecuadamente los conceptos de baja actividad, alta actividad o refractariedad (**Mastrolia et al**)²³⁹. Además, la RS de la literatura ha puesto de manifiesto una gran variabilidad en los estudios analizados. Por todo ello, una parte importante de las recomendaciones emitidas se basan principalmente en la experiencia y criterio del GE.

En el **apartado 8** se proponen algoritmos de tratamiento para cada fenotipo clínico refractario de SB. Estos algoritmos se sustentan en la evidencia disponible actual y, al igual que las recomendaciones, deben ser considerados como una ayuda a la toma de decisiones de los clínicos directamente implicados en el cuidado de estos enfermos. El GE quiere destacar que, en ningún caso, ni los algoritmos ni las recomendaciones, deben ser considerados como normas restrictivas u obligatorias de uso, sino como sugerencias de actuación.

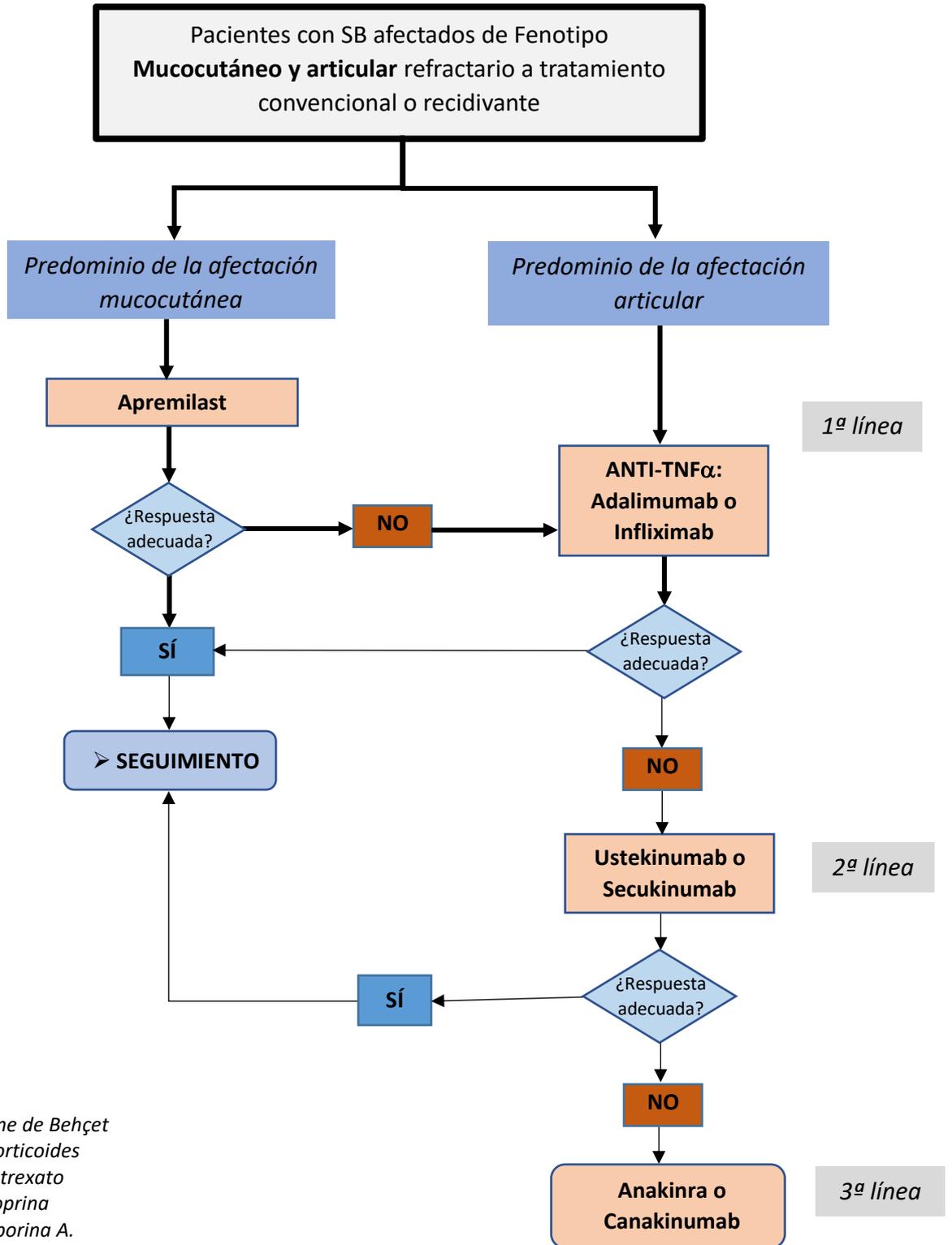
CONCLUSIONES

El tratamiento de las manifestaciones clínicas más graves o refractarias del SB es un escenario clínico particularmente difícil y complejo, donde la escasa evidencia científica publicada no es sólida, sin que tampoco existan hasta la fecha recomendaciones consensuadas por sociedades científicas. Con el fin de dar respuesta a esta necesidad, presentamos el primer documento multidisciplinar de recomendaciones SER específicas para el abordaje terapéutico de estos pacientes en los escenarios más frecuentes en la práctica clínica.

El GE que ha redactado estas recomendaciones tiene amplia experiencia en el uso de las diferentes terapias contempladas en este documento, así como en otras enfermedades reumatológicas complejas, y extrapola su experiencia para emitir estas recomendaciones en SB refractario valorando siempre el riesgo/beneficio. La importancia de estas recomendaciones reside en el esfuerzo de un grupo multidisciplinar por establecer la mejor estrategia terapéutica para pacientes con SB de difícil manejo, con el fin de reforzar las decisiones de los clínicos implicados y homogeneizar la atención y la aplicabilidad en nuestro ámbito sanitario.

8. Algoritmos terapéuticos

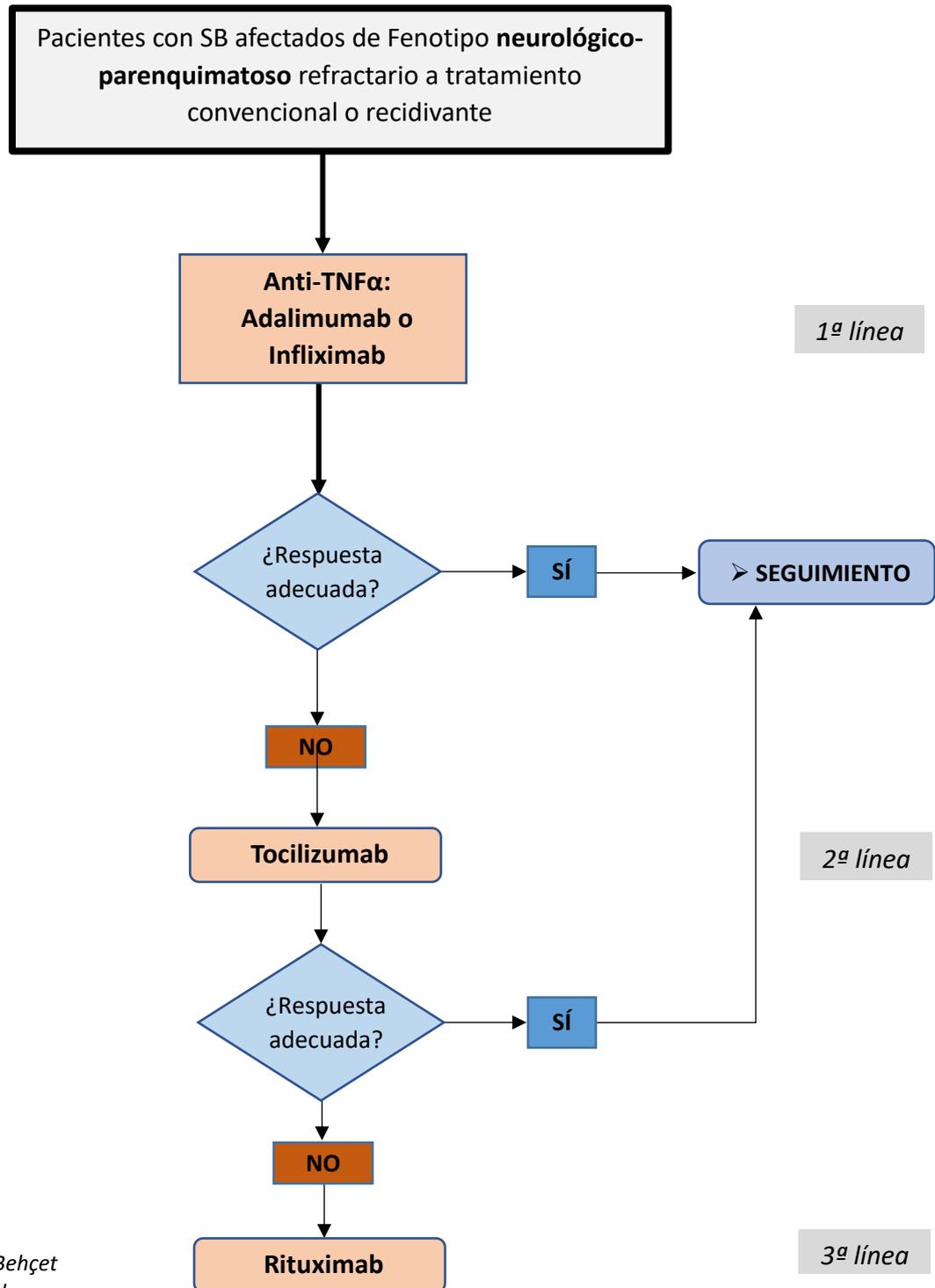
Algoritmo terapéutico del fenotipo mucocutáneo y articular del Síndrome de Behçet refractario a tratamiento convencional (GC, colchicina, MTX, AZA, CsA, Dapsona y Talidomida)



Abreviaturas:

- SB: Síndrome de Behçet
- GC: glucocorticoides
- MTX: Metotrexato
- AZA: Azatioprina
- CsA: Ciclosporina A.
- anti-TNFα: Anticuerpos monoclonales inhibidores del TNFα

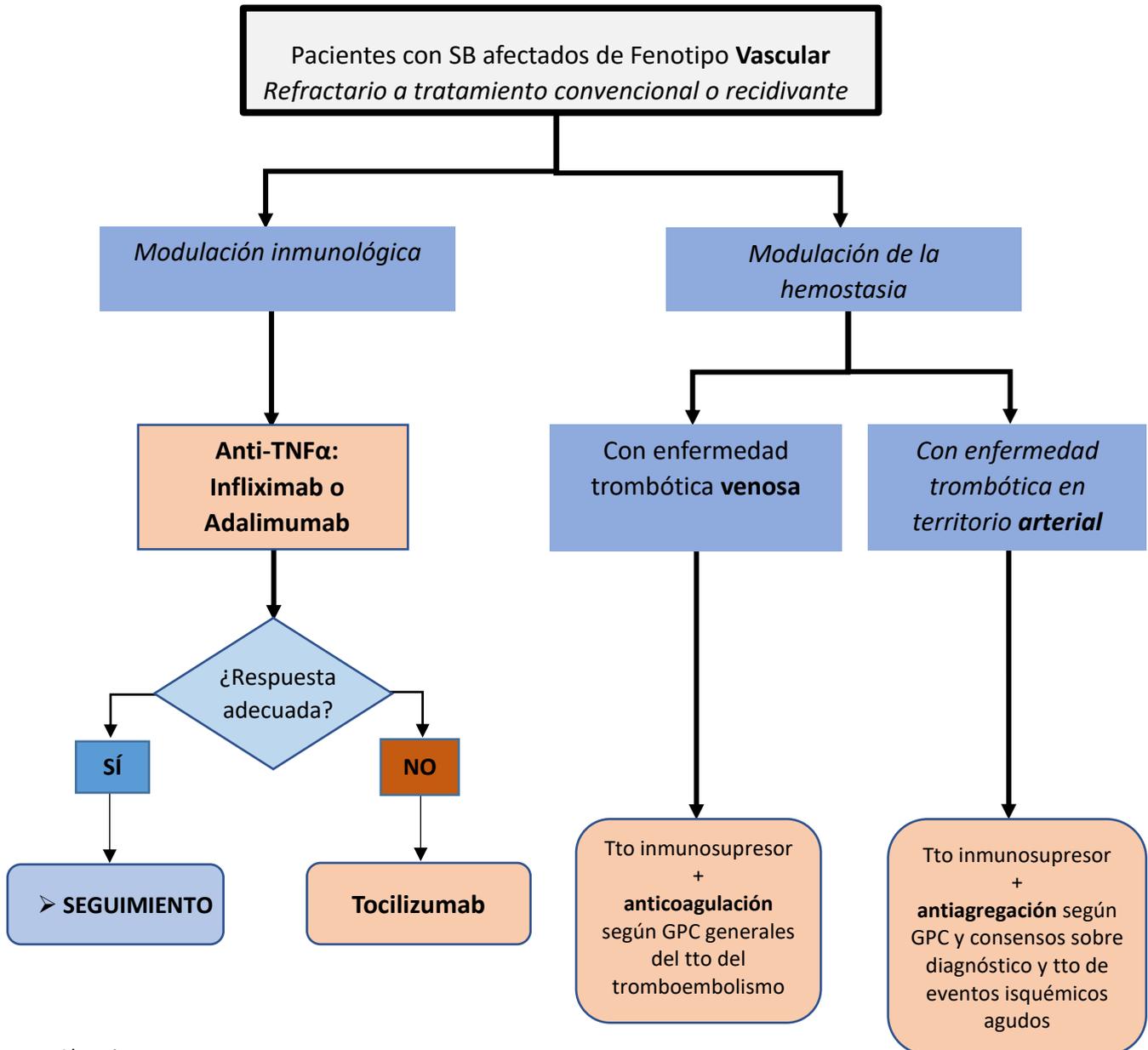
Algoritmo terapéutico del fenotipo neurológico-parenquimatoso del Síndrome de Behçet refractario a tratamiento convencional (GC, AZA, CsA, Ciclofosfamida)



Abreviaturas:

- SB: Síndrome de Behçet
- GC: glucocorticoides
- AZA: Azatioprina
- CsA: Ciclosporina A.
- anti-TNFα: Anticuerpos monoclonales inhibidores del TNFα

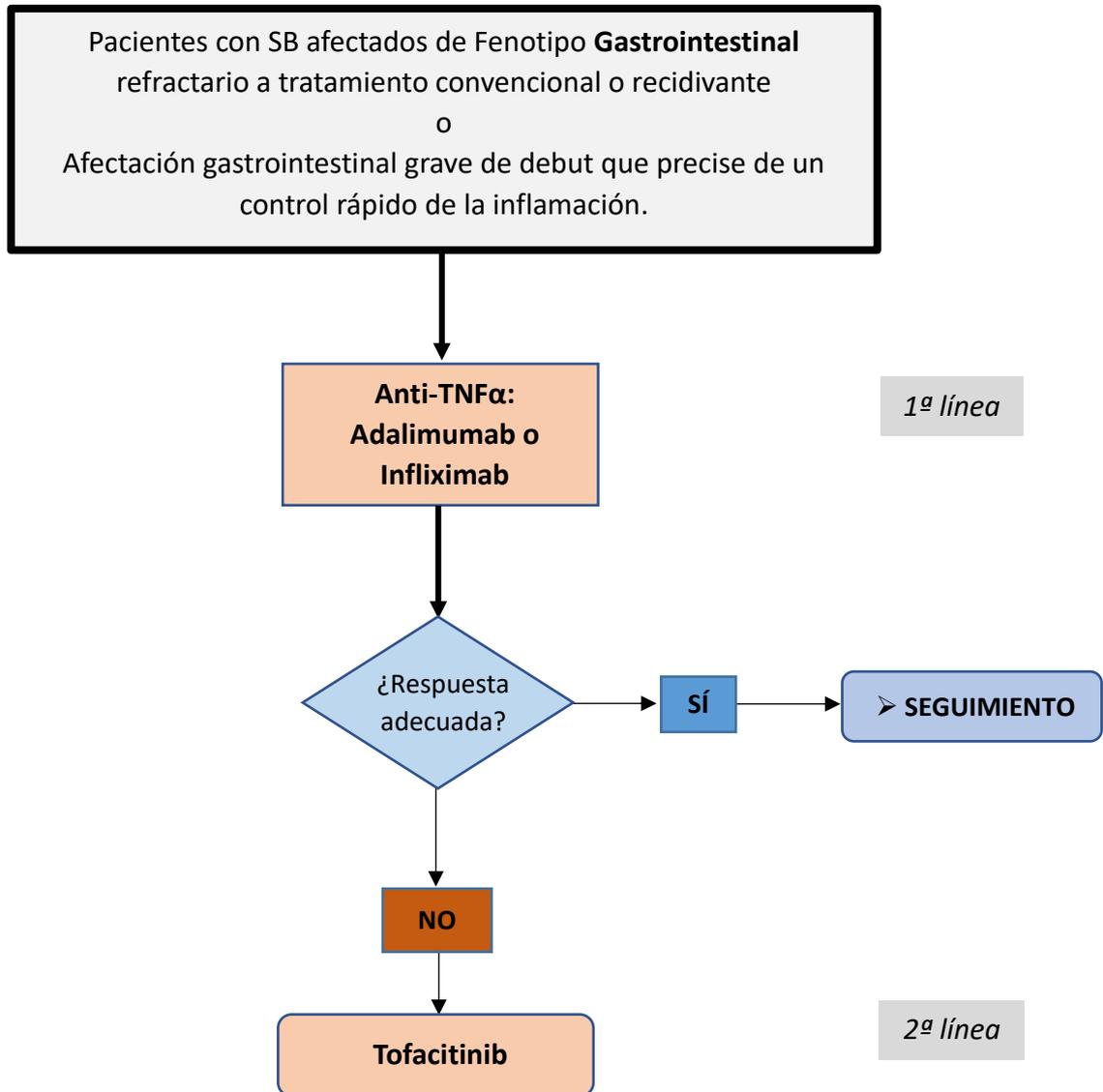
**Algoritmo terapéutico del fenotipo vascular
del Síndrome de Behçet refractario a tratamiento convencional
(GC, AZA, Ciclofosfamida)**



Abreviaturas:

- SB: Síndrome de Behçet
- Tto: Tratamiento
- GC: Glucocorticoides
- AZA: Azatioprina
- anti-TNFα: Anticuerpos monoclonales inhibidores del TNFα
- GPC: Guías de Práctica Clínica

**Algoritmo terapéutico del fenotipo gastrointestinal
del Síndrome de Behçet refractario a tratamiento convencional
(GC, MTX, AZA, SZP, 5-ASA y CsA, Talidomida)**



Abreviaturas:

- SB: Síndrome de Behçet
- GC: glucocorticoides
- MTX: Metotrexato
- AZA: Azatioprina
- 5-ASA: Mesalazina, 5-aminosalicílico
- SSZ: Sulfasalazina
- CsA: Ciclosporina A.
- anti-TNFα: Anticuerpos monoclonales inhibidores del TNFα

9. Agenda de investigación

El presente documento de recomendaciones está basado en una RS de la literatura, que ha ayudado a los autores a localizar áreas de evidencia científica donde el GE considera que se debe hacer un esfuerzo investigador en el futuro. Entre otros, se pueden mencionar los siguientes:

- El GE considera fundamental el estudio de la eficacia de los diferentes fármacos biológicos en el tratamiento de las diferentes afectaciones del SB, para lo cual sería preciso llevar a cabo ensayos clínicos comparativos entre fármacos que evaluaran distintas poblaciones de pacientes.
- Son necesarios estudios poblacionales en vida real con seguimiento prolongado que permitan conocer las dosis y la duración de las terapias biológicas y la anticoagulación, y los resultados en eficacia y seguridad en estos pacientes.
- Son necesarias definiciones ampliamente consensuadas de remisión, mínima actividad y persistencia.
- Son necesarias definiciones ampliamente consensuadas de respuesta terapéutica, completa, parcial y refractariedad.
- Se necesita mayor conocimiento sobre factores de riesgo de desarrollo de manifestaciones graves y refractarias al tratamiento convencional, con el fin de identificar a estos pacientes y evitar el retraso de inicio de las terapias recomendadas en estos casos.
- El GE considera necesario la realización de un estudio controlado que avale la eficacia de los anti-TNF α en el tratamiento de las diferentes manifestaciones. Mientras tanto, se aconseja potenciar el desarrollo de un registro nacional sobre el uso de biológicos en el SB.

10. Responsabilidades éticas, agradecimientos y declaración de intereses

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

FINANCIADOR

Fundación Española de Reumatología

AGRADECIMIENTOS

El grupo elaborador del presente trabajo quiere manifestar su agradecimiento expreso a las/os doctores Belén Atienza Mateo y Sergio Martínez Yélamos, expertos revisores del documento, por su revisión crítica y aportaciones al mismo. También quieren agradecer al Dr. Federico Díaz González, director de la Unidad de Investigación de la SER, por su participación en la revisión del manuscrito final y por contribuir a preservar la independencia de este documento.

Declaración de intereses

Jenaro Graña ha recibido financiación de Lilly, Pfizer, Roche, Novartis, Amgen, Abbvie y Janssen para la asistencia a cursos/congresos y honorarios en concepto de ponencias, para la financiación de programas educativos o participación en investigación por parte de Lilly y Amgen, y en concepto de consultoría por Janssen.

Clara Moriano Morales ha recibido financiación de Lilly, Pfizer, Roche, Theramex, Stada, Boehringer y Ingelheim para la asistencia a cursos/congresos, honorarios en concepto de ponencias o consultoría de GSK, AstraZeneca, Lilly, Amgen y Grünenthal, y financiación en investigación de Roche.

Noé Brito García ha declarado ausencia de intereses.

José Luis Martín Varillas ha recibido financiación de Lilly, Pfizer, Janssen, Nordic y UCB Pharma para la asistencia a cursos/congresos y honorarios en concepto de ponencias.

Vanesa Calvo del Río ha recibido financiación de Lilly, Pfizer, MSD, Abbvie, UCB Pharma, Grünenthal y Celgene para la asistencia a cursos/congresos y honorarios en concepto de ponencias.

Patricia Moya Alvarado ha recibido financiación de Pfizer, Roche y Novartis para la asistencia a cursos/congresos, honorarios en concepto de ponencias y para la financiación de programas educativos o cursos.

Francisco Javier Narváez García ha recibido financiación de Roche, Bristol, Lilly, Abbvie, Pfizer, Boehringer, Sanofi, GSK, Gebro pharma, Kern y Sobi para la asistencia a cursos/congresos u honorarios en concepto de ponencias, así como en concepto de consultoría.

Gerard Espinosa ha recibido honorarios en concepto de ponencias de GSK, Boehringer, Otsuka y Gebro, de GSK financiación en investigación y de Otsuka, Astra-Zeneca y GSK en concepto de consultoría.

José Mateo Arranz, Petra Díaz del campo Fontecha, Mercedes Guerra Rodríguez y Manuela López Gómez ha declarado ausencia de intereses.

11. Anexos

11.1. Extracto de Recomendaciones sobre uveítis refractarias (Documento de Recomendaciones SER sobre tratamiento de la uveítis)

<p style="text-align: center;">Uveítis anteriores</p> <p>Recomendación 5: En pacientes con uveítis anterior refractaria o recurrente, se recomienda el uso de adalimumab en aquellos pacientes en los que hayan fracasado las terapias convencionales. [Recomendación débil a favor].</p> <p>Recomendación 6: En pacientes con uveítis anterior refractaria o recurrente también se podrían utilizar otros anticuerpos monoclonales inhibidores del TNFα como certolizumab, golimumab o infliximab. [Buena práctica clínica].</p>
<p style="text-align: center;">Uveítis no anteriores</p> <p>Recomendación 10: Para el tratamiento de los pacientes con uveítis NANIND graves o refractarias se recomienda el uso de anticuerpos monoclonales inhibidores del TNFα, especialmente adalimumab. [Recomendación fuerte a favor].</p> <ul style="list-style-type: none">• Infliximab, golimumab, certolizumab, tocilizumab y rituximab pueden ser alternativas a adalimumab en caso de que se considere necesario. [Buena práctica clínica].• Se sugiere, no utilizar etanercept para el tratamiento de las uveítis NANIND. [Buena práctica clínica]. <p>Recomendación 11: El GE no recomienda el uso de secukinumab para el tratamiento de las uveítis NANIND. [Recomendación débil en contra].</p>
<p style="text-align: center;">Edema macular uveítico</p> <p>Recomendación 17: Se sugiere el uso de fármacos anti-VEGF intravítreos para el edema macular uveítico cuando exista una contraindicación para administrar corticoides. [Buena práctica clínica].</p> <p>Recomendación 18: En pacientes con edema macular uveítico, se sugiere el uso de anticuerpos monoclonales inhibidores del TNFα, y más en concreto adalimumab, en base a los buenos resultados que existen en práctica clínica. [Buena práctica clínica].</p> <p>Recomendación 19: El grupo elaborador considera que la baja calidad de la evidencia disponible no permite hacer una recomendación sobre rituximab, sarilumab o fármacos citotóxicos en pacientes con edema macular uveítico. [Buena práctica clínica].</p> <p>Si el edema macular uveítico es refractario:</p> <ul style="list-style-type: none">• Se sugiere utilizar tocilizumab, o también considerar el uso de Interferón alfa dependiendo de la experiencia de manejo del fármaco dada la mayor presencia de eventos adversos y la dificultad de acceso al mismo. [Buena práctica clínica].

Grupo de trabajo del Documento de Recomendaciones sobre Uveítis. Recomendaciones SER sobre Tratamiento de la Uveítis. Madrid: Sociedad Española de Reumatología. 2022.

11.2. Abreviaturas

ALT: Alanina aminotransferasa
BPC: Buena Práctica Clínica
CVRS: Calidad de vida relacionada con la salud
DE: Desviación estándar
DM: Diferencia de medias
EA: Eventos adversos
ECA: Ensayo controlado aleatorizado
EII: Enfermedad inflamatoria intestinal
EP: Embolias pulmonares
EtD: de la Evidencia a la Decisión
EULAR: Sociedad Europea de Reumatología
FAME: Fármacos modificadores de la enfermedad
GE: Grupo elaborador
GI: Gastrointestinal
IC: Intervalo de confianza
IFN: Interferón
NB: Neurobehçet
NI: No informado
NS: No significativo
PROs: *Patient reported outcomes*
RR: Riesgo relativo
RS: Revisión sistemática
SB: Síndrome de Behçet
SNC: Sistema nervioso central
SNP: Sistema nervioso periférico
SNS: Sistema Nacional de Salud
TEV: Tromboembolismo venoso
TNF: Factor de necrosis tumoral
TVP: Trombosis venosa profunda
TVS: Trombosis venosa superficial
UO: Úlceras orales
UG: Úlceras genitales

11.3. De la evidencia a la decisión (EtD)

EtD Pregunta 1. Fenotipo Mucocutáneo y articular refractario del SB

En pacientes con fenotipo mucocutáneo y/o articular refractarios del Síndrome de Behçet ¿cuál es la eficacia y seguridad de los tratamientos farmacológicos sistémicos?

Paciente: Pacientes adultos (≥ 18 años) diagnosticados de Síndrome de Behçet que tienen aftas orales y/o genitales y/o lesiones cutáneas y/o artritis, refractarios a terapia convencional: *persistencia o empeoramiento de las lesiones a pesar del uso de: corticoides orales o tópicos a cualquier dosis, tratamientos tópicos, colchicina, MTX, AZA, CsA, Dapsona y Talidomida.*

Intervención: Apremilast, Anti-TNF α (Adalimumab, Infliximab, certolizumab, Golimumab), Anti-IL 12/23 (Ustekinumab), Secukinumab, Interferón Alfa, - IL-1.- Anakinra, Canakinumab, Gevokizumab, Rituximab, Tocilizumab, Tofacitinib.

Comparación: placebo, otros tratamientos farmacológicos, no comparación.

Desenlaces/resultados (outcomes): Mejoría parcial: reducción nº de úlceras orales, genitales y de las manifestaciones cutáneas (>12 semanas, 6 meses, al año, otros); Mejoría total: desaparición total de úlceras orales, genitales, y de las manifestaciones cutáneas (>12 semanas, 6 meses, al año, otros); Mejoría de la afectación articular (número de articulaciones dolorosas y /o tumefactas, otros); Patient reported outcomes (PROs; instrumentos de CVRS genéricos y específicos). Escalas de dolor (EVA, BD-QOL, BD-CAI, BSAS, ...); Eventos adversos y toxicidad al fármaco; Tolerancia/discontinuación de la terapia.

a) ¿Es prioritario este problema?

- **Juicio:** Sí .

Apremilast

Se identificó un ECA (RELIEF) de **Hatemi et al. 2021**²⁶, y cuatro estudios observacionales (EO) no controlados^{16, 31-33} que evaluaron apremilast con un total de 336 participantes (62,2% mujeres), cuya edad media (DE) estaba entre los 40 (12,4) y 48,5 (11,8) años. Algunos de los participantes habían recibido previamente una terapia biológica: 5 (2%) en el ECA y entre un 13%²⁷ y un 77%⁶ en los EO. Las terapias biológicas en los estudios que las mencionan fueron diversas, siendo más frecuentes los anti-TNF.

b) ¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables esperados?

Evidencia procedente de ECA (apremilast frente a placebo):

- **Juicio:** magnitud grande.
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Desenlaces	Apremilast	Placebo-Apremilast	Diferencia	Efecto relativo (95% IC)	Calidad e Importancia del desenlace (GRADE)
Número de UO en el tiempo, AUC (semana 12) ^a	n= 104	n= 103	DM 92,6 menos (130,6 menos a 54,6 menos) en grupo apremilast	p<0,0001	⊕⊕⊕⊕ ALTA CRÍTICA
Resolución completa de UO (semana 12) ^c	55/97 (56,7%)	23/82 (28,0%)	286 más por 1000 (de 104 más a 555 más)	RR 2,02 (1,37 a 2,98)	⊕⊕⊕⊕ ALTA CRÍTICA
Resolución completa de UO (semana 64) ^{b, c}	40/75 (53,3%)	43/67 (64,2%)	109 menos por 1000 (de 237 menos a 64 más)	RR 0,83 (0,63 a 1,10)	⊕⊕⊕⊖ MODERADA ^f CRÍTICA
Resolución completa de UO (4 semanas tras suspender el apremilast) ^c	23/85 (27,1%)	19/82 (23,2%)	39 más por 1000 (de 72 menos a 227 más)	RR 1,17 (0,69 a 1,98)	⊕⊕⊕⊖ MODERADA ^f IMPORTANTE
Resolución parcial de UO (semana 12) ^d	79/97 (81,4%)	49/82 (59,8%)	215 más por 1000 (de 66 más a 400 más)	RR 1,36 (1,11 a 1,67)	⊕⊕⊕⊕ ALTA CRÍTICA
Resolución parcial de UO (semana 64) ^{b, d}	57/75 (76,0%)	58/67 (86,6%)	104 menos por 1000 (de 216 menos a 26 más)	RR 0,88 (0,75 a 1,03)	⊕⊕⊕⊖ MODERADA ^f CRÍTICA
Resolución parcial de UO (4 semanas tras suspender el apremilast) ^d	45/85 (52,9%)	46/82 (56,1%)	32 menos por 1000 (de 150 menos a 137 más)	RR 0,94 (0,72 a 1,25)	⊕⊕⊕⊖ MODERADA ^f IMPORTANTE

DM: diferencia de medias; ECA: ensayo clínico aleatorizado; AUC: área bajo la curva; RR: riesgo relativo; IC: intervalo de confianza; IO:

Explicaciones:

- a. Área total bajo la curva del nº total de UO en 12 semanas (media de mínimos cuadrados).
- b. Todos los pacientes están con apremilast desde la semana 12.
- c. Resolución completa = ausencia de UO.
- d. Respuesta parcial = disminución $\geq 50\%$ del número de UO.
- e. Escala visual analógica: 0-100.
- f. Calidad rebajada un nivel por imprecisión y pérdidas en el seguimiento.

Referencia:

Hatemi G, et al. Apremilast for oral ulcers associated with active Behçet's syndrome over 68 weeks: long-term results from a phase 3 randomised clinical trial. Clin Exp Rheumatol. 2021;39 Suppl 132(5):80-7

Desenlaces	Apremilast	Placebo	Diferencia	Efecto relativo (95% CI)	Calidad e Importancia del desenlace (GRADE)
Calidad de vida: BDQoL (semanas 0-12) ^f	104	102	NI, p=0,0008	-	⊕⊕⊕⊖ MODERADA ^a CRÍTICA
Actividad de la enfermedad: BSAS (semana 0-12) ^g	104	102	DM: 11 menos (15,6 menos a 6,4 menos) en grupo Apremilast p<0,0001	-	⊕⊕⊕⊕ ALTA CRÍTICA
Actividad de la enfermedad: BDCAI (semana 0-12) ^h	104	102	DM 0,5 menos (1 menos a 0) en grupo Apremilast p=0,0367	-	⊕⊕⊕⊕ ALTA CRÍTICA
Percepción de la actividad de la enfermedad por el paciente (semana 0-12) ⁱ	104	102	- DM 0,8 menos (1,1 menos a 0,2 menos) en grupo Apremilast p<0,0077	-	⊕⊕⊕⊕ ALTA CRÍTICA
Dolor de las UO: EVA (semana 0-12) ^e	95	82	DM -23,4 (-42,5 vs -19,1) en grupo Apremilast (p=NI)	-	⊕⊕⊕⊕ ALTA CRÍTICA

BDCAI: Behçet's Disease Current Activity Index; BDQoL: Behçet's Disease Quality of Life; BSAS: Behçet Syndrome Activity Score; DM: diferencia de medias; ECA: ensayo clínico aleatorizado; IC: Intervalo de confianza; NI: no informado; RR: Risk ratio. UO: úlceras orales.

Explicaciones:

a. Ausencia de información sobre el estimador del efecto, los autores solo proporcionan el p-valor. Se baja un nivel de calidad.

e. Escala visual analógica: 0-100.

f. BDQoL: escala de 0-30.

g. BSAS: escala de 0-100.

h. BDCAI: escala de 0-12.

i. Percepción de la actividad de la enfermedad por el paciente: escala de 0-7.

Referencia:

Hatemi G, et al. Apremilast for oral ulcers associated with active Behçet's syndrome over 68 weeks: long-term results from a phase 3 randomised clinical trial. Clin Exp Rheumatol. 2021;39 Suppl 132(5):80-7

Evidencia procedente de estudios observacionales (EO):

Úlceras Orales (UO)

Varios estudios observacionales (Vieira *et al.* 2020³¹; Hirahara *et al.* 2021³²; Lopalco *et al.* 2019³³) informan resultados de apremilast como el porcentaje de pacientes que lograron mejoría total de las UO desde la basal (un 63% de n=41³¹ o 64% de n=14³² a los 3 meses; 73% de n=33 a los 6 meses³¹; y 54% (de n=28) al final del seguimiento (mediana de seguimiento 11 (6-13) meses; p valor no informado)³¹, el porcentaje de pacientes con resolución parcial de las UO desde la basal (un 29% (de n=41), 24% (de n=33) y 21% (de n=28) a los 3 y 6 meses y al final del seguimiento (mediana de seguimiento 11 [6-13] meses), respectivamente; p valor no informado)³¹; media del número de UO (se redujo significativamente de 1,1 (0,6) basal (n=13) a 0,4 (0,5) a los 3 meses (n=12, p=0,02) y a 0,4 (0,5) a los 6 meses (n=8, p=0,03)³³, y en número de pacientes con UO (disminuyó significativamente de 14 a 5 (35,7%) a las 12 semanas; p=0,01)³². Calidad de la evidencia muy baja.

Úlceras genitales (UG)

- **Juicio:** magnitud moderada.
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Desenlaces	n pacientes	Efecto de Apremilast	Calidad e Importancia del desenlace (GRADE)
% pacientes con mejoría total de las UG ³¹ 3 meses	20	75%	⊕○○○ Muy baja ^a CRÍTICA
% pacientes con mejoría total de las UG ³¹ 6 meses	17	94%	⊕○○○ Muy baja ^a CRÍTICA
% pacientes con mejoría total de las UG ³¹ 11 (6-13) meses.	15	20%	⊕○○○ Muy baja ^a CRÍTICA
% pacientes con mejoría parcial de las UG ³¹ 3 meses	20	31%	⊕○○○ Muy baja ^a CRÍTICA
% pacientes con mejoría parcial de las UG ³¹ 6 meses	17	6%	⊕○○○ Muy baja ^a CRÍTICA
% pacientes con mejoría parcial de las UG ³¹ 11 (6-13) meses	15	7%	⊕○○○ Muy baja ^a CRÍTICA
Número (%) de pacientes con UG 3 meses ³²	14	de 3 (21%) a 1 (7,1%) p=NS	⊕○○○ Muy baja ^a CRÍTICA
Media del número de UG 3 meses ³³		de 0,5 (DE 0,5) a 0,1 DE (0,3) (p=0,02)	⊕○○○ Muy baja ^a CRÍTICA
Media del número de UG 6 meses ³³		de 0,5 (DE 0,5) a 0 (DE 0) a los 6 meses (p=0,07)	⊕○○○ Muy baja ^a CRÍTICA

UG: úlceras genitales; NS: no significativo; DE: desviación estándar.

Explicaciones

a. Evidencia proveniente de estudios observacionales no controlados, serie de casos y casos aislados. Se atribuyó por defecto un riesgo de sesgo muy alto.

Referencias

³¹. Vieira M, Buffier S, Vautier M, Le Joncour A, Jamilloux Y, Gerfaud-Valentin M, et al. Apremilast in Refractory Behçet's Syndrome: A Multicenter Observational Study. *Frontiers in immunology*. 2020;11:626792.

³². Hirahara L, Kirino Y, Soejima Y, Takeno M, Takase-Minegishi K, Yoshimi R, et al. Efficacy and safety of apremilast for 3 months in Behçet's disease: A prospective observational study. *Modern rheumatology*. 2021;31(4):856-61.

³³. Lopalco G, Venerito V, Leccese P, Emmi G, Cantarini L, Lascaro N, et al. Real-world effectiveness of apremilast in multirefractory mucosal involvement of Behçet's disease. *Annals of the rheumatic diseases*. 2019;78(12):1736-7.

Manifestaciones cutáneas

- **Juicio:** magnitud pequeña
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Desenlaces	n pacientes	Efecto de Apremilast	Calidad e Importancia del desenlace (GRADE)
Eritema nodoso Resolución completa ^{31, 16} 3 meses o menos	2 estudios n= 7 (4+3)	rango= (75%-100%)	⊕○○○ Muy baja ^a CRÍTICA

Desenlaces	n pacientes	Efecto de Apremilast	Calidad e Importancia del desenlace (GRADE)
Resolución completa 6 meses ³¹	1 estudio n= 2	50%	⊕○○○ Muy baja ^a CRÍTICA
Resolución completa final del seguimiento ³¹	1 estudio n= 2	50%	⊕○○○ Muy baja ^a CRÍTICA
Resolución parcial 3 meses ³¹	1 estudio n=4	0%	⊕○○○ Muy baja ^a CRÍTICA
Resolución parcial 6 meses ³¹	n=2	50%	⊕○○○ Muy baja ^a CRÍTICA
Resolución parcial final del seguimiento ³¹	n=2	0%	⊕○○○ Muy baja ^a CRÍTICA
Foliculitis/Pseudofoliculitis Resolución completa 3 meses ^{31, b}	n=16	69%	⊕○○○ Muy baja ^a CRÍTICA
Resolución completa 6 meses ^{31, b}	n=14	71%	⊕○○○ Muy baja ^a CRÍTICA
Resolución completa final del seguimiento ^{31, b}	1 estudio n=16	64%	⊕○○○ Muy baja ^a CRÍTICA
Resolución parcial 3 meses ^{31, b}	n=16	31%	⊕○○○ Muy baja ^a CRÍTICA
Resolución parcial 6 meses ^{31, b}	n=14	29%	⊕○○○ Muy baja ^a CRÍTICA
Resolución parcial final del seguimiento ^{31, b}	4/11	36%	⊕○○○ Muy baja ^a CRÍTICA
<p>Explicaciones</p> <p>a. Evidencia proveniente de estudios observacionales no controlados, serie de casos y casos aislados. Se atribuyó por defecto un riesgo de sesgo muy alto.</p> <p>b. La evidencia procedente del estudio de Atienza-Mateo et al. 2020; no se pudo agregar dado el diferente tiempo de medida de la variable de resultado (foliculitis/pseudofoliculitis resolución completa: 6/14 en la semana 1-2, 10/14 la semana 4, 6/14 a los 3 meses, 2/3 a los 12 meses y 1/1 a los 18 meses. La respuesta fue parcial en 3/14 a la semana 1-2, 3/14 a la semana 4, 3/14 a los 6 meses y 1/3 a los 12 meses.</p> <p>Referencias</p> <p>³¹. Vieira M, Buffier S, Vautier M, Le Joncour A, Jamilloux Y, Gerfaud-Valentin M, et al. Apremilast in Refractory Behçet's Syndrome: A Multicenter Observational Study. <i>Frontiers in immunology</i>.</p> <p>¹⁶. Atienza-Mateo B, Martín-Varillas JL, Graña J, Espinosa G, Moriano C, Pérez-Sandoval T, et al. Apremilast in refractory orogenital ulcers and other manifestations of Behçet's disease. A national multicentre study of 51 cases in clinical practice. <i>Clinical and experimental rheumatology</i>. 2020;38 Suppl 127(5):69-75.</p>			

Además, el estudio de **Hirahara et al.** observó que el número de pacientes con lesiones que asemejan EN (EN like) se redujo no significativamente desde 5/14 (35,7%) basal a 1/14 (7,1%) a las 12 semanas de tratamiento (p=0,125) ³².

Manifestaciones articulares

- **Juicio:** magnitud de los efectos deseables moderada
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Desenlaces	n pacientes	Efecto de Apremilast	Calidad e Importancia del desenlace (GRADE)
Resolución completa artralgiar/artritis 3 meses ^{31,32, b}	2 estudios n= 41 (27+14)	rango: 28,6-63%	⊕○○○ Muy baja ^a CRÍTICA
Resolución completa artralgiar/artritis 6 meses ^{31, b}	1 estudio n= 23	65%	⊕○○○ Muy baja ^a CRÍTICA
Resolución completa artralgiar/artritis final del seguimiento ^{31, b}	1 estudio n= 22	55%	⊕○○○ Muy baja ^a CRÍTICA
Resolución parcial 3 meses ^{31, 16}	2 estudios n= 37 (10+27)	rango: 30-63%	⊕○○○ Muy baja ^a CRÍTICA
Resolución parcial 6 meses ^{31, 16}	2 estudio n=30 (23+7)	rango: 17-29%	⊕○○○ Muy baja ^a CRÍTICA
Resolución parcial 12 meses ^{31, 16}	2 estudios n=29 (22+7)	rango: 9-29%	⊕○○○ Muy baja ^a CRÍTICA
Explicaciones			
a. Evidencia proveniente de estudios observacionales no controlados, serie de casos y casos aislados. Se atribuyó por defecto un riesgo de sesgo muy alto.			
b. La evidencia procedente del estudio de Atienza-Mateo et al. 2020 no se pudo agregar dado el diferente tiempo de medida de la variable de resultado resolución completa: De los 11 pacientes con artralgiar del estudio de Atienza-Mateo 2020, la respuesta completa fue tardía y con mejorías que no superan el 50% de los pacientes; así, la respuesta fue completa en 1/11 a la semana 1-2, 1/11 a la semana 4, 1/10 a los 3 meses, 3/7 a los 6 meses, 3/7 a los 12 meses y 2/3 a los 18 meses. En cuanto a la artritis (n=5), se observó una respuesta completa en 3/4 pacientes a los 3 y 6 meses. En ningún caso aportan los p-valores.			
Referencias			
³¹ . Vieira M, Buffier S, Vautier M, Le Joncour A, Jamilloux Y, Gerfaud-Valentin M, et al. Apremilast in Refractory Behçet's Syndrome: A Multicenter Observational Study. <i>Frontiers in immunology</i> .			
¹⁶ . Atienza-Mateo B, Martín-Varillas JL, Graña J, Espinosa G, Moriano C, Pérez-Sandoval T, et al. Apremilast in refractory orogenital ulcers and other manifestations of Behçet's disease. <i>A national multicentre study of 51 cases in clinical practice. Clinical and experimental rheumatology. 2020;38 Suppl 127(5):69-75.</i>			
³² . Hirahara L, Kirino Y, Soejima Y, Takeno M, Takase-Minegishi K, Yoshimi R, et al. Efficacy and safety of apremilast for 3 months in Behçet's disease: A prospective observational study. <i>Modern rheumatology. 2021;31(4):856-61.</i>			

Además, **Hirahara et al. 2021** observaron una disminución no significativa del número de pacientes con artralgiar, de 9/14 (64,3%) basal a 6/14 (42,9%), a las 12 semanas de tratamiento ($p=0,375$)³². Tampoco observaron que el número de pacientes con artritis se modificara de 1/14 (7,1%) basal a 1/14 (7,1%) a las 12 semanas de tratamiento ($p=1,0$)³². En **Vieira et al. 2020**³¹, el número (porcentaje) de pacientes con brotos articulares fue 3/14 (21%) al final del seguimiento (no se indica si existen diferencias significativas). **Vieira et al. 2020** vieron como disminuía la mediana del número de articulaciones dolorosas de 4/30 (2-6) basal a 0/27 (0-3), 0/23 (0-2) y 0/22 (0-3) a los 3 y 6 meses y al final del seguimiento, respectivamente³¹. También disminuyó la mediana del número de articulaciones tumefactas de 2/30 (1-2) basal a 0/27 (0-0), 0/23 (0-0) y 0/22 (0-0) a los 3 y 6 meses y al final del seguimiento, respectivamente. En ningún caso aportan los p-valores.

c) ¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables esperados?

- **Juicio:** magnitud pequeña
- **Evidencia procedente de la investigación:** Un ECA y 3 EO evaluaron la seguridad de la intervención:

Evidencia procedente de ECA:

Desenlaces	Apremilast	Placebo	Diferencia Apremilast	Efecto relativo (95% IC)	Calidad e Importancia del desenlace (GRADE)
Eventos adversos (semana 0-12)	82/104 (78,8%)	74/103 (71,8%)	72 más por 1000 (de 43 menos a 201 más)	RR 1,10 (0,94 a 1,28) p= NS	⊕⊕⊕⊖ MODERADA ^a CRÍTICA

RR: riesgo relativo; IC: intervalo de confianza; NS: no significativo.

a. Calidad rebajada un nivel por imprecisión.

Referencia:

Hatemi G, et al. Apremilast for oral ulcers associated with active Behçet's syndrome over 68 weeks: long-term results from a phase 3 randomised clinical trial. Clin Exp Rheumatol. 2021;39 Suppl 132(5):80-7

Eventos adversos más frecuentes observados en el ECA identificado (Hatemi et al 2021)				
Hatemi <i>et al.</i> 2021 ²⁶	Semana 0-12		Semana 12-68	Semanas 0-68
	Apremilast (n=104)	Placebo (n=103)	Placebo → APR (n=83)	APRE → APR (n=104)
Pacientes con EA 5%				
Diarrea	43/104 (41,3%)	21/103 (20,4%)	24/83 (28,9%)	50/104 (48,1%)
Náuseas	20/104 (19,2%)	11/103 (10,7%)	12/83 (14,5%)	24/104 (23,1%)
Cefalea	15/104 (14,4%)	11/103 (10,7%)	15/83 (18,1%)	23/104 (22,1%)
Infección tracto respiratorio sup	12/104 (11,5%)	5/103 (4,9%)	7/83 (8,4%)	19/104 (18,3%)
Dolor abdominal sup	9/104 (8,7%)	2/103 (1,9%)	7/83 (8,4%)	13/104 (12,5%)
Vómitos	9/104 (8,7%)	2/103 (1,9%)	5/83 (6,0%)	9/104 (8,7%)
Lumbalgia	8 /104(7,7%)	6/103 (5,8%)	6/83 (7,2%)	10/104 (9,6%)
Infección tracto respiratorio sup vírica	7/104 (6,7%)	5/103 (4,9%)	8/83 (9,6%)	12/104 (11,5%)
Insomnio	1/104 (0,5%)	2/103 (1,9%)	7/83 (8,4%)	5/104 (4,8%)
Dolor abdominal	4/104 (3,8%)	3/103 (2,9%)	6/83 (7,2%)	6/104 (5,8%)

Evidencia procedente de EO:

En el estudio **Hirahara *et al.* 2021³²** (n=14), los eventos adversos más frecuentes durante las primeras 2 semanas de tratamiento fueron: náuseas (50%), diarrea (43%), hipertransaminasemia (7%) y cefalea (7%) que disminuyeron o desaparecieron a las 12 semanas a 21%, 21%, 0% y 0%, respectivamente.

Eventos adversos más frecuentes observados en los EO de **Vieira *et al.* 2020³¹** y **Atienza-Mateo *et al.* 2020¹⁶**:

Vieira <i>et al.</i> 2020 ³¹ . Mediana de seguimiento 11 (6-13) meses		Atienza-Mateo <i>et al.</i> 2020 ¹⁶ . Media de seguimiento 8,45 (DE 6,9) meses	
Diarrea	19/50 (38%)	Náuseas	12/51 (23,5%)
Náuseas	17/50 (34%)	Diarrea	11/51 (21,6%)
Cefalea	16/50 (32%)	Dispepsia	10/51 (19,6%)
Dolor abdominal	10/50 (20%)	Cefalea	9/51 (17,6%)
Patología sueño	9/50 (18%)	Dolor abdominal	4/51 (7,8%)
	5/50 (10%)	Pérdida de apetito	4/51 (7,8%)

Fatiga	4/50 ((8%)	Pérdida de peso	3/51 (5,9%)
Infección	2/50 (4%)	Halitosis	1/51 (2%)
Ideas suicidas	2/50 (4%)	Sinusitis	1/51 (2%)
Depresión	2/50 (4%)	Boca seca	1/51 (2%)
Anorexia		Palpitaciones	1/51 (2%)
		Depresión	1/51 (2%)

- **Consideraciones adicionales:**

d) ¿Cuál es la calidad/certeza global en la evidencia sobre los efectos?

- **Juicio:** Moderada

La calidad global de la evidencia se consideró moderada para las variables relacionadas con las UO, calidad de vida, actividad de la enfermedad, dolor y EA. Para el resto de variables relacionadas con las UG (mejoría completa, mejoría parcial, número de pacientes y/o área o número de UG), manifestaciones cutáneas (resolución completa o parcial del eritema nodoso y la foliculitis/pseudofoliculitis) y articulares (resolución completa o parcial de artralgias/artritis), la calidad fue considerada **muy baja** (evidencia proveniente de EO sin grupo comparador).

- **Evidencia procedente de la investigación:** Ver columna “calidad e Importancia del desenlace en las tablas de evidencia más arriba”.
- **Consideraciones adicionales:**

e) El balance entre los efectos deseables e indeseables esperados, ¿favorece a la intervención o a la comparación?

- **Juicio:** Está a favor de la intervención.
- **Evidencia procedente de la investigación:**

La evidencia muestra que el tratamiento con Apremilast frente a Placebo, a las 12 semanas de tratamiento:

- Mejora el número de UO (DM 92,6 menos (130,6 menos a 54,6 menos)) y la resolución completa de UO RR 2,02 (1,37 a 2,98); 286 más por 1000 (de 104 más a 555 más). Calidad de la evidencia ALTA.

- Mejora la resolución parcial de UO RR 1,36 (1,11 a 1,67); 215 más por 1000 (de 66 más a 400 más). Calidad de la evidencia ALTA

A las 64 semanas de seguimiento, no se mantiene la mejora la resolución completa ni parcial de las UO. Calidad de la evidencia MODERADA.

- Mejora la Calidad de vida (BDQoL), Actividad de la enfermedad (BSAS y BDCAI) Percepción de la actividad de la enfermedad por el paciente. Calidad de la evidencia ALTA.

- No produce mayores EA RR 1,10 (0,94 a 1,28) 72 más por 1000 (de 43 menos a 201 más). Calidad de la evidencia MODERADA.

- Podría producir una mejora moderada de las UG y una mejora pequeña de las manifestaciones cutáneas y articulares. Calidad de la evidencia MUY BAJA.

- **Consideraciones adicionales:**

Interferón Alfa

Se identificó un ECA (administración oral) (Kiliç *et al.* 2009)³⁹ y cuatro EO prospectivos no controlados (administración subcutánea)^{40-42,43}.

Interferón alfa oral (1000 o 2000 UI/día) vs Placebo

b) ¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables esperados?

- **Juicio:** Magnitud inapreciable
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Un solo estudio identificado comparo Interferón alfa oral frente a placebo.

Desenlaces	Interferón 2000 UI/d	Placebo	Diferencia	Efecto relativo (95% IC)	Calidad e Importancia del desenlace (GRADE)
Carga total de úlceras orales (semana 12) ^a	n= 26	n= 27	NI (NI), p=0,404 ($\chi^2=1,811$; df=2)	-	⊕⊕○○ BAJA ^{c,d} CRÍTICA
Actividad de la enfermedad: BDCAF (semana 12) ^e	n= 26	n= 27	NI (NI), p>0,05	-	⊕⊕○○ BAJA ^{c,d} CRÍTICA
Calidad de vida relacionada con la salud: SF-36 (semana 12)	n= 26	n= 27	NI (NI), p>0,05	-	⊕⊕○○ BAJA ^{c,d} CRÍTICA
Respuesta mantenida (semana 12) ^b	12/23 (52,2%)	13/22 (59,1%)	71 menos por 1000 (de 284 menos a 290 más)	RR 0,88 (0,52 a 1,49)	⊕⊕○○ BAJA ^{c,d} IMPORTANTE
Eventos adversos (semana 12) IFN 2000 UI/d	9/26 (34,6%)	4/27 (14,8%)	199 más por 1000 (de 27 menos a 839 más)	RR 2,34 (0,82 a 6,66)	⊕⊕○○ BAJA ^{c,d} CRÍTICA

BDCAF: Behçet's Disease Current Activity Form; ECA: ensayo clínico aleatorizado; IC: Intervalo de confianza; NI: no informado; RR: riesgo relativo; UI: unidades internacionales; d: día.

Explicaciones:

a. Calibrador Castroviejo (400 mm, 18 cm). Medida de la superficie de las úlceras orales. Carga total de úlceras de un paciente = superficie total de todas las UO presentes, calculada sumando las superficies de cada úlcera.

b. Respondedor mantenido: pacientes con una disminución $\geq 75\%$ del total de UO durante tres visitas.

c. Número de pacientes por grupo inferior al calculado. 14% de pérdidas. No se sabe si los evaluadores estaban cegados. No se realizó análisis con intención de tratar.

d. Pequeño tamaño muestral en cada grupo. IC95% muy amplio que cruza la línea de no efecto significativo.

e. No se indica la escala de medida del BDCAF.

Referencia:

Kiliç H, Zeytin HE, Korkmaz C, Mat C, Gül A, Coşan F, et al. Low-dose natural human interferon-alpha lozenges in the treatment of Behçet's syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(11):1388-91

Desenlaces	Interferón 1000 UI/d	Placebo	Diferencia	Efecto relativo (95% IC)	Calidad e Importancia del desenlace (GRADE)
Carga total de úlceras orales (semana 12) ^a	n= 31	n= 27	NI (NI), p=0,404 ($\chi^2=1,811$; df=2)	-	⊕⊕○○ BAJA ^{c,d} CRÍTICA
Actividad de la enfermedad: BDCAF (semana 12) ^e	n= 31	n= 27	NI (NI), p>0,05	-	⊕⊕○○ BAJA ^{c,d} CRÍTICA
Calidad de vida relacionada con la salud: SF-36 (semana 12)	n= 31	n= 27	NI (NI), p>0,05	-	⊕⊕○○ BAJA ^{c,d} CRÍTICA
Respuesta mantenida (semana 12) ^b	10/27 (37,0%)	13/22 (59,1%)	219 menos por 1000 (de 390 menos a 83 más)	RR 0,63 (0,34 a 1,14)	⊕⊕○○ BAJA ^{c,d} IMPORTANTE
Eventos adversos (semana 12) IFN 1000 UI/d	22/31 (71,0%)	4/27 (14,8%)	561 más por 1000 (de 132 más a 1000 más)	RR 4,79 (1,89 a 12,17)	⊕⊕○○ BAJA ^c CRÍTICA

BDCAF: Behçet's disease Current Activity Form; IC: Intervalo de confianza; NI: no informado; RR: riesgo relativo; UI: unidades internacionales; d: día.

Explicaciones:

a. Calibrador Castroviejo (400 mm, 18 cm). Medida de la superficie de las úlceras orales. Carga total de úlceras de un paciente = superficie total de todas las UO presentes, calculada sumando las superficies de cada úlcera.

b. Respondedor mantenido: pacientes con una disminución $\geq 75\%$ del total de UO durante tres visitas.

c. Número de pacientes por grupo inferior al calculado. 14% de pérdidas. No se sabe si los evaluadores estaban cegados. No se realizó análisis con intención de tratar.

d. Pequeño tamaño muestral en cada grupo. IC95% muy amplio que cruza la línea no efecto significativo.

e. No se indica la escala de medida del BDCAF.

Referencia:

Kiliç H, Zeytin HE, Korkmaz C, Mat C, Gül A, Coşan F, et al. Low-dose natural human interferon-alpha lozenges in the treatment of Behçet's syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(11):1388-91

c) ¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables esperados?

- **Juicio:** magnitud moderada
- **Evidencia procedente de la investigación:** Ver tabla arriba.

No se observaron diferencias significativas entre las dos dosis de IFN, pero los pacientes del grupo IFN alfa-2a 1000 UI/d tenían significativamente mayor número de eventos ($p < 0,01$).

Los eventos adversos más frecuentes, producidos en más de un paciente, entre las semanas 1 y 12, fueron cefalea en 2/26 (7,7%) en el grupo de IFN 2000 UI/d; cefalea 4/31 (12,9%), artralgias 2/31 (6,5%), dolor abdominal 2/31 (6,5%) y náuseas 2/31 (6,5%) en el grupo IFN 1000 UI/d; y cefalea 3/27 (11,1%) y artralgias 1/27 (3,7%) en el grupo placebo.

d) ¿Cuál es la certeza global en la evidencia sobre los efectos?

- **Juicio:** La calidad global de la evidencia fue considerada BAJA.
- **Evidencia procedente de la investigación:** Explicaciones disponibles en la tabla de evidencia.

e) El balance entre los efectos deseables e indeseables esperados, ¿favorece a la intervención o a la comparación?

- **Juicio:**
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Los resultados provenientes de la evidencia muestran que el tratamiento con interferón alfa oral (1000 y 2000 UI/día) frente a placebo, a las 12 semanas de tratamiento:

- No parece mejorar la carga total de úlceras orales, la actividad de la enfermedad (BDCAF), la CVRS (SF-36) ni la respuesta mantenida (disminución $\geq 75\%$ del total de UO durante tres visitas). Calidad de la evidencia BAJA.

- Podría producir un aumento del riesgo de sufrir eventos adversos (cefalea, artralgias, dolor abdominal, entre otros). Calidad de la evidencia BAJA.

Interferón alfa subcutáneo

Se identificaron cuatro EO que evaluaron la intervención.

b) ¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables esperados?

- **Juicio:** Magnitud moderada.
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Úlceras orales

Remisión completa de las UO: **Köttet et al. 2004** observaron que al tratar con IFN alfa-2a subcutáneo a los pacientes con UO, 50/50 (100%) basal, se producía en 18/50 (36%) pacientes durante el seguimiento (no se indica si existe significación)⁴⁰; el periodo medio de observación fue 36,4 meses (rango 12-72 meses). **Georgiou et al. 1998** observaron la desaparición completa o casi completa de las UO con IFN alfa-2a subcutáneo en 9/12 (75%) pacientes a las 8 semanas de tratamiento (no se indica significación)⁴³.

Número de pacientes con UO: También en el estudio de **Köttet et al. 2004** se observó que se reducía el número de pacientes con UO de 50/50 (100%) basal a 32/50 (64%) en el seguimiento (no se indica si existe significación)⁴⁰. El periodo medio de observación fue 36,4 meses (rango 12-72 meses).

Úlceras genitales

Desenlaces	n pacientes	Efecto Interferón	Calidad e Importancia del desenlace (GRADE)
Mejoría total de las UG 8 semanas ⁴⁰	8/11	75%	⊕○○○ Muy baja ^a CRÍTICA
Mejoría total de las UG 36,4 meses (12-72 meses) ⁴³	26/26	100%	⊕○○○ Muy baja ^a CRÍTICA

Explicaciones

a. Evidencia proveniente de estudios observacionales no controlados, serie de casos y casos aislados. Se atribuyó por defecto un riesgo de sesgo muy alto.

Referencias

⁴⁰. Köttet I, Vonthein R, Zierhut M, Eckstein AK, Ness T, Günaydin I, et al. Differential efficacy of human recombinant interferon-alpha2a on ocular and extraocular manifestations of Behçet disease: results of an open 4-center trial. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2004;33(5):311-9.

⁴³. Georgiou S, Monastirli A, Pasmatzis E, Gartaganis S, Goerz G, Tsambaos D. Efficacy and safety of systemic recombinant interferon-alpha in Behçet's disease. *Journal of internal medicine*. 1998;243(5):367-72.

Manifestaciones mucocutáneas

Desenlaces	n pacientes	Efecto Interferón	Calidad e Importancia del desenlace (GRADE)
Eritema nodoso Resolución completa ⁴⁰ 36,4 meses (12-72 meses)	38/38	100%	⊕○○○ Muy baja ^a CRÍTICA
Eritema nodoso Resolución completa ⁴³ 8 semanas	4/6	66,7%	⊕○○○ Muy baja ^a CRÍTICA
Foliculitis/Pseudofoliculitis Resolución completa ⁴³ 8 semanas	4/6	66,7%	⊕○○○ Muy baja ^a CRÍTICA
Empeoramiento de las UO y de las manifest. cutáneas tras suspender IFN. 29,5 meses (7-58) ⁴⁰	6/17	35,3%	⊕○○○ Muy baja ^a CRÍTICA
Brotos mucocutáneos tras suspender el IFN ⁴² semana 12; 16; 18/20; 32;	5/18; 3/13; 3/10; 0/7.	37,8%; 27,1%; 30%; 0%.	⊕○○○ Muy baja ^a CRÍTICA
IFN: interferón. Explicaciones a. Evidencia proveniente de estudios observacionales no controlados, serie de casos y casos aislados. Se atribuyó por defecto un riesgo de sesgo muy alto. Referencias ⁴⁰ . Köttet I, Vonthein R, Zierhut M, Eckstein AK, Ness T, Günaydin I, et al. Differential efficacy of human recombinant interferon-alpha2a on ocular and extraocular manifestations of Behçet disease: results of an open 4-center trial. <i>Seminars in arthritis and rheumatism</i> . 2004;33(5):311-9. ⁴² . Azizlerli G, Sarica R, Köse A, Ovül C, Kavala M, Kayabali M, et al. Interferon alfa-2a in the treatment of Behçet's disease. <i>Dermatology (Basel, Switzerland)</i> . 1996;192(3):239-41 ⁴³ . Georgiou S, Monastirli A, Pasmatzis E, Gartaganis S, Goerz G, Tsambaos D. Efficacy and safety of systemic recombinant interferon-alpha in Behçet's disease. <i>Journal of internal medicine</i> . 1998;243(5):367-72.			

Manifestaciones articulares

Remisión completa de la artritis: un estudio que evaluó esta variable de resultado para el IFN (Çalgüneri *et al.* 2003) ⁴¹, encontraron que la tasa de **remisión completa de la artritis** de los 24/50 (48%) fue 24/24 (100%), en el seguimiento. El periodo medio de observación fue 36,4 meses (rango 12-72 meses). (Calidad de la evidencia muy baja).

Actividad de la enfermedad

El índice **BSAS** mejoró desde 5,8 (NI) basal a 4,6 (NI) a la semana 1 (DM 1,2, p<0,001), 3,3 (NI) a la semana 24 (DM 2,5, p=NI) y 2,8 (NI) a la semana 52 (DM 3,0, p=NI) (Kötter *et al.* 2004) ⁴⁰.

c) ¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables esperados?

- **Juicio:** Magnitud moderada
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Los eventos adversos más frecuentes en los pacientes tratados con IFN alfa subcutáneo fueron, en el estudio de **Çalgüneri *et al.* 2003**, un **cuadro pseudogripal** 8/29 (27,6%) e **hipertransaminasemia** 1/29 (3,4%) durante una media de tratamiento de 22,2 (5-72) meses ⁴¹, en el estudio de **Azizlerli *et al.* 1996**, un cuadro de **debilidad, fatiga y artromialgias** 1/18 (5,6%), **hipertransaminasemia** 1/18 (5,6%) y **leucopenia** (<4000/l) 3/18 (16,7%) durante las 12 semanas de tratamiento ⁴² y, en el estudio de **Georgiou *et al.* 1998**, una **pseudogripe (fiebre, escalofríos, cefalea, mialgias, fatiga)** en 11/12 (91,6%) y **leucopenia** <4000/l en 9/12 (75%) durante las 8 semanas de tratamiento ⁴³.

Kötter et al. 2004 fueron más exhaustivos en la descripción de los EA durante las 52 semanas⁴⁰, encontrando los siguientes:

Fiebre	50/50 (100%)
Artralgias	50/50 (100%)
Enrojecimiento en lugar de inyección	50/50 (100%)
Leucopenia (2000-3000/ul)	20/50 (40%) *
Alopecia	12/50 (24%)
Depresión	4/50 (8%)
Prurito	10/50 (20%) **
Fibromialgia	5/50 (10%)
Empeoramiento psoriasis	2/2 (100%)
Aumento crisis comiciales	1/50 (5%)
ANA	8/50 (16%)
Anti-DNA	1/8 (12,5%)
Anti-Tirodeos	3/50 (6%)
T. Hashimoto	1/3 (33,3%)
Ac anti-IFN	0/50 (0%)
* Leucopenia con dosis ≥ 3 millones UI/d. ** Prurito con dosis ≥ 6 millones UI/d.	

d) ¿Cuál es la certeza global en la evidencia sobre los efectos?

- **Juicio:** fue considerada muy baja por provenir de EO sin grupo comparador
- **Evidencia procedente de la investigación:**

e) El balance entre los efectos deseables e indeseables esperados, ¿favorece a la intervención o a la comparación?

- **Juicio:** Probablemente favorece la intervención.
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Los resultados provenientes de la evidencia muestran que el tratamiento con interferón subcutáneo (entre 3 millones UI/3 veces por semana y 9 millones de UI/día):

- Podría lograr una mejoría o remisión (parcial o total en ciertos pacientes) de las úlceras orales y genitales. Calidad de la evidencia MUY BAJA.
- Podría contribuir a la resolución (parcial o total en ciertos pacientes) de las manifestaciones mucocutáneas (eritema nodoso, foliculitis/pseudofoliculitis, entre otras) y articulares como la artritis. Calidad de la evidencia MUY BAJA.
- Podría disminuir la actividad de la enfermedad medida según el índice BSAS. Calidad de la evidencia MUY BAJA.
- Puede aumentar el riesgo de sufrir EA leves pero molestos para el paciente: cuadro pseudogripal (fiebre, escalofríos, cefalea, mialgias, fatiga), artralgias o alopecia, entre otros. Calidad de la evidencia BAJA.

Inhibidores del TNF α

Adalimumab

Se identificaron 4 EO no controlados sobre adalimumab en la población de esta pregunta. Los estudios fueron muy heterogéneos por lo que no se elabora tabla de evidencia. En todos los estudios se aplicó la misma dosis y pauta de adalimumab subcutáneo (40 mg cada 2 semanas), excepto uno de los pacientes de uno de los estudios, que lo recibió cada 3 semanas (**Perra et al. 2012**)⁴⁸.

b) ¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables esperados?

- **Juicio:** magnitud moderada
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Úlceras orales

Tres EO evaluaron las úlceras orales de manera heterogénea:

Braun-Moscovici et al. 2020⁴⁵ informan que obtuvieron resolución completa de las UO en todos los pacientes con el tratamiento con adalimumab durante 24 semanas (n=10). **Verboom et al. 2019**⁴⁶ también obtienen un resultado positivo, informando una reducción significativa de las UO desde el primer mes (p=0,020) hasta los 6 meses de tratamiento (p=0,026) si bien, en este momento final del tratamiento, las UO habían desaparecido solo en 2 de los 7 pacientes afectados. En **Perra et al. 2012**⁴⁸ los 8 pacientes con aftosis severa respondieron al adalimumab, en 5 de ellos hubo respuesta completa, mientras que los otros 3 obtuvieron respuesta parcial (seguimiento 3-49 meses).

Úlceras genitales

Dos EO evaluaron las UG de manera heterogénea, por lo que no se elabora tabla de evidencia:

Braun-Moscovici et al. 2020⁴⁵ (n=10) informan que obtuvieron resolución completa de las UG en todos los pacientes con el tratamiento con adalimumab durante 24 semanas. **Verboom et al. 2019**⁴⁶ también obtienen una reducción significativa de la ulceración genital desde el primer mes de tratamiento hasta los 6 meses de tratamiento (p=0,026), con resolución completa de las UG en 5 de los 6 pacientes afectados.

Manifestaciones cutáneas

Vallet et al. 2015⁴⁷ informan de la evolución de las manifestaciones mucocutáneas en general (n=8); observaron una mejora en 6, en 4 de ellos la respuesta se consideró completa mientras que en los otros 2 la respuesta se consideró parcial.

Eritema nodoso: **Verboom et al. 2019**⁴⁶ informan que el EN que presentaban 4 de los 9 pacientes analizados al inicio del tratamiento con adalimumab, el 100% alcanzó resolución completa a los 6 meses. En **Perra et al. 2012**⁴⁸ comunicaron la remisión parcial con el adalimumab del EN que presentaba uno de los 19 pacientes tratados.

Pústulas: Las pústulas que presentaban 7 de los 9 pacientes incluidos en el estudio de **Verboom et al. 2019**⁴⁶ desaparecieron solo en tres de ellos (43% de resolución total).

Foliculitis severa: **Perra et al. 2012**⁴⁸ comunicaron la remisión parcial con el adalimumab de los tres casos de foliculitis severa entre los pacientes tratados (18%).

Vasculitis cutánea: **Perra et al. 2012**⁴⁸ obtuvieron la remisión completa de esta manifestación en uno de los dos pacientes que la presentaba antes del tratamiento, mientras que en el otro paciente no obtuvieron respuesta alguna (50%).

Manifestaciones articulares

Vallet et al. 2015⁴⁷ informan de la evolución de las manifestaciones articulares en general en pacientes tratados con adalimumab presentaban este tipo de manifestaciones en el momento de iniciar el tratamiento (n=10), con mejora en 6: dos con respuesta completa y en los otros 4 respuesta parcial.

Artritis: **Braun-Moscovici et al. 2020**⁴⁵ observaron resolución completa 9/10 pacientes tras 4-8 semanas de tratamiento. Tras 24 semanas de tratamiento programado, el número de articulaciones inflamadas se había reducido significativamente (p=0,006) pero no el número de articulaciones dolorosas (p=0,14). 9 pacientes sufrieron recaída entre las 2 y 6 semanas posteriores a la finalización del tratamiento. Entre los que continuaron el tratamiento durante 3 años más, se obtuvo resolución de la artritis en todos los casos (5/5). En la misma línea, **Verboom et al. 2019**⁴⁶ informan que desde el primer mes de tratamiento con adalimumab hubo resolución completa de la artritis desapareció completamente en 3/9 pacientes (33%). La remisión fue mantenida en estos 3 pacientes a los 6 de tratamiento.

Artralgia: **Verboom et al. 2019**⁴⁶ también obtienen una mejora significativa de la artralgia a los 6 meses de tratamiento (p=0,041) pasando de afectar a 8/9 pacientes al inicio del tratamiento a afectar a solo 4/9 (p=0,041).

Actividad de la enfermedad y CVRS

BDCAF: **Braun-Moscovici et al. 2020**⁴⁵ evaluaron los cambios en la actividad de la enfermedad tras 24 semanas de tratamiento con adalimumab y obtuvieron una reducción significativa, tanto en la evaluación clínica de la actividad (de 51,5 a 24,5, $p=0,002$) como en la actividad autopercebida valorada mediante la escala BDCAF (de 5,4 a 2,1, $p=0,001$). Por su parte, **Verboom et al. 2019**⁴⁶ también obtuvieron una disminución significativa de la puntuación de BDCAF respecto a la situación inicial en todos sus puntos de evaluación hasta el sexto mes de tratamiento con adalimumab ($n=9$; $p=0,007$). Entre los pacientes que decidieron extender el tratamiento más allá de los 6 meses, la reducción significativa se mantuvo ($p=0,039$).

Calidad de vida: **Braun-Moscovici et al. 2020**⁴⁵ obtuvieron una mejora en la dimensión de salud general del SF-36 ($p=0,009$) a las 24 semanas de tratamiento. No obtuvieron cambios significativos en el resto de las dimensiones del cuestionario.

Salud autopercebida: **Braun-Moscovici et al. 2020**⁴⁵ evaluaron los posibles cambios en la capacidad funcional informada por el propio paciente mediante el cuestionario HAQ. Respecto a la situación basal, no obtuvieron una diferencia significativa a las 24 semanas de tratamiento programado ($n=10$), pero si entre los pacientes que recayeron en las dos semanas siguientes de haber interrumpido el tratamiento y que continuaron con adalimumab 3 años más ($n=7$) ($p=0,01$). En las variables dolor y fatiga la mejora alcanzada a las 24 semanas no fue estadísticamente significativa.

- **Consideraciones adicionales:**

El uso de adalimumab en otras condiciones de salud está ya comentado en el cuerpo del informe.

c) ¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables esperados?

- **Juicio:** magnitud moderada
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Se identificaron 4 EO que evaluaron los eventos adversos de esta intervención. **Braun-Moscovici et al. 2020**⁴⁵ solo informan de EA durante la fase de extensión del tratamiento con adalimumab ($n=7$). En este periodo, dos pacientes (28,6%) sufrieron infección del tracto respiratorio superior y uno (14,3%) neumonía neumocócica. Ninguno de los casos requirió la interrupción del tratamiento.

Verboom et al. 2019⁴⁶ informan que no se produjo ningún EA grave entre los 9 pacientes analizados. En 5 de ellos (55,6%) se produjo una elevación de las enzimas del hígado (menor de 3 veces los valores normales), que no requirió interrumpir el tratamiento con adalimumab, ni ajustar la dosis y frecuencia, y dos (22,2%) desarrollaron anticuerpos anti-dsDNA, sin embargo, no se observaron enfermedades autoinmunes o fallos en la terapia durante los siguientes 60 meses. Además, un paciente (11,1%) sufrió una infección respiratoria leve, pero respondió rápidamente a antibióticos orales, y otro paciente (11,1%) informó dolor abdominal y diarrea transitoria pero no requirió la interrupción del tratamiento.

Vallet et al. 2015⁴⁷, entre sus 37 pacientes, informaron 5 casos (13,5%) de infecciones, 3 (8,1%) de reacción en el sitio de la inyección y un caso (2,7%) de reacción de hipersensibilidad y otro (2,7%) de enfermedad auto-inmune. **Perra et al. 2012**⁴⁸ en dos de sus 19 pacientes observaron algún EA relacionado con el tratamiento, en uno (5,3%) malestar y fiebre y en otro una reacción severa a la infusión (urticaria y angiodema).

d) ¿Cuál es la certeza global en la evidencia sobre los efectos?

- **Juicio:** muy baja
- **Evidencia procedente de la investigación:** La calidad global de la evidencia se consideró muy baja por provenir de EO sin grupo comparador.

e) El balance entre los efectos deseables e indeseables esperados, ¿favorece a la intervención o a la comparación?

- **Juicio:** Probablemente favorece la intervención.
- **Evidencia procedente de la investigación:**

La evidencia muestra que el tratamiento con adalimumab a una dosis de 40mg cada dos semanas:

- Podría lograr una mejoría o remisión (parcial o incluso total) de las úlceras orales y genitales, así como de las manifestaciones cutáneas (como eritema nodoso, foliculitis, pústulas o vasculitis cutánea) y articulares (artritis y artralgiás). Calidad de la evidencia MUY BAJA.
- No parece que tenga un efecto significativo en el dolor, la fatiga o la CVRS. Calidad de la evidencia MUY BAJA.
- Puede aumentar el riesgo de sufrir EA potencialmente graves como infecciones respiratorias y otras menos graves como diarrea o dolor abdominal. Calidad de la evidencia BAJA.

Infliximab

Se identificaron 1 EO no controlado (n=77; dosis 5mg/kg semanas 0,2,6 y cada 4-6); **Vallet et al. 2015**)⁴⁷, 3 series de casos (**Dincses et al. 2019, Ryu et al. 2014 y Aikawa et al. 2011**)⁶⁰⁻⁶² y 12 artículos de casos aislados (8-13, 41-46) que en total describieron 17 pacientes. Uno de ellos administró el fármaco por vía intraarticular (**Andonopoulos et al. 2003**)⁶⁸. La pauta de administración varió ampliamente entre los estudios considerados, pero una gran mayoría aplicaron el tratamiento en las semanas 0, 2 y 6 y, a continuación, cada 8 semanas.

b) ¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables esperados?

- **Juicio:** magnitud moderada
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Respuesta al tratamiento: Los casos aislados informados por **Olivieri et al. 2008**⁷⁴ y **Estrach et al. 2002**⁶⁴ coinciden en que con el infliximab se obtuvo una remisión completa de la enfermedad mantenida a los 12 meses de tratamiento.

Úlceras orales

Se dispone de los resultados en un total de 14 pacientes informados en 12 estudios con resultados dispares. **Aikawa et al. 2011** describen el caso de una paciente que presentaba UO recurrentes por un período de 4 años⁶². A los 2 meses de tratamiento, la ulceración persistía. Como consecuencia, se redujo el intervalo entre infusiones de infliximab, pero no se aporta información de la evolución posterior específicamente de las UO. Únicamente informan de los síntomas en general (los resultados se describen en el apartado actividad de la enfermedad). También describen a otra paciente con persistencia de las UO cada 2 semanas a pesar del tratamiento con adalimumab durante un año y medio. Comunican que durante las 6 semanas siguientes de la primera infusión de infliximab no se desarrollaron úlceras. **Ryu et al. 2014**⁶¹ comunican el caso de dos pacientes, un hombre que presentaba UO recurrentes y una mujer con una UO recurrente severa⁶¹. En el primer caso, se produjo una disminución del número y tamaño de las úlceras a los 2 días del inicio del tratamiento y su desaparición a las 3 semanas de tratamiento. A los 3 meses desarrollo unas úlceras pequeñas, que se curaron en 3 días sin aumentar la dosis de esteroides ni añadir otro fármaco. Durante el seguimiento del paciente una vez terminado el tratamiento con infliximab (14 meses), presentó UO recurrentes pero tolerables con metilprednisolona intermitente. En el caso de la segunda paciente, la UO estaba calmada a las 2 semanas de la primera infusión de infliximab, por lo que se decidió reducir la dosis de metilprednisolona de 15 a 5 mg, sin embargo, aparecieron nuevas UO a los 2 meses de la primera infusión. Tras la segunda infusión el número y tamaño se redujeron, pero más tarde se agravaron. A lo largo del seguimiento de la paciente tras el tratamiento (12 meses) las UO permanecían, pero eran tolerables, menos frecuentes y con un periodo de recuperación acortado en 2-3 días con solo baja dosis de esteroide y sucralfato suspensión. En el resto de casos se obtuvo un resultado positivo: reducción del tamaño, remisión completa y alivio del dolor (**Almoznino et al. 2007**⁷⁰; **Goossens et al. 2001**⁶⁵); remisión completa o parcial a partir del 2º día y sin recaída a 12 meses (**Connolly et al. 2005**⁶³; **Goossens et al. 2001**⁶⁵); curación/remisión completa en 7 pacientes, 5 mujeres y 2 hombres. (**Sifuentes et al.**⁶⁹, **Chan et al.**⁷¹, **Gulli et al.**⁷², **Maxwell et al.**⁷³, **Estrach et al.**⁶⁴, **Robertson et al.**⁶⁷ y **Andonopoulos et al.**⁶⁸)

Úlceras genitales

Se identificó evidencia de un total de 11 estudios de caso, con un resultado positivo en los 11 pacientes (100%): **Aikawa et al. 2011**⁶² describen el caso de una paciente con persistencia de las úlceras vaginales cada 2 semanas a pesar del tratamiento con adalimumab durante un año y medio. Comunican que durante las 6 semanas siguientes de la primera infusión de infliximab no se desarrollaron úlceras. Por su parte, **Ryu et al. 2014**⁶¹ comunican que la UG que presentaba la paciente estaba calmada a las 2 semanas de la primera infusión de infliximab, por lo que se decidió reducir la dosis de metilprednisolona de 15 a 5 mg, y que había disminuido tras la segunda infusión. Las UG recalcitrantes que presentaba la paciente descrita por **Connolly et al. 2005**⁶³ hubo remisión parcial en los 2 días siguientes tras empezar el tratamiento, no observándose recaída en los 12 meses de tratamiento. En el paciente descrito por **Goossens et al. 2001**⁶⁵, se produjo una reducción del tamaño de las UG considerable a las 2 semanas de la primera infusión, desaparecieron un mes después de la primera infusión y permanencia en remisión durante el seguimiento postratamiento completo (12 meses). **Haugeberg et al. 2004**⁶⁶ comunican que se produjo una mejora importante de la UG profunda y de 19 mm de diámetro que presentaba su paciente a las 2 semanas de la primera infusión de infliximab, que solo quedaba una cicatriz a las 6 semanas (4 semanas tras la 2ª infusión,) y que permaneció en remisión durante el seguimiento completo de la paciente (2 meses tras la última infusión). Otros 6 casos (5 mujeres y 1 hombre) también informaron curación de las UG con infliximab (**Chan et al.**⁷¹, **Gulli et al.**⁷², **Maxwell et al. 2002**⁷³, **Estrach et al.**⁶⁴, **Robertson et al.**⁶⁷ y **Andonopoulos et al.**⁶⁸).

Manifestaciones cutáneas:

Un EO (n=15) evaluó estas manifestaciones **Vallet et al. 2015**⁴⁷:

Desenlaces	n pacientes	Efecto de infliximab	Calidad e Importancia del desenlace (GRADE)
Mejoría total manifestaciones mucocutaneas en general Seguimiento: NI	8/15	53%	⊕○○○ Muy baja ^a CRÍTICA
Mejoría parcial manifestaciones mucocutaneas en general Seguimiento: NI	6/15	40%	⊕○○○ Muy baja ^a CRÍTICA
Alguna mejoría manifestaciones mucocutaneas en general Seguimiento: NI	14/15	93%	⊕○○○ Muy baja ^a CRÍTICA
NI: no informado. Explicaciones a. Evidencia proveniente de estudios observacionales no controlados, serie de casos y casos aislados. Se atribuyó por defecto un riesgo de sesgo muy alto. Referencias Vallet H, Riviere S, Sanna A, Deroux A, Moulis G, Addimanda O, et al. Efficacy of anti-TNF alpha in severe and/or refractory Behçet's disease: Multicenter study of 124 patients. Journal of autoimmunity. 2015;62:67-74.			

Además, otros 3 casos aislados informan resultados dispares. Por un lado, **Olivieri et al. 2008**⁷⁴ comunican la desaparición de las lesiones mucocutáneas de su paciente tras las 3 primeras infusiones de infliximab (6 semanas de tratamiento). Por el contrario, en la paciente descrita **Gulli et al. 2003**⁷² se produjo una exacerbación de las manifestaciones mucocutáneas durante el periodo de tratamiento con infliximab (aproximadamente 17-18 meses). Adicionalmente, en la paciente descrita por **Maxwell et al. 2002**⁷³ se observó recaída de las lesiones mucocutáneas en las 6 semanas siguientes a la finalización del tratamiento con infliximab.

Eritema nodoso: En el caso descrito por **Estrach et al. 2002**⁶⁴, el EN se resolvió tras la primera infusión de infliximab.

Lesiones dolorosas en las extremidades inferiores: A los 2 años de tratamiento con infliximab, habían desaparecido los nódulos cutáneos dolorosos en las extremidades inferiores bilaterales que se asemejaban al EN que presentaba la paciente descrita por **Chan et al. 2012**⁷¹.

Lesiones acneiformes: Las lesiones acneiformes que presentaba el paciente descrito por **Sifuentes et al. 2012**⁶⁹ resolvieron tras 3 meses de tratamiento.

Manifestaciones articulares:

Un EO (n=14) evaluó estas manifestaciones **Vallet et al. 2015**⁴⁷

Desenlaces	n pacientes	Efecto de infliximab	Calidad e Importancia del desenlace (GRADE)
<i>Mejoría total manifestaciones articulares en general</i> <i>Seguimiento: NI</i>	6/11	55%	⊕○○○ Muy baja ^a CRÍTICA
<i>Mejoría parcial manifestaciones articulares en general</i> <i>Seguimiento: NI</i>	3/11	27%	⊕○○○ Muy baja ^a CRÍTICA
<i>Alguna mejoría manifestaciones articulares en general</i> <i>Seguimiento: NI</i>	9/11	82%	⊕○○○ Muy baja ^a CRÍTICA
NI: no informado. Explicaciones a. Evidencia proveniente de estudios observacionales no controlados, serie de casos y casos aislados. Se atribuyó por defecto un riesgo de sesgo muy alto. Referencias Vallet H, Riviere S, Sanna A, Deroux A, Moulis G, Addimanda O, et al. Efficacy of anti-TNF alpha in severe and/or refractory Behçet's disease: Multicenter study of 124 patients. Journal of autoimmunity. 2015;62:67-74.			

Además, En la única paciente descrita por **Maxwell et al. 2002**⁷³ se observó recaída en los síntomas articulares en las 6 semanas siguientes a la finalización del tratamiento con infliximab.

Artritis: En los 4 casos identificados se obtuvo un resultado positivo en 2 (50%). En el paciente descrito por **Sifuentes et al. 2012**⁶⁹ (presentaba monoartritis destructiva que involucraba el codo izquierdo, con características de líquido sinovial compatibles con artritis pseudoséptica), tras la primera administración de infliximab mejoró el dolor y la hinchazón del codo y se produjo una recuperación parcial de su movimiento, a los 3 meses habían desaparecido los signos inflamatorios y el codo había recuperado la movilidad a 140º para flexión y 10º para extensión La sinovitis del paciente también desapareció tras 3 meses de tratamiento. También informan que durante todo este tiempo de tratamiento no se produjeron nuevos episodios de artritis. Por el contrario, en la paciente descrita por **Gulli et al. 2003**⁷², si bien se produjo una disminución de la artritis en la rodilla derecha que padecía a los 8 días de la primera infusión de infliximab, sin embargo, posteriormente, se produjo una exacerbación de los síntomas a lo largo del periodo de tratamiento (17-18 meses aproximadamente). De forma similar, en el paciente descrito por **Dincses et al. 2019**⁶⁰, que padecía episodios de artritis refractaria de la rodilla derecha que recurrían cada 2 a 3 meses, no se produjo respuesta durante los 9 meses de tratamiento con bio-infliximab. El paciente descrito por **Andonopoulos et al. 2003**⁶⁸ informó la desaparición de la sinovitis bilateral de rodilla severa que presentaba a los dos días de la aplicación intraarticular de infliximab. Este resultado fue confirmado clínicamente a los 3 meses de la aplicación. Sin embargo, el tratamiento se repitió a los 5 meses debido a recurrencia. A las 24 horas de esta 2ª aplicación del fármaco, el paciente informó de nuevo que la sinovitis había desaparecido.

Artralgia: En los 4 casos identificados, los efectos del infliximab sobre esta manifestación fueron contradictorios. En uno de los dos casos descritos por **Aikawa et al. 2011**⁶², la artralgia recurrente que padecía persistía tras dos meses de tratamiento. Como consecuencia, se redujo el intervalo entre infusiones de infliximab, pero no se aporta información de la evolución posterior específicamente de este síntoma. Únicamente informan de los síntomas en general (los resultados se describen en el apartado actividad de la enfermedad). Por el contrario, en la paciente descrita por **Estrach et al. 2002**⁶⁴

se produjo una mejora importante de la artralgia tras la primera infusión de infliximab y esta mejora se mantuvo durante los 12 meses de tratamiento. También se produjo un alivio del dolor articular intenso que padecía La paciente descrita por **Maxwell et al. 2002**⁷³ con el tratamiento de infliximab.

Por último, la paciente descrita por **Chan et al. 2012**⁷¹ desarrolló dolor articular tras 2 años de tratamiento con infliximab, que fue resuelto tras aumento de la frecuencia de infliximab y añadir MTX.

Actividad de la enfermedad: En uno solo de los dos casos descritos por **Aikawa et al. 2011**⁶² se informó del cambio en la actividad de la enfermedad. La actividad informada por la propia paciente mediante la versión de la escala BDCAF validada para el portugués brasileño (BR-BDCAF) se redujo de una puntuación de 18, previa al tratamiento, a 0, a las 6 semanas de la 1ª infusión de infliximab.

Fatiga: En las dos pacientes descritas por **Estrach et al. 2002**⁶⁴ y **Haugeberg et al. 2004**⁶⁶ se obtuvo una reducción de la fatiga, en el primer caso informan que tras la primera infusión de adalimumab y en el segundo informan que durante todo el periodo de tratamiento (12 semanas).

Ansiedad y depresión: La paciente descrita por **Maxwell et al. 2002**⁷³ mostró entre la situación inicial previa y final del tratamiento (6 semanas) una reducción en las puntuaciones de las escalas utilizadas para evaluar el nivel de ansiedad (de 4,6 a 0) y depresión (de 4,3 a 0), *Arthritis Impact Measurement Scale (AIMS) Anxiety Score* y *Depression Score*, respectivamente.

Estado funcional: En esa misma paciente²⁴⁰ también se obtiene una mejora en el estado funcional tras el tratamiento (puntuación de 2, 1 a 0), evaluado con el cuestionario *Health Assessment Questionnaire (HAQ)*.

Tolerancia a infusiones: En el mismo caso descrito anterior²⁴⁰, comunicaron que la tolerancia de la paciente a las infusiones de infliximab fue buena.

- **Consideraciones adicionales:**

El uso de infliximab en otras condiciones de salud está ya comentado en el cuerpo del informe.

c) ¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables esperados?

- **Juicio:** magnitud moderada
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Se identificó un EO (n=77) y dos descripciones de casos aislados que informaron la seguridad de infliximab. **Vallet et al. 2015**⁴⁷, entre sus 77 pacientes tratado con infliximab, informaron 11 casos (14,3%) de infecciones, 4 casos (5,2%) de reacción de hipersensibilidad, 3 (3,9%) de neoplasia y un solo caso (1,3%) de enfermedad auto-inmune y otro (1,3%) de enfermedad desmielinizante.

Entre los estudios descriptivos, solo en los casos aislados de **Gulli et al. 2003**⁷² y **Haugeberg et al. 2004**⁶⁶ se informa de EA. La paciente descrita en el primer caso fue observada hasta 1 hora después de terminada la infusión y no ocurrieron EA, tampoco infecciones tras 12 meses de tratamiento. La paciente descrita en el segundo caso sufrió una sinusitis que fue tratada con antibiótico, provocando el retraso de la 4ª infusión.

d) ¿Cuál es la certeza global en la evidencia sobre los efectos?

- **Juicio:** muy baja
- **Evidencia procedente de la investigación:** La calidad global de la evidencia se consideró muy baja por provenir de EO sin grupo comparador.
- **Consideraciones adicionales:**

e) El balance entre los efectos deseables e indeseables esperados, ¿favorece a la intervención o a la comparación?

- **Juicio:** Probablemente favorece la intervención
- **Evidencia procedente de la investigación:**

La evidencia muestra que el tratamiento con infliximab, a una dosis de 5mg/kg:

- Podría lograr una mejora de las úlceras orales (remisión, tamaño de las úlceras) en algunos pacientes, pero puede que en otros no. Calidad de la evidencia MUY BAJA.

- Podría lograr una mejoría o remisión (parcial o incluso total) de las úlceras genitales, las manifestaciones mucocutáneas y de las articulares (artritis, artralgia, dolor/ hinchazón articular, sinovitis). Calidad de la evidencia MUY BAJA.

- Podría mejorar en algunos pacientes la actividad de la enfermedad, estado funcional (HAQ) y la ansiedad y depresión. Calidad de la evidencia MUY BAJA.

- Puede aumentar el riesgo de sufrir EA potencialmente graves como infecciones respiratorias. Calidad de la evidencia BAJA.

Inhibidores de la IL-1

Anakinra subcutáneo

Se identificó un EO piloto prospectivo no controlado (Grayson et al. 2017)⁸¹, una serie casos (n=9) (Cantarini et al 2015)⁸² en la que solamente 3 pacientes tenían manifestaciones mucocutáneas y articulares refractarias, y dos casos aislados (Caso t al 2014; Emmi et al 2013)^{83, 84}. fueron tratados con anakinra 100 mg/d.

b) ¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables esperados?

- **Juicio:** magnitud pequeña
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Desenlaces	n pacientes	Efecto del Anakinra subcutáneo	Calidad e Importancia del desenlace (GRADE)				
Úlceras orales (UO) Mejoría de cualquier tipo UO ⁸¹ 6 meses	6	4/6 (67%)	⊕○○○ Muy baja ^a CRÍTICA				
Número de UO 0, 3, 6, 9 y 12 meses Mediana (rango)	6	de 3,5 (2-5) basal a: 1,5 (0-5), 0,5 (0-2), 0 (0-1) y 0,5 (0-1). p=NI	⊕○○○ Muy baja ^a CRÍTICA				
% Días con UO	4	<table border="1"> <tr> <td>Anakinra 200mg</td> <td>Anakinra 100mg</td> </tr> <tr> <td>65%</td> <td>74%</td> </tr> </table> <p>p<0,01</p>	Anakinra 200mg	Anakinra 100mg	65%	74%	⊕○○○ Muy baja ^a CRÍTICA
Anakinra 200mg	Anakinra 100mg						
65%	74%						
Úlceras genitales (UG) Remisión completa UG 3 meses	2/2	100%	⊕○○○ Muy baja ^a CRÍTICA				
% Días con UG	3	<table border="1"> <tr> <td>Anakinra 200mg</td> <td>Anakinra 100mg</td> </tr> <tr> <td>10%</td> <td>22%</td> </tr> </table> <p>p<0,01</p>	Anakinra 200mg	Anakinra 100mg	10%	22%	⊕○○○ Muy baja ^a CRÍTICA
Anakinra 200mg	Anakinra 100mg						
10%	22%						
Manifestaciones articulares mejoría de las artralgias a los 6 meses	4/6	67%	⊕○○○ Muy baja ^a CRÍTICA				
Manifestaciones cutáneas Mejoría pustulosis a los 6 meses	2/4	50%	⊕○○○ Muy baja ^a CRÍTICA				
NI: no informado Explicaciones a. Evidencia proveniente de estudios observacionales no controlados, serie de casos y casos aislados. Se atribuyó por defecto un riesgo de sesgo muy alto.							

Desenlaces	n pacientes	Efecto del Anakinra subcutáneo	Calidad e Importancia del desenlace (GRADE)
Referencias Grayson PC, Yazici Y, Merideth M, Sen HN, Davis M, Novakovich E, et al. Treatment of mucocutaneous manifestations in Behçet's disease with anakinra: a pilot open-label study. <i>Arthritis research & therapy</i> . 2017;19(1):69.			

Manifestaciones articulares: Además de los resultados informados en la tabla superior, uno de los casos de **Cantarini et al 2015**⁸² presentó remisión articular a los 8 meses de tratamiento. El paciente del estudio de **Caso et al. 2014** presentó resolución del **edema de médula ósea** en la resonancia magnética en el contexto de sacroilitis a los 8 meses de tratamiento con la dosis de 100 mg/d⁸³.

Manifestaciones cutáneas: Además de resultados informados en la tabla superior, **Cantarini et al 2015**⁸² comunicaron la **remisión parcial** de las manifestaciones cutáneas a los 17 meses en uno de los casos.

Mucocutáneos y articulares: **Emmi et al. 2013**⁸⁴ y **Cantarini et al 2015**⁸² observaron la remisión de las manifestaciones mucocutáneas y articulares a los 12 y 28 meses, respectivamente, en un caso de cada uno.

Actividad de la enfermedad: En el estudio de **Grayson et al. 2017**, la mediana (rango inter cuartil) de la actividad de la enfermedad valorada mediante BDCAF (0-12) cambió de 6 (5-11) basal a 5,5 (3-10), 5 (4-6), 5 (1-6) y 6 (3-7) a los 3, 6, 9 y 12 meses, respectivamente, no indicando si estas diferencias son significativas⁸¹. La actividad mediante BSAS (0-100) cambió de 46 (22-80,5) basal a 24,7 (9,5-52), 21,3 (0-44), 24,5 (8,5-30) y 33 (15-57) a los 3, 6, 9 y 12 meses, respectivamente, no indicando si existen diferencias significativas⁸¹.

Calidad de vida: **Grayson et al. 2017** observaron que la mediana (rango intercuartil) de la calidad de vida valorada mediante BDQoL (0-30) mejoró de 16 (10-24) basal a 14 (0-22), 9,5 (0-22), 6 (3-14) y 14 (6-15) a los 3, 6, 9 y 12 meses, respectivamente, no indicando si existen diferencias significativas⁸¹.

Valoración global del paciente: **Grayson et al. 2017** también observaron que la mediana (rango intercuartil) de la valoración global del paciente (EVA 0-100) disminuyó de 73,5 (9-90) basal a 68,5 (14-88), 51,5 (3-91), 22 (14-53) y 35 (23-55) a los 3, 6, 9 y 12 meses, respectivamente (p= NI)⁸¹.

- **Consideraciones adicionales:**

El uso de anakinra en otras condiciones de salud está ya comentado en el cuerpo del informe.

c) ¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables esperados?

- **Juicio:** magnitud pequeña
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Un EO (n=6) evaluó los eventos adversos (**Grayson et al. 2017**)⁸¹, clasificados según la dosis de anakinra

Anakinra		Calidad e Importancia del desenlace (GRADE)
<u>Dosis 100 mg</u> (194 días)	Reacciones en la zona de punción (n=3). Muguet oral (n=1). Otros (n=2). EA graves: trombosis con hospitalización (n=1).	⊕○○○ Muy baja ^a CRÍTICA
<u>Dosis 200 mg</u> (1371 días)	infecciones del tracto respiratorio sup (n=5). Infección vaginal (n=1). Edemas (n=2). Alopecia (n=2). Otros (n=9). EA graves: hipertensión pulmonar, presíncope y dolor torácico no cardiológico (n=3).	
<u>Dosis 300 mg</u> (322 días)	infecciones del tracto respiratorio sup (n=2). Infección vaginal (n=1). Otros (n=9). EA graves: (n=0)	

Explicaciones:

a. Tamaño de muestra muy pequeño. Evidencia proveniente de estudios observacionales no controlados, serie de casos y casos aislados. Se atribuyó por defecto un riesgo de sesgo muy alto.

Referencias:

Grayson PC, Yazici Y, Merideth M, Sen HN, Davis M, Novakovich E, et al. Treatment of mucocutaneous manifestations in Behçet's disease with anakinra: a pilot open-label study. *Arthritis research & therapy*. 2017;19(1):69.

Los pacientes descritos en **Caso et al. 2014**⁸³, **Emmi et al. 2013**⁸⁴ y **Cantarini et al. 2015**⁸² no presentaron EA con la dosis de 100 mg/d a los 8, 12 y 28 meses.

d) ¿Cuál es la certeza global en la evidencia sobre los efectos?

- **Juicio:** muy baja
- **Evidencia procedente de la investigación:** La calidad global de la evidencia se consideró muy baja por provenir de EO sin grupo comparador y casos aislados.

e) El balance entre los efectos deseables e indeseables esperados, ¿favorece a la intervención o a la comparación?

- **Juicio:** Probablemente favorece la intervención
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Los resultados provenientes de la evidencia identificada, muestran que el tratamiento con Anakinra:

- Podría lograr una mejora en el número y el grado de las úlceras orales (n=6), genitales (n=3), así como una posible mejora las manifestaciones cutáneas (n=4) y articulares (n=6), aunque basada en estudios no comparativos con un número de pacientes incluidos muy pequeño. Calidad MUY BAJA.

- No permiten saber si tiene efecto sobre la mejora la actividad de la enfermedad (según el índice BDCAF y BSAS) y la calidad de vida (según BDQoL). Calidad MUY BAJA.

- Podría aumentar el riesgo de sufrir EA como infecciones del tracto respiratorio superior, edemas o muquet oral. Calidad MUY BAJA.

Canakinumab

Se identificó una serie de 3 casos (**Vitale et al. 2014**⁸⁹), uno de ellos también refractario a anti-TNF, que fueron tratados en monoterapia con **canakinumab subcutáneo 150 mg** cada 6 semanas (un paciente) o cada 8 semanas (los otros dos).

b) ¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables esperados?

- **Juicio:** magnitud pequeña
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Respuesta al tratamiento: En 1/3 pacientes se comunicó la remisión de los síntomas, sin especificar cuáles, a los 12 meses con la dosis de 150 mg/8 sem y a los 22 meses con la dosis de 150 mg/6 sem.

Úlceras orogenitales: En 1/3 pacientes se comunicó la remisión completa de las úlceras orogenitales durante 6 y 12 meses de tratamiento.

Manifestaciones mucocutáneas y articulares: En 1/3 pacientes se comunicó la remisión de las manifestaciones mucocutáneas y articulares durante los 6 meses de tratamiento.

- **Consideraciones adicionales:**

El uso de canakinumab en otras condiciones de salud está ya comentado en el cuerpo del informe.

c) ¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables esperados?

- **Juicio:** magnitud pequeña
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Uno de los pacientes se comunicó la ausencia de eventos adversos a los 22 meses de tratamiento (Calidad de la evidencia muy baja).

d) ¿Cuál es la certeza global en la evidencia sobre los efectos?

- **Juicio:** Muy baja
- **Evidencia procedente de la investigación:**

La calidad global de la evidencia muy baja por provenir de una serie de casos de 3 pacientes.

e) El balance entre los efectos deseables e indeseables esperados, ¿favorece a la intervención o a la comparación?

- **Juicio:** No se sabe
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Los resultados provenientes de la evidencia muestran que el tratamiento con canakinumab:

- En algunos casos podría tener un cierto efecto beneficioso sobre la remisión de las úlceras orogenitales y las manifestaciones mucocutáneas y articulares (1/3 pacientes), aunque esté basado en muy pocos pacientes (n=3). Calidad MUY BAJA.

- No existen datos sobre el riesgo de presentar efectos no deseados.

Anti-IL 12/23

Ustekinumab subcutáneo

Se identificaron dos EO prospectivos no controlados con un total de 45 pacientes (**London et al. 2021**⁹²; **Mirouse et al. 2019**⁹³). Los estudios realizaron diferentes seguimientos de los desenlaces.

b) ¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables esperados?

- **Juicio:** magnitud moderada/grande
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Úlceras orales y genitales

Desenlaces	n pacientes	Efecto de Ustekinumab	Calidad e Importancia del desenlace (GRADE)
Respuesta completa (ausencia de UO o UG) ⁹² , Semana 24 y 52	9/15	60% p=NI	⊕○○○ Muy baja ^a CRÍTICA
Úlceras Orales: Pacientes con respuesta completa (ausencia de UO) ⁹³ semanas 12, 24, 36, 48 y final seguimiento	18/30, 24/27, 19/20, 15/16, 23/26	60%, 89%, 95%, 94%, 88% ^b p=NI	⊕○○○ Muy baja ^a CRÍTICA
respuesta parcial (reducción ≥50% en n de UO desde basal) ⁹² semana 24 y 52	2/15 y 1/15	13,3% y 6,7%; p=NI	⊕○○○ Muy baja ^a CRÍTICA
respuesta parcial (reducción ≥50% en el número de UO) ⁹³ semanas 12, 24, 36, 48 y final seguimiento	9/30, 3/27, 1/20, 1/16, 3/26	30%, 11%, 5%, 6%, 12% ^b p=NI	⊕○○○ Muy baja ^a CRÍTICA
media del número de UO) ⁹³ semana 12	30	de 2 (2-3) basal a 0 (0-1); p<0,00011	⊕○○○ Muy baja ^a CRÍTICA
media del número de UO ⁹² semanas 24 y 52	15	de 2,1 (1,3) basal a 0,3 (0,5) y 0,4 (0,9); p<0,05	⊕○○○ Muy baja ^a CRÍTICA
media del dolor de las UO ⁹² semanas 24 y 52	15	de 49,6 (35,6) basal a 3,5 (7,2) y 2,3 (5,2); p<0,05	⊕○○○ Muy baja ^a CRÍTICA
porcentaje de pacientes con UO activas ⁹³ semanas 12, 24, 36, 48 y final seguimiento	30/30, 12/30, 3/27, 1/20, 1/16 y 3/26	de 100% basal a 40%, 11%, 5%, 6% y 12%; p=NI	⊕○○○ Muy baja ^a CRÍTICA
Úlceras Genitales: porcentaje de pacientes con UG ⁹² semanas 24 y 52	2/15 basal) 0/15 (0%) y 0/11 (0%)	de 13% basal a 0% y 0%; p=NI	⊕○○○ Muy baja ^a CRÍTICA

porcentaje) de pacientes con UG ⁹³ semanas 12, 24, 36, 48 y fin ⁹³ al seguimiento	8/30 (27%) basal, 2/30, 1/27, 1/20, 0/16 y 1/26	de 27% basal a 7%, 4%, 5%, 0% y 4% p=NI	⊕○○○ Muy baja ^a CRÍTICA
<p>UO: úlceras orales; UG: úlceras genitales; NI: no informado.</p> <p>Explicaciones:</p> <p>a. Evidencia proveniente de estudios observacionales no controlados, serie de casos y casos aislados. Se atribuyó por defecto un riesgo de sesgo muy alto.</p> <p>b. La suma de las variables respuesta completa y respuesta parcial en el estudio de Mirouse et al, resultan en que en la semana 12 el 90% y en el resto de semanas el 100% de los pacientes obtuvieron alguna mejora en las UO.</p> <p>Referencias:</p> <p>⁹². London J, Régent A, Dion J, Jilet L, Jachiet M, Lidove O, et al. Efficacy and safety of ustekinumab in Behçet disease: Results from the prospective phase 2 STELABEC trial. Journal of the American Academy of Dermatology. 2021.</p> <p>⁹³. Mirouse A, Barete S, Desbois AC, Comarmond C, Sène D, Domont F, et al. Long-Term Outcome of Ustekinumab Therapy for Behçet's Disease. Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ). 2019;71(10):1727-32</p>			

Manifestaciones articulares, Actividad de la enfermedad, CVRS

Desenlaces	n pacientes	Efecto de Ustekinumab subcutáneo	Calidad e Importancia del desenlace (GRADE)
<u>Manifestaciones articulares:</u> <i>pacientes con afectación articular⁹² semana 24 y 52</i>	10/15 basal 2/12 y 0/11	de 67% basal a (17%) y (0%) p=NI	⊕○○○ Muy baja ^a CRÍTICA
<i>pacientes con afectación articular⁹³ semana 12, 24, 36, 48 y final seguimiento</i>	16/30 basal 9/30, 6/27, 2/20, 0/16 y 4/26	de 53% basal a 30%, 22%, 10% y 15% p=NI	⊕○○○ Muy baja ^a CRÍTICA
<u>Actividad de la enfermedad:</u> <i>mediana del NAD⁹³ semana 12, 24, 36, 48 y final seguimiento</i>	30	6 (4-8) basal a 4 (3-4), 2 (1-4), 1,5 (1,25-1,75) y 2 (1-2); p=NI	⊕○○○ Muy baja ^a CRÍTICA
<i>mediana del NAT⁹³ semana 12, 24, 36, 48 y final seguimiento</i>	30	0 (0-0,3) basal y 0 (0-0), 0 (0-0), 0,5 (0,25-0,75) y 0 (0-0); p=NI	⊕○○○ Muy baja ^a CRÍTICA
<i>media de la actividad de la enfermedad (BDCAI ¿0-12?)⁹² semana 24 y 52</i>	15	de 7 (2) basal a 3,3 (2,5) y 3,7 (2,5). p<0,05	⊕○○○ Muy baja ^a CRÍTICA
<i>mediana de actividad enfermedad (BSAS 0-100)⁹³ semana 12, 24, 36, 48 y final seguimiento</i>	30	de 70 (50-70) basal a 17,5 (10-43), 10 (8-11), 10 (10-23), 10 (5-10), 10 (5-10) p<0,0001	⊕○○○ Muy baja ^a CRÍTICA
<u>Calidad de vida relacionada con la salud (CVRS):</u> <i>media de BDQoL (¿0-30?)⁹² semana 24 y 52</i>	15	de 13,2 (7,4) basal a 8,5 (5,9) y 6,4 (6,9); p<0,05	⊕○○○ Muy baja ^a CRÍTICA
<i>SF-36: media componente físico⁹² semana 24 y 52</i>	15	de 36,7 (10,8) basal a 45,9 (8,0) y 47,8 (7,6); p<0,05	⊕○○○ Muy baja ^a CRÍTICA
<i>SF-36: media componente mental⁹² semana 24 y 52</i>	15	de 35,2 (11,7) basal a 43,8 (12,8) y 43,6 (9,8); p<0,05	⊕○○○ Muy baja ^a CRÍTICA
<p>BDCAI: Behçet's Disease Current Activity Index; BDQoL: Behçet's Disease Quality of Life; BSAS ; NI: no informado.</p> <p>Explicaciones:</p> <p>a. Evidencia proveniente de estudios observacionales no controlados, serie de casos y casos aislados. Se atribuyó por defecto un riesgo de sesgo muy alto.</p> <p>Referencias:</p>			

⁹². London J, Régent A, Dion J, Jilet L, Jachiet M, Lidove O, et al. Efficacy and safety of ustekinumab in Behçet disease: Results from the prospective phase 2 STELABEC trial. Journal of the American Academy of Dermatology. 2021.

⁹³. Mirouse A, Barete S, Desbois AC, Comarmond C, Sène D, Domont F, et al. Long-Term Outcome of Ustekinumab Therapy for Behçet's Disease. Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ). 2019;71(10):1727-32

- **Consideraciones adicionales:**

London et al. 2021 no observaron cambio en el número de pacientes con corticoides que fue 4/15 (27%) basal y 4/15 (27%) y 4/15 (27%) en las semanas 24 y 52, respectivamente⁹². Sin embargo, **Mirouse et al. 2019** encontraron que el número de pacientes con prednisona disminuyó de 16 (53%) basal a 12 (49%), 10 (37%) y 10 (38%) las semanas 12 y 24 y final de seguimiento, respectivamente (con diferencias significativas entre la visita final de seguimiento y la basal, p=0,006)⁹³.

La **dosis media de corticoides** se redujo desde 13,75 (11,8) mg/d basal a 12,5 (11,9) mg/d y 5,75 (1,5) mg/d en las semanas 24 y 52, respectivamente (no se indica si las diferencias fueron significativas respecto a la basal) (**London et al. 2021**)⁹². Sin embargo, **Mirouse et al. 2019** encontraron que la **mediana de la dosis de prednisona** se redujo desde 11 (10-16) mg/d basal a 10 (8-13), 10 (7-15) y 7,5 (5-10) mg/d las semanas 12 y 24 y final de seguimiento, respectivamente (con diferencias significativas entre la visita final de seguimiento y la basal, p=0,04)⁹³.

El uso de ustekinumab en otras condiciones de salud está ya comentado en el cuerpo del informe.

c) ¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables esperados?

- **Juicio:** magnitud pequeña
- **Evidencia procedente de la investigación:**

London et al. 2021 ⁹²		Mirouse et al. 2019 ⁹³	
Diarrea	2/15 (13%)	Al menos un EA	7/30 (23%)
Náuseas	1/15 (7%)	EA graves	0/30
Dolor abdominal	3/15 (20%)	Suspensión del	1/30 (3%)
Infección tracto respiratorio sup.	<u>4/15 (27%)</u>	tratamiento por EA	
Fatiga	3/15 (20%)	Cefalea	<u>4/30 (13%)</u>
Cefaleas	<u>5/15 (33%)</u>	Astenia	2/30 (7%)
Mialgias	2/15 (13%)	Náuseas	1/30 (3%)
Reacción local	1/15 (7%)	Diarrea	1/30 (3%)
Prurito	<u>4/15 (27%)</u>	Reacción local	1/30 (3%)
Rash cutáneo	1/15 (7%)		

d) ¿Cuál es la certeza global en la evidencia sobre los efectos?

- **Juicio:** Muy baja
- **Evidencia procedente de la investigación:**

La calidad global de la evidencia se consideró muy baja por provenir de dos EO con bajo número de pacientes y sin grupo comparador.

e) El balance entre los efectos deseables e indeseables esperados, ¿favorece a la intervención o a la comparación?

- **Juicio:** Probablemente favorece la intervención
- **Evidencia procedente de la investigación:**

La evidencia muestra que el tratamiento con Ustekinumab subcutáneo 90 mg:

- Parece tener efecto en la mejora (parcial o completa) de las UO (90-100% de los pacientes; n=30; p=NI) y la disminución del dolor de las UO (n=15; p=NI) y del número de UO y UG (n=15-30; p<0,05). Calidad MUY BAJA.

- Podría tener cierto efecto en la reducción del número de pacientes con afectación articular (n=15-30; p=NI), de la mejora de la actividad de la enfermedad (según el índice BDAI y BSAS; p<0,05) y en mejora la CVRS (según BDQoL y SF-36; n=15; p<0,05) y posiblemente en el ahorro de corticoides. Calidad MUY BAJA.

- Podría aumentar el riesgo de sufrir infecciones del tracto respiratorio superior, prurito y cefaleas, principalmente. Calidad BAJA.

Interleucina 17

Secukinumab subcutáneo

Se identificaron dos EO retrospectivos no controlados con secukinumab subcutáneo para el tratamiento del fenotipo mucoso y articular refractario (n=20; 18 mujeres) (Fagni *et al.* 2020²⁷; Di Scala *et al.* 2019²⁸). Los pacientes habían sido refractarios al menos a un anti-TNF.

a) ¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables esperados?

- **Juicio:** magnitud moderada.
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Respuesta al tratamiento

Desenlaces	n con desenlace / n pacientes	Efecto de Secukinumab subcutáneo	Calidad e Importancia del desenlace (GRADE)
Respuesta completa: control total de las manifestaciones mucosas y articulares periféricas (ausencia de UO en 28 días anteriores y DAS28 ≤2,6) ²⁷ 3, 6, 12, 18 y 24 meses	4/15, 7/15, 7/13, 5/10 y 7/8	(26,7%), 46,7%, 53,9%, 50% y 87,5% p=NI	⊕○○○ Muy baja ^a CRÍTICA
Respuesta parcial: reducción ≥50% en n° UO en 28 días anteriores y 2,6<DAS28≤3,2 ²⁷ 3, 6, 12, 18 y 24 meses	6/15, 6/15, 3/13, 4/10 y 1/8	40%, 40%, 23,1%, 40% y 2,5%; p=NI	⊕○○○ Muy baja ^a CRÍTICA
Respuesta global (completa + parcial) ²⁷ 3, 6, 12, 18 y 24 meses	10/15, 13/15, 10/13, 9/10 y 8/8	(66,7%), (86,7%), (76,9%), (90%) y 100%. p=NI	⊕○○○ Muy baja ^a CRÍTICA
Respuesta completa 300 mg/mes (a. reducción ≥50% de las UO, b. BASDAI<4, c. ASDAS <1,4, d. disminución ≥50% del BDCAF) ²⁸ 3, 6, 9 meses	1/1, 1/1, 1/1	100% p=NI	⊕○○○ Muy baja ^a CRÍTICA
Respuesta parcial 300 mg/mes (cumplir ≥2 criterios anteriores, incluyendo reducción del n° UO) ²⁸			⊕○○○ Muy baja ^a CRÍTICA
Respuesta completa (a. reducción ≥50% de las UO, b. BASDAI<4, c. ASDAS <1,4, d. disminución ≥50% del BDCAF) 150 mg/mes . ²⁸ 3, 6, 9, 12, y 15 meses	0/4, 2/4, 1/2, 2/2 y 1/1	0%, 50%, 50%, 100% y 100% p=NI	⊕○○○ Muy baja ^a CRÍTICA
Respuesta parcial (cumplir ≥2 criterios anteriores, incluyendo reducción del n° UO) 150mg/mes ²⁸ 3, 6 y 9 meses	1/4 (25%), 1/4 (25%) y 0/2 (0%)	25%, 25%, 0% p=NI	⊕○○○ Muy baja ^a CRÍTICA
Remisión clínica mantenida (respuesta completa o parcial ininterrumpida ≥6 meses) ²⁷	11/13 y 9/10	84,6% y 90% p=NI	⊕○○○ Muy baja ^a CRÍTICA

6 y 12 meses			
<p>UO: úlceras orales; BDCAI: <i>Behçet's Disease Current Activity Index</i>; ASDAS: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; BDCAF: <i>Behçet's Disease Current Activity Form</i>; BASDAI: <i>Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index</i>; IC: Intervalo de confianza; NI: no informado.</p> <p>Explicaciones:</p> <p>a. Evidencia proveniente de estudios observacionales no controlados, serie de casos y casos aislados. Se atribuyó por defecto un riesgo de sesgo muy alto.</p> <p>Referencias:</p> <p>²⁷. Fagni F, Bettiol A, Talarico R, Lopalco G, Silvestri E, Urban ML, et al. Long-term effectiveness and safety of secukinumab for treatment of refractory mucosal and articular Behçet's phenotype: a multicentre study. <i>Annals of the rheumatic diseases</i>. 2020;79(8):1098-104.</p> <p>²⁸. Di Scala G, Bettiol A, Cojan RD, Finocchi M, Silvestri E, Emmi G. Efficacy of the anti-IL 17 secukinumab in refractory Behçet's syndrome: A preliminary study. <i>Journal of autoimmunity</i>. 2019;97:108-13.</p>			

Úlceras orales

Desenlaces	n pacientes	Efecto de Secukinumab subcutáneo	Calidad e Importancia del desenlace (GRADE)
<u>Úlceras orales:</u> mediana del número de nuevas UO en los últimos 28 días ²⁷ . 3, 6, 12, 18 y 24 meses	15	de 2 (2-3) basal a 1 (0-1); 0 (0-1); 0 (0-0); 0,5 (0-1); 0 (0-0). (p<0,012)	⊕○○○ Muy baja ^a CRÍTICA
media del número de nuevas UO en los últimos 28 días ²⁷ . 3, 6, 12, 18 y 24 meses	15	de 2,4 (1,4) basal a 0,9 (1,2); 0,3 (0,6); 0,4 (0,9); 0,5 (0,5) y 0,1 (0,4); p=NI	⊕○○○ Muy baja ^a CRÍTICA
<u>Úlceras genitales:</u> pacientes con efectividad del tratamiento en las UG ²⁷ . 3, 6, 12, 18 y 24 meses	5/15 basal 1/15, 0/15, 0/13, 1/10 y 0/8	de 33,3% basal a (6,7%), 0%, 0%; p<0,05. 10%, 0%; p=NS	⊕○○○ Muy baja ^a CRÍTICA
<p>UO: úlceras orales; UG: úlceras genitales; NI: no informado; NS: no significativo</p> <p>Explicaciones:</p> <p>a. Evidencia proveniente de estudios observacionales no controlados, serie de casos y casos aislados. Se atribuyó por defecto un riesgo de sesgo muy alto.</p> <p>Referencias:</p> <p>²⁷. Fagni F, Bettiol A, Talarico R, Lopalco G, Silvestri E, Urban ML, et al. Long-term effectiveness and safety of secukinumab for treatment of refractory mucosal and articular Behçet's phenotype: a multicentre study. <i>Annals of the rheumatic diseases</i>. 2020;79(8):1098-104.</p>			

Manifestaciones cutáneas y articulares

Desenlaces	n pacientes	Efecto de Secukinumab subcutáneo	Calidad e Importancia del desenlace (GRADE)
<u>Actividad de la enfermedad</u> mediana del BDCAF ^{27 27} 3, 6, 12, 18 y 24 meses	15	Mejoró significativamente hasta los 24 meses	⊕○○○ Muy baja ^a CRÍTICA
media del BDCAF ²⁷ 3, 6, 12, 18 y 24 meses	15	Mejoró en cada visita p=NI	⊕○○○ Muy baja ^a CRÍTICA
Pacientes con mejora de BDCAF ²⁸	5/5	100%	⊕○○○ Muy baja ^a CRÍTICA
<p>BDCAF: <i>Behçet's Disease Current Activity Form</i>; NI: no informado</p> <p>Explicaciones:</p> <p>a. Evidencia proveniente de estudios observacionales no controlados, serie de casos y casos aislados. Se atribuyó por defecto un riesgo de sesgo muy alto.</p> <p>mejora en las UO.</p> <p>Referencias:</p> <p>²⁷. Fagni F, Bettiol A, Talarico R, Lopalco G, Silvestri E, Urban ML, et al. Long-term effectiveness and safety of secukinumab for treatment of refractory mucosal and articular Behçet's phenotype: a multicentre study. <i>Annals of the rheumatic diseases</i>. 2020;79(8):1098-104.</p> <p>²⁸. Di Scala G, Bettiol A, Cojan RD, Finocchi M, Silvestri E, Emmi G. Efficacy of the anti-IL 17 secukinumab in refractory Behçet's syndrome: A preliminary study. <i>Journal of autoimmunity</i>. 2019;97:108-13.</p>			

Actividad de la enfermedad

Desenlaces	n pacientes	Efecto de Secukinumab subcutáneo	Calidad e Importancia del desenlace (GRADE)
Actividad de la enfermedad mediana del BDCAF ²⁷ 3, 6, 12, 18 y 24 meses	15	Mejóro significativamente hasta los 24 meses	⊕○○○ Muy baja ^a CRÍTICA
media del BDCAF ²⁷ 3, 6, 12, 18 y 24 meses	15	Mejóro en cada visita, pero p=NI	⊕○○○ Muy baja ^a CRÍTICA
Pacientes con mejora de BDCAF ²⁸	5/5	100%	⊕○○○ Muy baja ^a CRÍTICA

BDCAF: *Behçet's Disease Current Activity Form*; NI: no informado

Explicaciones:
a. Evidencia proveniente de estudios observacionales no controlados, serie de casos y casos aislados. Se atribuyó por defecto un riesgo de sesgo muy alto.

Referencias:
²⁷. Fagni F, Bettiol A, Talarico R, Lopalco G, Silvestri E, Urban ML, et al. Long-term effectiveness and safety of secukinumab for treatment of refractory mucosal and articular Behçet's phenotype: a multicentre study. *Annals of the rheumatic diseases*. 2020;79(8):1098-104.
²⁸. Di Scala G, Bettiol A, Cojan RD, Finocchi M, Silvestri E, Emmi G. Efficacy of the anti-IL 17 secukinumab in refractory Behçet's syndrome: A preliminary study. *Journal of autoimmunity*. 2019;97:108-13.

Efecto ahorrador de corticoides: En **Fagni et al. 2020²⁷**, la **mediana de la dosis diaria equivalente de prednisona** se redujo significativamente durante los primeros 12 meses de 7,5 (0-10) mg/d basal y 1 (0-5) mg/d a los 3 meses (p=0,009), 4 (0-5) mg/d a los 6 meses (p=0,006), 0 (0-5) mg/d a los 12 meses (p=0,084), 0,5 (0-5) mg/d a los 18 meses (p=0,119) y 0 (0-0,5) mg/d a los 24 meses (p=0,065). En el mismo estudio, la **media de la dosis equivalente de prednisona** fue 8,5 (12,6) mg/d basal y 5,4 (12,6), 4 (6,3), 4,1 (6,4), 2,1 (2,5) y 0,75 (1,75) mg/d a los 3, 6, 12, 18 y 24 meses, respectivamente (no indican p-valores).

- **Consideraciones adicionales:**

El uso de secukinumab en otras condiciones de salud está ya comentado en el cuerpo del informe.

b) ¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables esperados?

- **Juicio:** Magnitud pequeña
- **Evidencia procedente de la investigación:**

EAS más frecuentes en los dos EO prospectivos no controlados identificados (n=20):

	Fagni et al. 2020 ²⁷	Di Scala et al. 2019 ²⁸	
EA graves	0/15	Infección urinaria	2/5 (40%)
Vértigo	1/15 (6,7%)		
Alteración del humor leve	1/15 (6,7%)		
Gingivitis	1/15 (6,7%)		
Candidiasis oral y vaginal (dosis 300 mg)	2/15 (13,3%)		

c) ¿Cuál es la certeza global en la evidencia sobre los efectos?

- **Juicio:** Muy baja
- **Evidencia procedente de la investigación:**

La calidad global de la evidencia se consideró muy baja por provenir de EO con bajo número de pacientes y sin grupo comparador.

d) El balance entre los efectos deseables e indeseables esperados, ¿favorece a la intervención o a la comparación?

- **Juicio:** Probablemente favorece la intervención
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Los resultados provenientes de la evidencia muestran que el tratamiento con secukinumab subcutáneo, a una dosis de 150-30mg/mes:

- Podría ser eficaz en la consecución parcial o completa del control de las manifestaciones periféricas (reducción o ausencia de las UO en 28 días anteriores y mejora del DAS28), y la aparición de nuevas UO y mejora en las UG (n=15). Calidad MUY BAJA.
- Podría contribuir a la resolución de las manifestaciones articulares y actividad de la enfermedad (según índices DAS28, BASDAI y BDAF; n=5-15; p<0,05). Calidad MUY BAJA.
- Podría contribuir al ahorro en el uso de corticoides. Calidad MUY BAJA.
- Podría aumentar el riesgo de sufrir eventos adversos como herpes labial o dolor retroesternal severo. Calidad MUY BAJA.

Tocilizumab intravenoso

Se identificaron tres artículos sobre tocilizumab, dos series de casos con cuatro (**Deroux et al 2016**)¹⁰³ y dos pacientes (**Diamantopoulos et al. 2013**)²⁹, respectivamente, y un caso aislado (**Caso et al. 2013**)¹⁰⁴.

b) ¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables esperados?

- **Juicio:** No sé sabe
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Úlceras orogenitales: en una paciente el **número de brotes de UG** se redujeron de mensual a semestral a los 6 y 12 meses; otra paciente estaba en remisión completa a los 6 meses (**Deroux et al. 2016**)¹⁰³. Sin embargo, **Diamantopoulos et al. 2013** encontraron una **respuesta parcial** en una paciente a las 2 semanas y en la otra un **empeoramiento** después de un mes de tratamiento²⁹.

Úlceras genitales: La paciente descrita por **Diamantopoulos et al. 2013** siguió presentando **UG recidivantes y dolorosas** a los 3 meses de tratamiento²⁹.

Manifestaciones cutáneas: En el caso de una paciente con pénfigo y eritema nodoso, logró **remisión completa** al mes y a los 14 meses de tratamiento (**Caso et al. 2013**)¹⁰⁴.

En una paciente las manifestaciones cutáneas (pustulosis, PsF) estaban en **remisión completa** a los 6 meses y con mejoría a los 20 meses; en otra paciente había **mejoría de las manifestaciones mucosas y cutáneas** (PsF) a los 6 meses y sin brotes a los 12 meses (**Deroux et al. 2016**)¹⁰³.

Manifestaciones articulares: En una paciente **persistían** las poliartalgias a los 6 meses, en otra se **redujeron al 50%** a los 6 meses, aunque **persistía un dolor moderado** a los 12 meses y en una tercera el dolor se **redujo un 50%** a los 6 meses (**Deroux et al. 2016**)¹⁰³. La paciente comunicada por **Caso et al. 2013**, estaba en **remisión completa** de las artralgias al mes y a los 14 meses de tratamiento¹⁰⁴.

Actividad de la enfermedad: La actividad de la enfermedad mediante **BDAF (0-12)** se **redujo** en las 4 pacientes: en dos mejoró de 7 a 1 a los 6 meses en una paciente y a 2 a los 12 meses en la otra; en las otras **dos pacientes mejoró** de 8 a 2 a los 6 meses en una paciente y a 5 a los 12 meses en la otra (**Deroux et al. 2016**)¹⁰³.

Capacidad funcional / Calidad de vida: El **HAQ de una paciente mejoró** de 0,625 basal a 0,375 los 12 meses (**Deroux et al. 2016**)¹⁰³.

Efecto ahorrador de corticoides: La prednisona **se redujo** en las cuatro pacientes desde 20 mg/d a 10 mg/d en dos pacientes a los 12 meses y en las otras dos a 5 mg a los 6 meses y 20 meses, respectivamente (**Deroux et al. 2016**)¹⁰³.

- **Consideraciones adicionales:**

En el GE hay diversidad de experiencias, desde empeoramiento y aparición de úlceras orales tras inicio de tocilizumab subcutáneo por uveítis, hasta cierta mejora.

El uso de Tocilizumab en otras condiciones de salud está ya comentado en el cuerpo del informe.

c) ¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables esperados?

- **Juicio:** Moderados / No se sabe
- **Evidencia procedente de la investigación:**

En una serie de casos (n=4) solo describen un herpes labial recidivante en una paciente en los 20 meses de seguimiento y en otras dos pacientes no encuentran eventos adversos (Deroux *et al.* 2016)¹⁰³. En otro estudio (Diamantopoulos *et al.* 2013), en una de las pacientes se describe un dolor retroesternal severo²⁹.

- **Consideraciones adicionales:**

Es conocido el aumento en el riesgo de infección (tracto respiratorio superior, neumonía y celulitis) en los pacientes tratados con tocilizumab es el principal efecto adverso, así como la aparición de neutropenia. De igual forma se describen con frecuencia alteración de las transaminasas. Ficha técnica: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/roactemra-epar-product-information_es.pdf].

d) ¿Cuál es la certeza global en la evidencia sobre los efectos?

- **Juicio:** Muy Baja
- **Evidencia procedente de la investigación:**

La calidad global de la evidencia se consideró muy baja por provenir de dos series de casos y casos aislados. El número total de pacientes en los estudios identificados es críticamente bajo (n=7).

e) El balance entre los efectos deseables e indeseables esperados, ¿favorece a la intervención o a la comparación?

- **Juicio:** Probablemente no favorece la intervención
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Los resultados provenientes de la escasa evidencia identificada muestran que el tratamiento con tocilizumab a dosis de 8 mg/kg/mes y 480 mg intravenoso mensuales:

- Muestra resultados ambiguos sobre las UO y UG, con mejoras, empeoramiento o sin cambios en su estado en diferentes casos (n=5). Calidad MUY BAJA.
- Podría mejorar las manifestaciones cutáneas y articulares (n=3), y la actividad de la enfermedad (según índice BDCAF; n=4). Calidad MUY BAJA.
- Podría contribuir al ahorro en el uso de corticoides. Calidad MUY BAJA.
- Podría aumentar el riesgo de sufrir eventos adversos como herpes labial o dolor retroesternal severo. Calidad MUY BAJA.

El GE considera que, en base a la evidencia identificada, no es posible emitir una conclusión sobre el balance de los efectos en esta comparación. Sin embargo, en base a la evidencia adicional fuera del cuerpo de evidencia revisado y a su propio criterio clínico, considera que el balance de los efectos probablemente no favorece el uso de tocilizumab en este contexto.

Rituximab intravenoso

Se identificó un único caso descrito por **Zhao *et al.* 2014**³⁰ de una mujer de 18 años con úlceras orogenitales, eritema nodoso y artritis refractarias a corticoides, inmunosupresores y dos anti-TNF que fue tratada con rituximab intravenoso 1 g (días 0 y 15) cada 6 meses durante al menos 4 años.

b) ¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables esperados?

- **Juicio:** No sé sabe
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Úlceras orogenitales: Se observó una mejoría en la resolución de las úlceras orogenitales a los 4 meses de tratamiento.

Manifestaciones cutáneas: Se observó una mejoría en la resolución del EN a los 4 meses de tratamiento.

Manifestaciones articulares: Se observó una mejoría en la resolución de la artritis a los 4 meses de tratamiento.

Efecto ahorrador de corticoides: En esta paciente la dosis de prednisona se redujo desde ≥ 15 mg/d basal hasta 12,5 mg/d a los 6 meses y 8 mg/d a los 4 años, respectivamente.

- **Consideraciones adicionales:**

El grupo elaborador no tiene experiencia en el tratamiento de las manifestaciones mucocutáneas y articulares de la EB con rituximab.

El uso de rituximab en otras condiciones de salud está ya comentado en el cuerpo del informe.

c) ¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables esperados?

- **Juicio:** No se sabe/Moderados
- **Evidencia procedente de la investigación:**

No se identificaron estudios que evaluaran la seguridad o describieran efectos indeseados de la intervención.

d) ¿Cuál es la certeza global en la evidencia sobre los efectos?

- **Juicio:** Muy Baja
- **Evidencia procedente de la investigación:**

La calidad global de la evidencia se consideró muy baja por provenir un solo paciente.

e) El balance entre los efectos deseables e indeseables esperados, ¿favorece a la intervención o a la comparación?

- **Juicio:** No se sabe.
- **Evidencia procedente de la investigación:**

La evidencia sobre los efectos de rituximab intravenoso provienen de un solo caso aislado, que presentó un efecto positivo en las UO, manifestaciones cutáneas y articulares a los 4 meses de tratamiento, y un efecto ahorrador de corticoides desde los 6 meses y hasta 4 años.

No existen datos sobre el riesgo de presentar efectos no deseados.

- **Consideraciones adicionales:**

Tofacitinib

No se localizaron estudios en esta en este dominio del SB refractario que cumplieran los criterios de inclusión.

- **Consideraciones adicionales:** Una carta al editor (n total= 13) informa de dos pacientes con manifestación articular refractaria (Liu et al 2020)¹²⁴.

No existen datos suficientes ni experiencia clínica de uso del fármaco en este dominio por parte del GE.

--

f) ¿Existe incertidumbre o variabilidad importante sobre cómo los pacientes valoran los desenlaces principales?

- **Juicio:** La incertidumbre o la variabilidad probablemente no sea importante.
- **Evidencia procedente de la investigación:**
- **Información adicional:**

El GE, en base a su propio criterio, ha considerado poco probable que exista variabilidad en cuanto a cómo los pacientes valoran los desenlaces principales.

El GE consideró los siguientes desenlaces críticos para la toma de decisiones:

- Mejoría parcial: reducción nº de úlceras orales, genitales y de las manifestaciones cutáneas (>12 semanas, 6 meses, al año, otros).

- Mejoría total: desaparición total de úlceras orales, genitales, y de las manifestaciones cutáneas (>12 semanas, 6 meses, al año, otros).
- Mejoría de la afectación articular (número de articulaciones dolorosas y /o tumefactas, otros).
- *Patient reported outcomes* (PROs; instrumentos de CVRS genéricos y específicos). Escalas de dolor (EVA, BD-QOL, BD-CAI, BSAS, ...)
- Eventos adversos y toxicidad al fármaco.
- Tolerancia/discontinuación de la terapia.

g) ¿Cuál es la magnitud de los recursos requeridos (costes)?

- **Juicio:** Variable
- **Evidencia procedente de la investigación:**

No se realizó búsqueda sobre costes de los fármacos evaluados dado que este apartado, normalmente, está más allá del alcance de los documentos de recomendaciones.

- **Consideraciones adicionales:**

El GE discute que apremilast no se encuentra financiado en este momento por el Sistema Nacional de Salud para la indicación de úlceras orales en EB (sí para Psoriasis y Artritis psoriásica). Tanto adalimumab como infliximab y también rituximab actualmente disponen de fármacos biosimilares que reducen mucho el coste del tratamiento a largo plazo y posiblemente hagan más accesible a los pacientes a estos tratamientos.

h) ¿Cuál es la certeza en torno a la evidencia sobre los recursos requeridos?

- **Juicio:** Fuera del alcance de las recomendaciones

i) El coste-efectividad de la intervención, ¿favorece a la intervención o a la comparación?

- **Juicio:** Fuera del alcance de las recomendaciones

j) ¿Cuál sería el impacto en la equidad en salud?

- **Juicio:** Probablemente reducido.
- **Evidencia procedente de la investigación:**
- **Consideraciones adicionales:**

Apremilast está aprobado en ficha técnica para una de las condiciones de salud analizadas (uso en las UO en SB candidato a tratamiento sistémico), pero no financiado en este momento por el Sistema Nacional de Salud para esa indicación en SB (sí para Psoriasis y Artritis psoriásica).

Los fármacos INF alfa 2a no están aprobados en ficha técnica para la condición de salud analizada, y ser necesaria la autorización de la Dirección del hospital para su uso. En aquellos pacientes que presentasen concomitantemente afectación ocular refractaria a tratamiento sistémico convencional, podría prescribirse adalimumab sin necesidad de aprobación ya que está indicado en el uso de uveítis no anteriores no infecciosas y está financiado por el SNS. El caso de los fármacos inhibidores de la IL-1 es similar, además de tener un coste más alto por no disponer de biosimilares.

k) ¿Es aceptable la opción para los agentes implicados?

- **Juicio:** Probablemente Sí
- **Evidencia procedente de la investigación:**
- **Consideraciones adicionales:**

Es probable que el tratamiento biológico de las manifestaciones mucocutáneas y articulares del SB con FAME sintéticos específicos (apremilast) o con FAME biológicos sea generalmente aceptado por los pacientes y los prescriptores, ya que se trata de fármacos con amplia experiencia en su uso en otras enfermedades, con perfil de seguridad aceptable y que generalmente se utilizan en pacientes con afectación potencialmente grave que precisan control rápido de la inflamación.

l) ¿Es factible la implementación de la opción?

- **Juicio:** Probablemente sí
- **Evidencia procedente de la investigación:**

- **Consideraciones adicionales:** El GE considera que:

Apremilast, por las razones explicadas en los apartados anteriores, puede presentar complicaciones a la hora de su implementación, dependiendo del Servicio de Farmacia de cada hospital puede haber usos más o menos restrictivos.

Los fármacos interferón alfa 2a, adalimumab e infliximab, pueden presentar complicaciones a la hora de su implementación por no estar indicados para estas manifestaciones del SB. Ídem los fármacos inhibidores de la IL-1 (anakinra y canakinumab), ustekinumab, secukinumab, tocilizumab y rituximab, interleucina 12/23, interleucina 17 o interleucina 1).

--

EtD Pregunta 2. Fenotipo Vascular refractario del SB

En pacientes con fenotipo vascular refractarios del Síndrome de Behçet ¿cuál es la eficacia y seguridad de los tratamientos farmacológicos sistémicos?

Paciente: Pacientes adultos (≥ 18 años) diagnosticados de Síndrome de Behçet con trombosis venosa profunda, trombosis de senos longitudinales cerebrales y aneurismas, refractarios a terapia convencional: persistencia, empeoramiento o reaparición a pesar de tratamiento con corticoides a cualquier dosis, AZA, CsA, Ciclofosfamida.

Intervención: -Anticoagulantes, Anti-TNF (adalimumab, infliximab, certolizumab, golimumab), Rituximab, Tocilizumab, Tofacitinib, Interferón alfa, alL-1 (anakinra y canakinumab).

Comparación: placebo, otros tratamientos farmacológicos, no comparación.

Desenlaces/resultados (outcomes): Aparición de recaídas de trombos (retrombosis o recurrencias) a las 12 semanas, 6 meses, un año); Ausencia de sangrado por rotura de aneurisma o disminución del tamaño del mismo (por técnica de imagen); *Patient reported outcomes* (PROs; mejora de la actividad, instrumentos de CVRS genéricos y específicos); Eventos adversos y toxicidad al fármaco; Complicaciones hemorrágicas tras anticoagulante (mayores, clínicamente relevantes no mayores).

a) ¿Es prioritario este problema?

- **Juicio:** Sí

inhibidor del TNF α

Infliximab

No fueron identificados ECA en la RS. Hasta los 3 meses de seguimiento se identificaron 2 series de casos (n=30) (Aksoy et al 2020; Seyahi et al 2007)^{135, 136}; en el seguimiento **entre 6 y 12 meses** se identificaron cuatro series de casos no controladas o estudios de caso (n=10) (Adler et al 2012; Endo et al 2007; Magro-Checa et al 2013; Yoshida et al 2012)¹³⁷⁻¹⁴⁰; y en el seguimiento ≥ 12 meses, 15 estudios de serie de casos no controladas o estudios de caso informaron sobre la mejora o mantenimiento del paciente (n=95) (Baki et al. 2006¹⁴¹; Vallet et al 2015b⁴⁷; Aksoy et al 2020¹³⁵; Chan et al 2016¹⁴²; Chattopadhyay et al 2022¹⁴³; Desbois et al 2018¹⁴⁴; Dincses et al 2019⁶⁰; Hamuryudan et al 2015¹⁴⁵; Hibi et al 2016¹⁴⁶; Kehribar et al 2020¹⁴⁷; Liew et al 2018¹⁴⁸; Nakamura et al 2016¹⁴⁹; Santos et al 2019¹⁵⁰; Schreiber et al 2011¹⁵¹; Uyaroglu et al 2019¹⁵²).

- **¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables esperados?**
- **Juicio:** magnitud moderada
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Desenlaces	n de evento	n pacientes	Efecto Infiximab % (IC95%)	Calidad e Importancia del desenlace (GRADE)
Mejora o mantenimiento (<u>seguimiento ≤3 meses</u>)	27	30 (2 estudios)	90,0% (79,3 a 100)	⊕○○○ Muy baja ^{a, b} CRÍTICA
Remisión completa (<u>seguimiento ≤3 meses</u>)	22	30 (2 estudios)	73,3% (57,5 a 89,2)	⊕○○○ Muy baja ^{a, b} CRÍTICA

Explicaciones
a. Condiciones basales de los pacientes heterogénea que implica la existencia de criterios de elegibilidad de los pacientes diferenciales.
b. Situación basal de los pacientes crítica en uno de los estudios, cuando acceden al sistema de salud. Es improbable que en nuestro medio lleguen en unas condiciones similares. Se añade que el seguimiento sea corto, lo que no permite tener pruebas directas de lo que sucede transcurrido este tiempo.

Referencias
¹³⁵. Aksoy A, Yazici A, Omma A, Cefle A, Onen F, Tasdemir U, et al. Efficacy of TNFα inhibitors for refractory vascular Behçet's disease: A multicenter observational study of 27 patients and a review of the literature. *Int J Rheum Dis*. 2020;23(2):256-61. <https://doi.org/10.1111/1756-185x.13778>.
¹¹⁷. Seyahi E, Hamuryudan V, Hatemi G, Melikoglu M, Celik S, Fresko I, et al. Infliximab in the treatment of hepatic vein thrombosis (Budd-Chiari syndrome) in three patients with Behçet's syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46(7):1213-4. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kem103>.

Desenlaces	n de evento	n pacientes	Efecto Infiximab % (IC95%)	Calidad e Importancia del desenlace (GRADE)
Mejora o mantenimiento (<u>seguimiento 6-12 meses</u>)	7	10 (4 estudios)	70,0% (41,6 a 98,4)	⊕○○○ Muy baja ^{c, d} CRÍTICA
Remisión completa (<u>seguimiento 6-12 meses</u>) ^f	4	10 (4 estudios)	40,0% (9,6 a 70,4)	⊕○○○ Muy baja ^{c, d, g} CRÍTICA

Explicaciones
c. Pauta de administración del tratamiento más frecuente (mantenida de 4 semanas) en Yoshida et al. así como condiciones basales de las pacientes heterogéneas como, por ejemplo, con o sin Síndrome de Budd Chiari.
d. Serias diferencias en los desenlaces aportados, así como en las características basales de los pacientes e incluso en las condiciones en las que se encuentran los pacientes cuando se inicia tratamiento con infliximab. Además, nos encontramos con pacientes con numerosos problemas tromboembólicos. Son pocos los estudios que hagan referencia al cribado de los pacientes estudiados para descartar situaciones de trombofilia. Es previsible que en nuestro medio se haya descartado previamente un estado de trombofilia.
f. Para la estimación de la prevalencia de remisiones completas, se han tenido en cuenta todos los estudios que trata a pacientes con infliximab y que hacen un seguimiento comprendido entre 6 y 12 meses. Se informan los casos de remisiones completas que se definen explícitamente en los estudios.
g. Los estimadores ofrecidos son porcentajes de pacientes que han manifestado remisión completa durante el periodo de seguimiento. Es de por sí una estimación lo suficientemente imprecisa a la que se añade el reducido número de estudios con un número de personas escaso. No se ha tenido en cuenta este ítem.

Referencias
¹³⁷. Adler S, Baumgartner I, Villiger PM. Behçet's disease: successful treatment with infliximab in 7 patients with severe vascular manifestations. A retrospective analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(4):607-11. <https://doi.org/10.1002/acr.21557>.
¹³⁸. Endo LM, Rowe SM, Romp RL, Buckmaster MA, Atkinson TP. Pulmonary aneurysms and intracardiac thrombi due to Behçet's disease in an African-American adolescent with oculocutaneous albinism. *Clin Rheumatol*. 2007;26(9):1537-9. <https://doi.org/10.1007/s10067-006-0426-8>.
¹³⁹. Magro-Checa C, Salvatierra J, Rosales-Alexander JL, Orgaz-Molina J, Raya-Álvarez E. Life-threatening vasculo-Behçet following discontinuation of infliximab after three years of complete remission. *Clin Exp Rheumatol*. 2013;31(3 Suppl 77):96-8.
¹⁴⁰. Yoshida S, Takeuchi T, Yoshikawa A, Ozaki T, Fujiki Y, Hata K, et al. Good response to infliximab in a patient with deep vein thrombosis associated with Behçet disease. *Mod Rheumatol*. 2012;22(5):791-5. <https://doi.org/10.1007/s10165-011-0585-6>.

Desenlaces	n de evento	n pacientes	Efecto Infiximab % (IC95%)	Calidad e Importancia del desenlace (GRADE)
Mejora o mantenimiento (<u>seguimiento >12 meses</u>)	78	95 (15 estudios)	82,1% (74,4 a 89,8)	⊕○○○ Muy baja ^{a,e} CRÍTICA
Remisión completa (<u>seguimiento >12 meses</u>)	45	95 (15 estudios)	47,4% (37,3 a 57,4)	⊕○○○ Muy baja ^{a,e} CRÍTICA

Explicaciones

a. Condiciones basales de los pacientes heterogénea que implica la existencia de criterios de elegibilidad de los pacientes diferenciales.

e. El manejo de los pacientes no sigue un procedimiento estándar, de tal manera que nos encontramos unas indicaciones del fármaco infliximab heterogéneas, probablemente con una situación añadida de inequidades que no aplican en nuestro Sistema Nacional de Salud universal.

Referencias

Baki K, Villiger PM, Jenni D, Meyer T, Beer JH. Behcet's disease with life-threatening haemoptoe and pulmonary aneurysms: complete remission after infliximab treatment. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(11):1531-2. <https://doi.org/10.1136/ard.2005.045195>.

<https://doi.org/10.1136/ard.2005.045195>.

Vallet H, Riviere S, Sanna A, Deroux A, Moulis G, Addimanda O, et al. Efficacy of anti-TNF alpha in severe and/or refractory Behçet's disease: Multicenter study of 124 patients. *J Autoimmun.* 2015;62:67-74.

<https://doi.org/10.1016/j.jaut.2015.06.005>.

Aksoy A, Yazici A, Omma A, Cefle A, Onen F, Tasdemir U, et al. Efficacy of TNFα inhibitors for refractory vascular Behçet's disease: A multicenter observational study of 27 patients and a review of the literature. *Int J Rheum Dis.* 2020;23(2):256-61.

<https://doi.org/10.1111/1756-185x.13778>.

Chan E, Sangle SR, Coghlan JG, D'Cruz DD. Pulmonary artery aneurysms in Behçet's disease treated with anti-TNFα: A case series and review of the literature. *Autoimmun Rev.* 2016;15(4):375-8. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2016.01.003>.

Chattopadhyay A, Jain S, Naidu G, Dhir V, Chhabria B, Acharya N, et al. Clinical presentation and treatment outcomes of arterial involvement in Behçet's disease: a single-centre experience. *Rheumatol Int.* 2022;42(1):115-20.

<https://doi.org/10.1007/s00296-021-05022-y>.

Desbois AC, Biard L, Addimanda O, Lambert M, Hachulla E, Launay D, et al. Efficacy of anti-TNF alpha in severe and refractory major vessel involvement of Behçet's disease: A multicenter observational study of 18 patients. *Clin Immunol.* 2018;197:54-9. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2018.08.004>.

Dincses E, Esatoglu SN, Ozguler Y, Uygunoglu U, Hamuryudan V, Seyahi E, et al. Biosimilar infliximab for Behçet's syndrome: a case series. *Clin Exp Rheumatol.* 2019;37 Suppl 121(6):111-5.

<https://doi.org/10.1111/1756-185x.13778>.

Hamuryudan V, Seyahi E, Ugurlu S, Melikoglu M, Hatemi G, Ozguler Y, et al. Pulmonary artery involvement in Behçet's syndrome: Effects of anti-Tnf treatment. *Semin Arthritis Rheum.* 2015;45(3):369-73.

<https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2015.06.008>.

Hibi T, Hirohata S, Kikuchi H, Tateishi U, Sato N, Ozaki K, et al. Infliximab therapy for intestinal, neurological, and vascular involvement in Behçet disease: Efficacy, safety, and pharmacokinetics in a multicenter, prospective, open-label, single-arm phase 3 study. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(24):e3863. <https://doi.org/10.1097/md.0000000000003863>.

Kehribar DY, Ozgen M. Infliximab treatment in refractory vascular Behçet's disease: A single-center experience. *Vascular.* 2020;28(6):829-33. <https://doi.org/10.1177/1708538120927701>.

Liew J, Ghetie D, Hosmer D, Sibley C. Concurrent pulmonary artery aneurysms and intracardiac thrombus in a Caucasian man with Behçet's disease: case report and literature review. *Modern Rheumatology Case Reports.* 2018;2(1):97-103.

<https://doi.org/10.1080/24725625.2017.1398303>.

Nakamura A, Miyamura T, Suematsu E. Successful Discontinuation of Infliximab in a Refractory Case of Vasculo-Behçet Disease. *Case Rep Rheumatol.* 2016;2016:1467583. <https://doi.org/10.1155/2016/1467583>.

Santos LB, Rigueira J, Vilas AP. Infliximab in the treatment of Budd-Chiari syndrome in Behçet's disease. *Reumatismo.* 2019;71(3):163-5. <https://doi.org/10.4081/reumatismo.2019.1153>.

Schreiber BE, Noor N, Juli CF, Haskard DO. Resolution of Behçet's syndrome associated pulmonary arterial aneurysms with infliximab. *Semin Arthritis Rheum.* 2011;41(3):482-7. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2011.02.006>.

Uyaroglu OA, Erden A, Kilic L, Peynircioğlu B, Karadag O, Kalyoncu U. Behçet's disease; A rare refractory patient with vena cava superior syndrome treated with infliximab: a case report and review of the literature. *Acta Clin Belg.* 2019;74(5):364-9. <https://doi.org/10.1080/17843286.2018.1522020>.

<https://doi.org/10.1080/17843286.2018.1522020>.

- **Consideraciones adicionales:**

El uso de Infliximab en otras condiciones de salud está ya comentado en el cuerpo del informe.

b) ¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables esperados?

- **Juicio:** magnitud moderada
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Un total de 8 estudios de serie de casos o descripción de casos individuales evaluaron la seguridad en pacientes con manifestaciones vasculares de la EB refractarios a terapia convencional que recibieron infliximab

(Seyahi et al 2007¹³⁶; Aksoy et al 2020¹³⁵; Chan et al 2016¹⁴²; Desbois et al 2018¹⁴⁴; Eroglu et al 2021¹²⁷; Hamuryudan et al 2015¹⁴⁵; Hibi et al 2016¹⁴⁶; Kehribar et al 2020¹⁴⁷).

- **Consideraciones adicionales:** La mayoría de las reacciones adversas objetivadas en los

Desenlaces	Descripción de resultados frecuencia	Calidad e Importancia del desenlace (GRADE)
Eventos adversos	5/18 pacientes: insuficiencia cardíaca, infección por campilobacter, absceso perianal y nasofaringitis ¹⁴⁴ . Infecciones graves: 2/13 pacientes ¹⁴⁵ ; 3/ 4 pacientes ¹⁴⁶ ; 1/18 pacientes ¹⁴⁷ . Anafilaxis: 1/13 pacientes ¹⁴⁵ Reacciones alérgicas: 2/18 pacientes ¹³⁵ Reacciones leves al fármaco: 3/4. ¹⁴⁶	⊕○○○ Muy baja ^a IMPORTANTE
<p>Explicaciones</p> <p>a. Riesgo de sesgo general alto asociado al diseño de los estudios (series de casos y casos aislados), heterogeneidad en la definición de los desenlaces entre los estudios, descripción pobre en la mayoría de los estudios.</p> <p>Bibliografía</p> <p>¹³⁵. Aksoy A, Yazici A, Omma A, Cefle A, Onen F, Tasdemir U, et al. Efficacy of TNFα inhibitors for refractory vascular Behçet's disease: A multicenter observational study of 27 patients and a review of the literature. <i>Int J Rheum Dis.</i> 2020;23(2):256-61. https://doi.org/10.1111/1756-185x.13778.</p> <p>¹⁴⁴. Desbois AC, Biard L, Addimanda O, Lambert M, Hachulla E, Launay D, et al. Efficacy of anti-TNF alpha in severe and refractory major vessel involvement of Behçet's disease: A multicenter observational study of 18 patients. <i>Clin Immunol.</i> 2018;197:54-9. https://doi.org/10.1016/j.clim.2018.08.004.</p> <p>¹⁴⁵. Hamuryudan V, Seyahi E, Ugurlu S, Melikoglu M, Hatemi G, Ozguler Y, et al. Pulmonary artery involvement in Behçet's syndrome: Effects of anti-Tnf treatment. <i>Semin Arthritis Rheum.</i> 2015;45(3):369-73. https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2015.06.008.</p> <p>¹⁴⁶. Hibi T, Hirohata S, Kikuchi H, Tateishi U, Sato N, Ozaki K, et al. Infliximab therapy for intestinal, neurological, and vascular involvement in Behçet disease: Efficacy, safety, and pharmacokinetics in a multicenter, prospective, open-label, single-arm phase 3 study. <i>Medicine (Baltimore).</i> 2016;95(24):e3863. https://doi.org/10.1097/md.0000000000003863.</p> <p>¹⁴⁷. Kehribar DY, Ozgen M. Infliximab treatment in refractory vascular Behçet's disease: A single-center experience. <i>Vascular.</i> 2020;28(6):829-33. https://doi.org/10.1177/1708538120927701.</p>		

diferentes estudios se recogen en la ficha técnica del fármaco (reacciones anafilácticas o de hipersensibilidad, infecciones e insuficiencia cardíaca

c) ¿Cuál es la calidad/certeza global en la evidencia sobre los efectos?

- **Juicio:** Muy Baja

La calidad global de la evidencia se consideró para esta intervención se ha considerado muy baja. Esto es debido principalmente a que los estudios identificados son series de casos (y casos aislados) con pacientes expuestos a una intervención sin grupo de comparación, en los que existe heterogeneidad en la definición de las medidas de resultado y con una descripción pobre en la mayoría de estudios.

- **Evidencia procedente de la investigación:**

Ver columna "calidad e Importancia del desenlace" en las tablas de evidencia de arriba.

d) El balance entre los efectos deseables e indeseables esperados, ¿favorece a la intervención o a la comparación?

- **Juicio:** Está a favor de la intervención.
- **Evidencia procedente de la investigación:**

La evidencia muestra, en los resultados combinados de dos estudios de casos con un **seguimiento de hasta 3 meses**, que los pacientes refractarios tratados con Infliximab:

- Podrían mejorar su estado clínico o recuperación de la estabilidad clínica (**mejora parcial**) (90,0% de pacientes con mejora (IC95%: 79,3 a 100); calidad MUY BAJA).
- Podrían resultar en que algunos pacientes alcancen la **remisión completa** (73,3% en el análisis combinado de la evidencia identificada (IC95%: 57,5 a 89,2); calidad MUY BAJA).

La evidencia proveniente de 4 estudios no controlados muestra que el tratamiento con infliximab administrado con un **seguimiento entre 6 y 12 meses**:

- Podría resultar en una mejora del estado clínico o recuperación de la estabilidad clínica de los pacientes (**mejora parcial**) (70,0% de pacientes con mejora (IC95%: 41,6 a 98,4); calidad MUY BAJA).

- Podría resultar en que algunos pacientes alcancen la **remisión completa** (40,0% (IC95%: 9,6 a 70,4) de los pacientes en el análisis combinado de los estudios identificados; calidad MUY BAJA).

La evidencia proveniente de 15 estudios no controlados con un **seguimiento de 12 meses** o más muestra que los pacientes tratados con Infiximab:

- Podrían mejorar su estado clínico o recuperación de la estabilidad clínica (en el análisis combinado de los estudios identificados un 82,1% obtuvieron (IC95%: 74,4 a 89,8) calidad MUY BAJA).
- Podría resultar en que algunos pacientes alcancen la **remisión completa** (47,4% (IC95%: 37,3 a 57,4) de los pacientes en el análisis combinado de los estudios identificados; calidad MUY BAJA).

Los **eventos adversos más relevantes** informados en la evidencia identificada son: Infecciones (2/13; 15,5%) y reacciones alérgicas (2/18; 11%). (Calidad MUY BAJA)

- **Consideraciones adicionales:**

Adalimumab

5 series de casos proporcionan resultados del seguimiento de pacientes por más de 12 meses (Vallet et al 2015⁴⁷; Amar et al 2014¹⁷⁰; Desbois et al 2018¹⁴⁴; Emmi et al 2018¹³⁰; Hamuryudan et al 2015¹⁴⁵) n total= 42.

b) ¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables esperados?

- **Juicio:** magnitud pequeña.
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Desenlaces	n de evento	n pacientes	Efecto adalimumab % (IC95%)	Calidad e Importancia del desenlace (GRADE)
Mejora o mantenimiento (seguimiento >12 meses)	40	42 (5 estudios)	95,2% (88,8 a 100)	⊕○○○ Muy baja ^{a,b} CRÍTICA
Remisión completa (seguimiento >12 meses)	3	42 (5 estudios)	7,1% (0,0 a 14,9)	⊕○○○ Muy baja ^{a,b,c,d} CRÍTICA

Explicaciones

a. Condiciones basales de los pacientes heterogénea que implica la existencia de criterios de elegibilidad diferenciales de los pacientes. Así mismo, se presentan pacientes (Emmi et al. 2018) que son tratados con ADA y conjuntamente con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD) por recurrencia de las manifestaciones sin que estas se definan como manifestaciones refractarias al tratamiento convencional.

b. Se presentan estudios con intervenciones aplicadas a pacientes con pocas probabilidades de ser tratados en nuestro Sistema Sanitario, por estar fuera de lo que sería el procedimiento estándar. Se quiere analizar el resultado en pacientes con fenotipo vascular refractarios al tratamiento y se trata con ADA a personas con recaídas y un estado basal diferente al paciente refractario al tratamiento estándar, por lo que es muy probable que se estén magnificando los resultados tras el uso de ADA.

c. Se incluyen todos los estudios que emplean ADA y solo se informan los resultados de remisión completa informados de manera explícita por los investigadores.

d. Los estudios no definen con precisión o de manera explícita el desenlace de remisión completa tras el inicio del tratamiento. Esto puede ser motivo de una recogida de la información poco sistemática que se muestra como un elevado riesgo de sesgo por evidencia indirecta.

Bibliografía

- Vallet H, Riviere S, Sanna A, Deroux A, Moulis G, Addimanda O, et al. Efficacy of anti-TNF alpha in severe and/or refractory Behçet's disease: Multicenter study of 124 patients. J Autoimmun. 2015;62:67-74. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2015.06.005>.
149. Amar S, Peleg H, Leibowitz D, Chajek-Shaul T, Hiller N, Heyman SN. Efficacy of adalimumab therapy for life-threatening pulmonary vasculitis in Behçet's disease. Rheumatol Int. 2014;34(6):857-60. <https://doi.org/10.1007/s00296-013-2693-4>.
- Desbois AC, Biard L, Addimanda O, Lambert M, Hachulla E, Launay D, et al. Efficacy of anti-TNF alpha in severe and refractory major vessel involvement of Behçet's disease: A multicenter observational study of 18 patients. Clin Immunol. 2018;197:54-9. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2018.08.004>.
- Emmi G, Vitale A, Silvestri E, Boddi M, Becatti M, Fiorillo C, et al. Adalimumab-Based Treatment Versus Disease-Modifying Antirheumatic Drugs for Venous Thrombosis in Behçet's Syndrome: A Retrospective Study of Seventy Patients With Vascular Involvement. Arthritis Rheumatol. 2018;70(9):1500-7. <https://doi.org/10.1002/art.40531>.
- Hamuryudan V, Seyahi E, Ugurlu S, Melikoglu M, Hatemi G, Ozguler Y, et al. Pulmonary artery involvement in Behçet's syndrome: Effects of anti-Tnf treatment. Semin Arthritis Rheum. 2015;45(3):369-73. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2015.06.008>.

- **Consideraciones adicionales:**

El uso de adalimumab en otras condiciones de salud está ya comentado en el cuerpo del informe.

c) ¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables esperados?

- **Juicio:** magnitud moderada
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Un total de 3 estudios de serie de casos o descripción de casos individuales evaluaron la seguridad en pacientes con manifestaciones vasculares de la EB refractarios a terapia convencional y que recibieron ADA (Aksoy et al 2020¹³⁵; Emmi et al 2018¹³⁰; Hamuryudan et al 2015¹⁴⁵).

Desenlaces	Descripción de resultados Frecuencias	Calidad e Importancia del desenlace (GRADE)
Eventos adversos	Urticaria: 1/35 pacientes ¹³⁰ . Trombosis de vena renal: 1/27 ¹³⁵ . Infecciones graves: 2/13 pacientes. ¹⁴⁵	⊕○○○ Muy baja ^a IMPORTANTE
<p>Explicaciones</p> <p>a. Riesgo de sesgo general alto asociado al diseño de los estudios (series de casos y casos aislados), heterogeneidad en la definición de los desenlaces entre los estudios, descripción pobre en la mayoría de los estudios.</p> <p>Bibliografía</p> <p>¹³⁵. Aksoy A, Yazici A, Omma A, Cefle A, Onen F, Tasdemir U, et al. Efficacy of TNFα inhibitors for refractory vascular Behçet's disease: A multicenter observational study of 27 patients and a review of the literature. Int J Rheum Dis. 2020;23(2):256-61. https://doi.org/10.1111/1756-185x.13778</p> <p>¹³⁰. Emmi G, Vitale A, Silvestri E, Boddi M, Becatti M, Fiorillo C, et al. Adalimumab-Based Treatment Versus Disease-Modifying Antirheumatic Drugs for Venous Thrombosis in Behçet's Syndrome: A Retrospective Study of Seventy Patients With Vascular Involvement. Arthritis Rheumatol. 2018;70(9):1500-7. https://doi.org/10.1002/art.40531.</p> <p>¹⁴⁵. Hamuryudan V, Seyahi E, Ugurlu S, Melikoglu M, Hatemi G, Ozguler Y, et al. Pulmonary artery involvement in Behçet's syndrome: Effects of anti-Tnf treatment. Semin Arthritis Rheum. 2015;45(3):369-73. https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2015.06.008.</p>		

- **Consideraciones adicionales:**

La mayoría de las reacciones adversas objetivadas en los diferentes estudios se recogen en la ficha técnica del fármaco.

d) ¿Cuál es la calidad/certeza global en la evidencia sobre los efectos?

- **Juicio:** Muy Baja

La calidad global de la evidencia para esta intervención se ha considerado muy baja. Esto es debido primeramente a que los estudios identificados son series de casos (y casos aislados) con pacientes expuestos a una intervención sin grupo de comparación, en los que existe heterogeneidad en la definición de las medidas de resultado y con una descripción pobre en la mayoría de estudios

- **Evidencia procedente de la investigación:** Ver columna "calidad e Importancia del desenlace en las tablas de evidencia más arriba".

e) El balance entre los efectos deseables e indeseables esperados, ¿favorece a la intervención o a la comparación?

- **Juicio:** Probablemente está a favor de la intervención.
- **Evidencia procedente de la investigación:**

No fue identificada evidencia que evaluara la intervención en pacientes refractarios en **seguimientos menores a 12 meses**. La evidencia procedente de 5 estudios muestra que el tratamiento con adalimumab con un **seguimiento de 12 meses o más**:

- Podría resultar en una mejora del estado clínico o recuperación de la estabilidad clínica (**mejora parcial**) (95% de los pacientes seguidos en los resultados combinados de los estudios identificados (IC95%: 88,8 a 100); calidad MUY BAJA).

- Algunos pacientes podrían llegar a alcanzar una **remisión completa** en determinados casos (7,1% (IC95% 0,0 a 14,9) de los pacientes seguidos; calidad MUY BAJA).

- Los **eventos adversos más relevantes** informados en la evidencia identificada son: infecciones graves, urticaria y trombosis. (Calidad MUY BAJA).

Tocilizumab

b) ¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables esperados?

Juicio: magnitud pequeña.

- **Evidencia procedente de la investigación:**

Fueron identificadas 2 series de casos con un total de 11 personas con un seguimiento entre 6 y 12 meses (Eroglu et al 2021; Zhong et al 2021)^{127, 128}.

Desenlaces	n de evento	n pacientes	Efecto tocilizumab % (IC95%)	Calidad e Importancia del desenlace (GRADE)
Mejora o mantenimiento (seguimiento 6-12 meses)	10	11 (2 estudios)	90,9% (73,9 a 100)	⊕⊕○○ Baja ^b CRÍTICA
Remisión completa (seguimiento 6-12 meses)	5	11 (2 estudios)	45,5% (16,0 a 74,9)	⊕⊕○○ Baja ^{b,c} CRÍTICA

Explicaciones

b. El paciente del estudio de Eroglu et al. tiene el antecedente de 6 años en tratamiento con infliximab, al que se hace, lo que justifica que la condición basal de este paciente es muy distinta a la de los pacientes del segundo estudio.

c. Alta heterogeneidad en la asunción del concepto de refractariedad en los pacientes de los dos estudios, así como la situación basal de los pacientes entre estudios. Aspectos relevantes que no serían esperables en la ciudadanía susceptible de acceder al nuestro Sistema Sanitario.

Bibliografía

Eroglu DS, Colaklar A, Ceran A, Sezer S, Torgutalp M, Kinikli G. Behçet's Syndrome Complicated with Pulmonary Artery Thrombosis: Response to Tocilizumab Treatment. *Aktuelle Rheumatologie*. 2021;46(5):485-8. <https://doi.org/10.1055/a-1400-2586>.

Zhong H, Liu T, Liu Y, Zhang X, Zhou Y, Su Y. Efficacy and safety of tocilizumab in Behçet's syndrome with refractory arterial lesions: A single-centre observational cohort study in China. *Rheumatology (Oxford)*. 2021. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keab840>.

Además, en un estudio de seguimiento de 7 casos con edad mediana de 30 años (23 a 46) y el antecedente diagnóstico de EB con una mediana de 72 meses (54 a 138) (Ding et al 2018¹⁸³), se administra una media de 7 dosis de tocilizumab (rango 3 a 15).

Desenlaces	n de evento	n pacientes	Efecto tocilizumab % (IC95%)	Calidad e Importancia del desenlace (GRADE)
Remisión completa (seguimiento >12 meses) ^a	3	7	43% (NA)	⊕○○○ Muy baja ^b CRÍTICA
Eventos adversos	NI		NI	⊕○○○ Muy baja ^b CRÍTICA

2 de los pacientes solo pudieron recibir 3 dosis de tocilizumab tras las cuales rechazaron el tratamiento por dificultades económicas para sufragar el coste del mismo.

NA: No aplica; NI: No informado.

Explicaciones

a. El estudio de Ding et al. 2018 emplea TCZ para sus pacientes con un seguimiento de 20 meses.

b. Evidencia proveniente de un solo estudio no comparativo que incluye muy pocos pacientes.

Bibliografía

Ding Y, Li C, Liu J, Yu X, Wang Y, Shi J, et al. Tocilizumab in the treatment of severe and/or refractory vasculo-Behçet's disease: a single-centre experience in China. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(11):2057-9. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/key230>.

- **Consideraciones adicionales:**

El uso de tocilizumab en otras condiciones de salud está ya comentado en el cuerpo del informe.

c) ¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables esperados?

- **Juicio:** magnitud pequeña

- **Evidencia procedente de la investigación:**

Se identificó un solo estudio realizado en China, una serie de casos de 10 pacientes en el que se evaluó la seguridad de TCZ en pacientes con EB de fenotipo vascular refractario a terapia convencional. (Zhong et al 2021)¹²⁸.

Desenlaces	Descripción de resultados Frecuencia	Calidad e Importancia del desenlace (GRADE)
Eventos adversos	Infección respiratoria: 1/10 pacientes	⊕○○○ Muy baja ^a IMPORTANTE
Explicaciones a. Riesgo de sesgo general alto asociado al diseño de los estudios (series de casos y casos aislados), heterogeneidad en la definición de los desenlaces entre los estudios, descripción pobre en la mayoría de los estudios. Bibliografía Zhong H, Liu T, Liu Y, Zhang X, Zhou Y, Su Y. Efficacy and safety of tocilizumab in Behçet's syndrome with refractory arterial lesions: A single-centre observational cohort study in China. <i>Rheumatology</i> (Oxford). 2021. https://doi.org/10.1093/rheumatology/keab840 .		

- **Consideraciones adicionales:**

El riesgo de infección en los pacientes tratados con TCZ es conocido y está descrito en la ficha técnica del producto, donde se destacan como principales efectos adversos las infecciones en el tracto respiratorio superior, nasofaringitis, cefalea, hipertensión y elevación de la ALT.

d) ¿Cuál es la calidad/certeza global en la evidencia sobre los efectos?

- **Juicio:** Muy Baja

La calidad global de la evidencia para esta intervención se ha considerado muy baja. Esto es debido primeramente a que los estudios identificados son series de casos (y casos aislados) con pacientes expuestos a una intervención sin grupo de comparación, en los que existe heterogeneidad en la definición de las medidas de resultado y con una descripción pobre en la mayoría de estudios

- **Evidencia procedente de la investigación:** Ver columna “calidad e Importancia del desenlace en las tablas de evidencia más arriba”.

e) El balance entre los efectos deseables e indeseables esperados, ¿favorece a la intervención o a la comparación?

- **Juicio:** Probablemente favorece la intervención
- **Evidencia procedente de la investigación:**

No fue identificada evidencia que evaluara resultados del uso de tocilizumab hasta los 3 meses de seguimiento.

La evidencia muestra, en los resultados combinados de dos estudios de casos con un seguimiento entre 6 y 12 meses, que el tratamiento con tocilizumab:

- Podría resultar en una mejora del estado clínico o recuperación de la estabilidad clínica (mejora parcial) (90,9% (IC95%: 73,9 a 100) de los pacientes seguidos; calidad BAJA).
- Podría resultar en que algunos pacientes alcancen la remisión completa (45,5% (IC95%: 16,0 a 74,9) de los pacientes seguidos; calidad BAJA).

La evidencia procedente de un estudio muestra que el tratamiento con tocilizumab, en los pacientes con una mediana de seguimiento de 72 meses:

- Podrían alcanzar una remisión completa en algunos casos (43% de los pacientes seguidos; calidad MUY BAJA).

Los eventos adversos más relevantes informados en la evidencia identificada son: Infección respiratoria: 1/10 pacientes. (Calidad MUY BAJA).

Tratamiento anticoagulante

Aksoy et al. indica que a 19/27 pacientes se les administra anticoagulación durante una mediana de 18,5 meses (3-89) y que la misma no tiene relación con las recaídas de la enfermedad ni con la supervivencia de los fármacos inhibidores del TNF α ¹³⁵. **Santos et al.**, indica que al paciente que describen se le administra

warfarina previamente al inicio de infliximab, y el paciente presenta trombosis a pesar de ello. Tras el inicio de infliximab se cambia a apixaban y se suspende el tratamiento a los 6 meses.

El GE considera que los pacientes con SB que presenten TVP o embolias pulmonares (EP), deben tratarse según las recomendaciones de las principales guías de práctica clínica (citas) comunes a otros pacientes con tromboembolismo venoso¹³¹

Otros tratamientos

No se identificó evidencia sobre **Rituximab, Interferón o aIL-1 (anakinra y canakinumab)** en este dominio del SB refractario.

--

f) ¿Existe incertidumbre o variabilidad importante sobre cómo los pacientes valoran los desenlaces principales?

- **Juicio:** La incertidumbre o la variabilidad probablemente no sea importante.
- **Evidencia procedente de la investigación:**
- **Información adicional:** El GE, en base a su propio criterio, ha considerado poco probable que exista variabilidad en cuanto a cómo los pacientes valoran los desenlaces principales.

El GE consideró los siguientes desenlaces críticos para la toma de decisiones:

- Aparición de recaídas de trombos (retrombosis o recurrencias) a las 12 semanas, 6 meses, un año).
- Ausencia de sangrado por rotura de aneurisma o disminución del tamaño del mismo (por técnica de imagen).
- *Patient reported outcomes* (PROs; mejora de la actividad, instrumentos de CVRS genéricos y específicos).
- Eventos adversos y toxicidad al fármaco
- Complicaciones hemorrágicas tras anticoagulante (mayores, clínicamente relevantes no mayores).

g) ¿Cuál es la magnitud de los recursos requeridos (costes)?

- **Juicio:** Ahorro moderado
- **Evidencia procedente de la investigación:**

No se realizó búsqueda sobre costes de los fármacos evaluados dado que este apartado, normalmente, está más allá del alcance de los documentos de recomendaciones.

- **Consideraciones adicionales:**

El coste de los fármacos biológicos es elevado (infliximab, adalimumab, tocilizumab) pero estos costes podrían reducirse utilizando fármacos biosimilares. Los fármacos de administración subcutánea también podrían abaratar costes con respecto a los fármacos endovenosos.

Probablemente la utilización de estos fármacos suponga un ahorro importante a largo plazo por las comorbilidades y carga de enfermedad asociadas a las complicaciones vasculares.

h) ¿Cuál es la certeza en torno a la evidencia sobre los recursos requeridos?

- **Juicio:** Fuera del alcance de las recomendaciones

i) El coste-efectividad de la intervención, ¿favorece a la intervención o a la comparación?

- **Juicio:** Fuera del alcance de las recomendaciones

j) ¿Cuál sería el impacto en la equidad en salud?

- **Juicio:** Probablemente sin impacto
- **Evidencia procedente de la investigación:**
- **Consideraciones adicionales:**

El GE, en base a su propio criterio, considera que la intervención probablemente no tenga impacto en la equidad ya que el acceso a estos fármacos suele ser uniforme en la mayoría de los hospitales.

k) ¿Es aceptable la opción para los agentes implicados?

- **Juicio:** Probablemente sí
- **Evidencia procedente de la investigación:**
- **Consideraciones adicionales:**

Probablemente aceptada por los pacientes y los prescriptores, ya que se trata de fármacos con experiencia en su uso en otras enfermedades, con perfil de seguridad aceptable y conocido y que generalmente se utilizan en pacientes con afectación potencialmente grave que precisan control rápido de la inflamación.

l) ¿Es factible la implementación de la opción?

- **Juicio:** Probablemente sí
- **Evidencia procedente de la investigación:**
- **Consideraciones adicionales:**

Los fármacos biológicos infliximab, adalimumab y tocilizumab, al no estar aprobados en ficha técnica para la condición de salud analizada, y ser necesaria la autorización de la corporativa de farmacia o de la dirección del hospital para su uso, podrían presentar complicaciones a la hora de su implementación.

--

EtD Pregunta 3. Fenotipo neurológico-parenquimatoso refractario del SB

En pacientes con fenotipo neurológico-parenquimatoso refractarios del Síndrome de Behçet ¿cuál es la eficacia y seguridad de los tratamientos farmacológicos sistémicos?

Paciente: Pacientes adultos (≥ 18 años) diagnosticados de Síndrome de Behçet con afectación del sistema nervioso central (cerebro, cerebelo, tronco y médula), refractarios a terapia convencional: ausencia de mejoría o empeoramiento a pesar de tratamiento con glucocorticoides a cualquier dosis, ciclofosfamida y azatioprina.

Intervención: Anti-TNF α (Adalimumab, Infliximab, certolizumab, Golimumab), Rituximab, Tocilizumab, Interferón alfa, Alemtuzumab, aIL-1 (anakinra y canakinumab).

Comparación: placebo, otros tratamientos farmacológicos, no comparación.

Desenlaces/resultados (outcomes): Prevención de aparición de evento neurológico; Respuesta total: desaparición de clínica NRL y normalización de P. imagen; Respuesta parcial: mejoría en uno/ambos; Reducción de la lesión de cerebro, cerebelo, tronco y médula 6 meses/1 año; *Patient reported outcomes* (PROs; mejora de la actividad, instrumentos de CVRS genéricos y específicos); Eventos adversos y toxicidad al fármaco.

e) ¿Es prioritario este problema?

- **Juicio:** Sí

Tratamiento inhibidor del TNF α

Adalimumab

Se identificó un EO sin grupo comparador de cuyos 41 pacientes con neurobehçet, 14 recibieron adalimumab. Sin embargo, el estudio no presenta los datos de estos pacientes por separado (**Herrero Morant et al 2022**)²⁰⁰. Además, se localizó un EO prospectivo en 17 pacientes graves y refractarios con afectación neurológica parenquimatosa, de los que 4 recibieron adalimumab (**Desbois, et al 2016**)¹⁹⁶.

b) ¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables esperados?

- **Juicio:** magnitud moderada/grande
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Desenlaces	n pacientes	Efecto adalimumab	Calidad e Importancia del desenlace (GRADE)
% pacientes con remisión completa*	4	1/4 25%	⊕○○○ Muy baja ^a CRÍTICA
% pacientes con remisión parcial*	4	3/4 75%	⊕○○○ Muy baja ^a CRÍTICA
<p>Explicaciones * El 100% de pacientes tuvo respuesta positiva al adalimumab (n=4). La mediana de tiempo para lograr la remisión fue de 3 meses (1–6). Un paciente sufrió una recaída mientras estaba con el fármaco. a. Evidencia proveniente de estudios observacionales no controlados o serie de casos. Se atribuyó por defecto un riesgo de sesgo muy alto.</p> <p>Referencias Desbois AC, Addimanda O, Bertrand A, Deroux A, Pérard L, Depaz R, et al. Efficacy of Anti-TNFα in Severe and Refractory Neuro-Behcet Disease: An Observational Study. <i>Medicine</i>. 2016;95(23):e3550.</p>			

c) ¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables esperados?

- **Juicio:** magnitud moderada
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Se identificó un EO prospectivo que incluyó 4 pacientes que recibieron adalimumab (**Desbois, et al 2016**)¹⁹⁶. de los que 1 paciente sufrió náuseas y palpitaciones.

- **Consideraciones adicionales:**

Los efectos indeseables de adalimumab se describen en su ficha técnica. Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente fueron infecciones (como nasofaringitis, infección del tracto respiratorio superior y sinusitis), reacciones en el lugar de inyección (eritema, picores, hemorragia, dolor o hinchazón), cefalea y dolor músculo esquelético, siendo los más frecuente urticaria e infecciones.

d) ¿Cuál es la calidad/certeza global en la evidencia sobre los efectos?

- **Juicio:** Calidad de la evidencia muy baja.
- **Evidencia procedente de la investigación:**

La calidad global de la evidencia se consideró muy baja por provenir de EO sin grupo comparador, series de casos y casos aislados.

e) El balance entre los efectos deseables e indeseables esperados, ¿favorece a la intervención o a la comparación?

- **Juicio:** Probablemente favorece la a intervención.
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Los resultados provenientes de la evidencia identificada, muestran que el tratamiento con adalimumab:

- Tiene el potencial de lograr una muy alta respuesta positiva a los síntomas neuro-parenquimatosos, aunque con muy poca certeza debido al bajo número de pacientes en el que se basa (n=4). Calidad MUY BAJA.
- Podría producir náuseas y palpitaciones, entre otros EA. La evidencia sobre los efectos indeseados de adalimumab en la población de estudio son muy escasos. Calidad de la evidencia MUY BAJA.

Infliximab

Se identificaron 3 EO prospectivos (**Hibi et al 2016; Zeydan et al. 2016; Desbois et al 2016**)^{146, 197, 196} en pacientes diagnosticados de neurobehçet y un EO retrospectivo (**Yalcin Kehribar et al 2021**)¹⁹⁸ en pacientes con manifestaciones parenquimatosas, todos sin grupo control, que incluyeron un total de (2+17+13+19) 51 pacientes, en los que se evaluó el efecto de infliximab en dosis de 5mg/kg administrado en las semanas 0, 2, 6 y cada 8 semanas.

b) ¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables esperados?

- **Juicio:** magnitud moderada/grande
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Desenlaces	n pacientes	Efecto infliximab	Calidad e Importancia del desenlace (GRADE)
Alguna mejoría o estabilización de síntomas (gran variabilidad de seguimiento, 4 estudios)	51 (2+16+13+19)	46 (1+15+12+18) 46/51 90%	⊕○○○ Muy baja ^a CRÍTICA
Mejoría completa (gran variabilidad de seguimiento, 4 estudios)	51	21 (1+4+4+11) 21/51 41%	⊕○○○ Muy baja ^a CRÍTICA
Remisión parcial o estabilización (gran variabilidad de seguimiento, 4 estudios)	51	26 (0+11+8+7) 26/51 50%	⊕○○○ Muy baja ^a CRÍTICA
Ausencia de recaídas ¹⁹⁷	16	15/16 94%	⊕○○○ Muy baja ^a CRÍTICA

Explicaciones

a. Evidencia proveniente de estudios observacionales no controlados, serie de casos y casos aislados. Se atribuyó por defecto un riesgo de sesgo muy alto.

Referencias

¹⁴⁶. Hibi T, Hirohata S, Kikuchi H, Tateishi U, Sato N, Ozaki K, et al. Infliximab therapy for intestinal, neurological, and vascular involvement in Behcet disease: Efficacy, safety, and pharmacokinetics in a multicenter, prospective, open-label, single-arm phase 3 study. *Medicine*. 2016;95(24):e3863.

¹⁹⁶. Desbois AC, Addimanda O, Bertrand A, Deroux A, Pérard L, Depaz R, et al. Efficacy of Anti-TNF α in Severe and Refractory Neuro-Behcet Disease: An Observational Study. *Medicine*. 2016;95(23):e3550.

¹⁹⁷. Zeydan B, Uygunoglu U, Saip S, Demirci ON, Seyahi E, Ugurlu S, et al. Infliximab is a plausible alternative for neurologic complications of Behçet disease. *Neurology(R) neuroimmunology & neuroinflammation*. 2016;3(5):e258.

¹⁹⁸. Yalcin Kehribar D, Gunaydin S, Ozgen M. Infliximab therapy in parenchymal neuro-Behçet's disease: A single-center experience. *International journal of rheumatic diseases*. 2021;24(10):1302-7.

Además, se identificaron 5 informes de casos y casos clínicos en los que se describe el efecto de infliximab en 15 pacientes, con una alta heterogeneidad en el tipo de paciente y curso terapéutico hasta la situación de refractariedad que lleva a la administración del anti-TNF. **Pipitone et al. 2008** describe 8 casos refractarios a otros tratamientos, en los que 3 lograron **remisión completa** de las lesiones y síntomas neurológico o parenquimatosos, mientras que 5 lograron una **mejora parcial**²⁰¹. Otros 2 informes de caso describen **remisiones parciales** (**Abalos-Medina et al 2009**¹⁸³; **Coulter et al 2012**¹⁸⁴), 1 caso más informa **remisión completa** (**Ribi 2005**)²⁰⁴, mientras que los 4 casos informados en **Borhani Haghighi et al. 2011**¹⁸⁶, lograron la **remisión parcial** si recibían dosis de 5mg/kg (2/2 pacientes) pero no lograron remisión si les era administrada una dosis de 3mg/kg.

c) ¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables esperados?

- **Juicio:** magnitud moderada
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Se identificaron 4 EO, en los que se informaron los siguientes EA: Los 3 pacientes con afectación neurológica en el estudio de **Hibi et al**¹⁴⁶, sufrieron algún tipo de EA leve (100%). Teniendo en cuenta todos los pacientes incluidos en el estudio (todos los fenotipos, no solo NB), la incidencia de infecciones fue de 13/18 (72%): en tracto respiratorio superior (5/18), nasofaringitis (4/18), gastroenteritis (2/18) y enteritis infecciosa (2/18). **Zeydan et al 2016**¹⁹⁷, n=16: se produjo 1 caso tuberculosis que llevó a baja del estudio. Además, hubo 5 EA leves (33%): erupción cutánea (n=1), dolores de cabeza (n=2) y náuseas (n=2). En el estudio de **Debois et al**¹⁹⁶, en los 13 pacientes que recibieron infliximab hubo EA en un 23% de los pacientes, detectándose 1 caso de alteración de la conducta, una insuficiencia cardíaca y una infección

pulmonar. **Herrero Morant et al 2022**)²⁰⁰ describe 2 EA graves (enfermedad desmielinizante y tuberculosis pulmonar) que provocaron interrupción del tratamiento.

Los **informes de casos** identificados informan de los siguientes EA: 1 herpes zoster (**Coulter 2012**)²⁰³, 1 Varicela zoster (**Borhani Haghighi et al. 2011**)²⁰⁵; ninguno llevó a interrupción duradera del tratamiento.

- **Consideraciones adicionales:**

Los efectos indeseables se describen en su ficha técnica. La reacción adversa al medicamento notificada más frecuente, fue la infección del tracto respiratorio superior, que se produjo en el 25,3% de los pacientes tratados con infliximab en comparación con el 16,5% de los pacientes control (https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/1161106001/FT_1161106001.html#4-8-reacciones-adversas)

d) ¿Cuál es la calidad/certeza global en la evidencia sobre los efectos?

- **Juicio:** Muy baja

La calidad global de la evidencia se consideró muy baja por provenir de EO sin grupo comparador, series de casos y casos aislados.

- **Evidencia procedente de la investigación:**
- **Consideraciones adicionales:**

e) El balance entre los efectos deseables e indeseables esperados, ¿favorece a la intervención o a la comparación?

- **Juicio:** Está a favor de la intervención.
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Los resultados provenientes de la evidencia identificada, muestran que el tratamiento con Infliximab (dosis de 5mg/kg administrado en las semanas 0,2,6 y cada 8 semanas):

- Podría lograr la mejora o estabilización de los pacientes en una mayoría (hasta en un 90%; 41% mejora completa y 50% mejora parcial), aunque esto se basa en resultados estudios no comparativos, heterogéneos y con un número de pacientes incluidos pequeño. Calidad de la evidencia MUY BAJA.
- Podría disminuir el riesgo de recaídas (ausencia en un 94%, n=16). Calidad de la evidencia MUY BAJA.
- Podría aumentar el riesgo de sufrir EA potencialmente graves como tuberculosis y otras infecciones (del tracto respiratorio superior, del aparato digestivo o herpes zoster, entre otras). Calidad de la evidencia BAJA

- **Consideraciones adicionales:**

Evidencia adicional (No cumple criterios de inclusión al informar los resultados de las terapias en conjunto: **Terapia Anti-TNF combinada:**

Un EO multicéntrico español, en el que no hubo grupo comparador (antes-después) (**Herrero Morant et al 2022**)²⁰⁰. evaluó la eficacia y la seguridad de la terapia biológica (TB) en 41 pacientes (21 mujeres/20 hombres) con NB refractaria a glucocorticoides y al menos a un fármaco inmunosupresor convencional (80,5% de la muestra presentaba daño parenquimal, n=33).

La intervención principal fue **infliximab** (n= 19; 5mg/kg/ i.v. a las 0, 2 y 6 semanas y luego cada 8 semanas), **adalimumab** (n= 14; 40 mg/s.c /1-2 semanas), **golimumab** (n= 3; 50mg /s.c./mensual), y **etanercept** (n=2; 50mg /s .c./semana), además de otro biológico, **tocilizumab** (n= 3; 8 mg/kg /i.v./2-4 semanas). Posteriormente, fueron administrados otros tratamientos: **Anakinra** (n=2; 150mg/s.c./ diario), **certolizumab pegol** (n=2; 400mg/s.c. a las 0, 2 y 4 semanas, seguido de 200 mg cada dos semanas), **ustekinumab** (n=1; 90mg/s.c. en las semanas 0, 4 y luego cada 12 semanas), **rituximab** (n=1; 1g/i.v. en las semanas 0 y 2, y luego cada 6 meses) y **Canakinumab** (n=1; 150mg/s.c./cada 6 semanas). Calidad de la evidencia **muy baja**.

Pacientes tratados exclusivamente con Anti-TNF (n=33): el 70% (n=23) alcanzaron **remisión completa**, mientras que un 24% (n=8) alcanzaron **remisión parcial** y 2 fueron **no respondedores** (6%). Pacientes tratados con biológicos distintos a Anti-TNF: el 57,2% (n=4) alcanzaron **remisión completa**, un 14,3% (n=1) alcanzaron **remisión parcial** y 2 fueron **no respondedores** (28,6%). Sin diferencias significativas entre los grupos.

Certolizumab

Un estudio retrospectivo informó de 13 pacientes con EB refractario de los que **dos presentaban este fenotipo**. Certolizumab se administró a una dosis de inducción de 400 mg a las 0, 2 y 4 semanas, seguida de 200 mg cada 2 semanas (**Lopalco et al 2017**)²⁰⁸. Se administraron CC y fármacos inmunosupresores estándar combinados con CZP a 12/13 y 6/13 pacientes, respectivamente. Los 13 pacientes (edad media 42,6 ± 8,8 años) que presentaron una duración de la enfermedad de 8,8 ± 6,9 años, tuvieron tratamiento con CZP durante 6,92 ± 3,52 meses.

b) ¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables esperados?

Juicio: No se sabe

- **Evidencia procedente de la investigación:**

Desenlaces	n pacientes	Efecto infliximab	Calidad e Importancia del desenlace (GRADE)
Respuesta al tratamiento: mejoría (seguimiento 4,16 ± 1,21 meses)	13	6/13 46%	⊕○○○ Muy baja ^{a, b} CRÍTICA
Respuesta al tratamiento: empeoramiento (seguimiento 9,28 ± 3,03 meses)	13	7/13 54%	⊕○○○ Muy baja ^{a, b} CRÍTICA
Disminución media del BDCAF antes-después		0,308 ± 1,84 p=0,51	⊕○○○ Muy baja ^a CRÍTICA

BDCAF: Behçet's Disease Current Activity Form.

Explicaciones

a. Evidencia proveniente de estudios observacionales no controlados, serie de casos y casos aislados. Se atribuyó por defecto un riesgo de sesgo muy alto.

b. Evidencia indirecta, solo dos pacientes fenotipo neurológico-parenquimatoso.

Referencias

Lopalco G, Emmi G, Gentileschi S, Guerriero S, Vitale A, Silvestri E, et al. Certolizumab Pegol treatment in Behçet's disease with different organ involvement: A multicenter retrospective observational study. *Modern rheumatology*. 2017;27(6):1031-5.

c) ¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables esperados?

- **Juicio:** magnitud pequeña
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Certolizumab fue bien tolerado en todos los pacientes durante todo el periodo de estudio, excepto en uno que desarrolló una reacción cutánea generalizada después de la tercera administración (1/13).

- **Consideraciones adicionales:**

Los efectos indeseables de CZP se describen en su ficha técnica. Las reacciones adversas más frecuentes descritas en población con otras patologías (artritis reumatoide, artritis psoriásica y espondiloartropatía), son infecciones y alteraciones en el lugar de administración (cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/109544001/FT_109544001.html).

d) ¿Cuál es la calidad/certeza global en la evidencia sobre los efectos?

- **Juicio:** Muy baja

La calidad global de la evidencia se consideró muy baja por provenir de un único EO retrospectivo, sin grupo comparador, con pocos pacientes (n=13) y con evidencia indirecta para este fenotipo (solo dos pacientes de este grupo presentaban fenotipo neurológico).

- **Evidencia procedente de la investigación:** Ver columna "calidad e Importancia del desenlace en las tablas de evidencia más arriba".

e) El balance entre los efectos deseables e indeseables esperados, ¿favorece a la intervención o a la comparación?

- **Juicio:** No se sabe
- **Evidencia procedente de la investigación:**

La evidencia sobre los efectos de certolizumab sobre pacientes con fenotipo neurológico/parenquimatoso son muy escasos e indirectos:

- Podrían producir tanto una mejora como empeoramiento. Calidad de la evidencia MUY BAJA.
 - Podría producir reacción cutánea en algunos pacientes. Calidad de la evidencia MUY BAJA.
- **Consideraciones adicionales:**

El GE considera que no puede hacer una recomendación a favor ni en contra de esta intervención en el fenotipo analizado dada la escasísima de evidencia.

Etanercept

Se identificó un informe de caso, **Alty J. E. et al. 2006**²¹⁰, que describe una paciente de 39 años con NB de larga duración (refractaria a azatioprina, ciclosporina, talidomida y metotrexato).

b) ¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables esperados?

- **Juicio:** No se sabe
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Mejora parcial de la paciente con Inyecciones subcutáneas de 25 mg de etanercept. Posiblemente se trata del primer informe de tratamiento de NB con etanercept.

- **Consideraciones adicionales:**

En un EO no comparativo, 2 pacientes recibieron etanercept (de un total de 41). El estudio no informa de los datos de estos pacientes separadamente (**Herrero Morant et al 2022**)²⁰⁰.

c) ¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables esperados?

- **Juicio:** No se sabe
- **Evidencia procedente de la investigación:** En el único informe de caso identificado, que describe un aumento de enzimas hepáticas.

d) ¿Cuál es la calidad/certeza global en la evidencia sobre los efectos?

- **Juicio:** Muy baja

e) El balance entre los efectos deseables e indeseables esperados, ¿favorece a la intervención o a la comparación?

- **Juicio:** No se sabe
- **Evidencia procedente de la investigación:**
- **Consideraciones adicionales:**

El GE considera que no puede hacer una recomendación a favor ni en contra de esta intervención en el fenotipo analizado dada la escasísima de evidencia.

Rituximab

Se identificaron 4 publicaciones sobre casos que describen un total de 5 pacientes con afectación neurológica-parenquimatosa refractaria (**Kidd et al. 2015; Messina; M. J. 2014; Zhao Chao et al. 2021; Jade et al 2016**)²¹¹⁻²¹⁴. La dosis varió en cada caso, desde 2000mg en dos semanas a 100mg/semana durante 3 ciclos.

b) ¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables esperados?

Juicio: No se sabe.

- **Evidencia procedente de la investigación:**

Respuesta parcial o total: 100% (5/5 pacientes). En todos hubo mejora de los síntomas (ataxia, convulsiones) con RTX, tras haber fallado otros fármacos. Calidad de la evidencia **muy baja**.

Kidd et al. 2015²¹¹, describen un caso del síndrome de Behçet neurológico grave y resistente al tratamiento. El paciente no respondió a la terapia convencional, pero RTX (2000 mg en 2 semanas) resolvió la lesión encefálica (ataxia, tremor en los miembros inferiores, sin convulsiones, reducción de corticoides) a largo plazo.

Jade et al 2016²¹⁴ Describen **un paciente** con enfermedad de NB que presentaba síntomas de elevación presión intracraneal con papiledema. La RM mostró lesiones similares a un tumor, que la biopsia confirmó como una vasculitis activa. El tratamiento se inició con prednisona y ciclofosfamida sin mejoría. Infliximab y micofenolato tampoco obtuvieron mejoría. El paciente requirió derivación ventriculoperitoneal para aliviar la hidrocefalia. Se inició RTX (dos dosis de 1000mg cada 6 meses) con una mejoría significativa de los síntomas y de la RM tras los primeros 6 meses y continuaba en remisión completa a los 3 años de seguimiento.

Zhao Chao et al. 2021²¹³ Informan de **dos pacientes** de etnia china (mujer de 34 años y varón de 49) con diagnóstico de NB recurrente, y previo tratamiento a dosis altas de esteroides y azatioprina. **El primero** fue tratado con dosis bajas intravenosas repetidas de 100 mg de RTX una vez a la semana, durante tres ciclos, con prednisolona oral 30 mg y azatioprina 200 mg por día, con **mejoría en tres semanas** de los síntomas visuales y neurológicos. Después del alta, se administró 30 mg de prednisona oral y 200 mg de azatioprina disminuyendo hasta 5 y 50 mg cada 2 semanas, respectivamente, hasta su retirada a los 2-3 meses. Durante el seguimiento de 1 año se administraron 100 mg de RTX repetidos cada 6 meses sin recaída, y a los 6 meses la resonancia de seguimiento mostró remisión completa de las lesiones.

Al **segundo paciente** se le administró dosis bajas repetidas de 100 mg de RTX por vía intravenosa, una vez a la semana, durante tres ciclos, sin ajustar la dosis oral de prednisona y azatioprina, con una rápida recuperación y remisión sostenida. El paciente era dado de alta y seguido con 30 mg de prednisona oral y 200 mg de azatioprina con disminución gradual de 5 y 50 mg cada 2 semanas, respectivamente, hasta la retirada en 2-3 meses. Se administró 100 mg de RTX repetidos cada 6 meses sin recaída, durante el seguimiento de un año. El enfoque en estos dos casos puede ampliar las opciones terapéuticas para el tratamiento de NB recurrente.

El estudio propone una posología muy diferente a la común en nuestro contexto. El GE discute si es mejor no considerar estos casos por ser poco relevantes en nuestro contexto.

Messina, M. J. 2014²¹² presenta el primer caso de NB y mielitis tratada con RTX i-v, según los autores. Varón de 41 años con DB que presentó paraparesia leve. Después de un tratamiento con pulsos de ciclofosfamida y metilprednisolona intravenosa, el curso clínico y neurorradiológico empeoró. Por ello, se administró RTX (1000mg en sem 0, 2 y después cada 6 meses, 7 ciclos) con dosis bajas de prednisona oral. Se observó una mejoría progresiva sin detectar actividad de la enfermedad ni evento adverso, y a los seis ciclos de RTX, la **RM cervical era normal**, mientras que la **RM dorsal mostraba una ligera hiperintensidad en D4-D10.**

- **Consideraciones adicionales:**

El uso de rituximab en otras condiciones de salud está ya comentado en el cuerpo del informe.

c) **¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables esperados?**

- **Juicio:** magnitud No se sabe / Moderados
- **Evidencia procedente de la investigación:** En las 4 publicaciones sobre casos que describen un total de 5 pacientes. Solamente una evalúa la seguridad, sin que describa la aparición de EA.
- **Consideraciones adicionales:**

Los efectos indeseables de rituximab se describen en su ficha técnica. Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia son reacciones en la zona de inyección (tales como dolor, hinchazón, picor, enrojecimiento y sangrado en el lugar de punción), infecciones (tales como infecciones del tracto respiratorio alto, bronquitis, infecciones vesicales e infecciones cutáneas), cefalea, reacciones alérgicas, desarrollo de autoanticuerpos, picor y fiebre.

En el fenotipo mucocutáneo articular, donde se identificó mayor evidencia, el GE consideró la magnitud de los efectos indeseados moderada (previo debate sobre considerarlos grandes).

d) ¿Cuál es la calidad/certeza global en la evidencia sobre los efectos?

- **Juicio:** Muy baja

Evidencia procedente de la investigación: La calidad global de la evidencia se consideró muy baja por provenir de, series de casos y casos aislados.

e) El balance entre los efectos deseables e indeseables esperados, ¿favorece a la intervención o a la comparación?

- **Juicio:** No se sabe
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Los resultados provenientes de la escasa evidencia identificada, muestran que el tratamiento con rituximab (en dosis variadas desde 2000mg en dos semanas a 100mg/semana durante 3 ciclos):

- Podría lograr una mejoría o remisión parcial/competa en un alto número de pacientes (5/5, 100%).

Calidad de la evidencia MUY BAJA.

- No hay datos sobre efectos indeseables de rituximab en la población estudiada.

- **Consideraciones adicionales:**

No existen ECA con rituximab en EB con afectación neurológica y las series publicadas describen a pocos pacientes con pautas de administración no equivalentes y, algunas de ellas, muy diferentes a las utilizadas en nuestro contexto. A pesar de ello, el GE considera que, teniendo en cuenta la evidencia del tratamiento en otras vasculitis sistémicas y las series publicadas en vasculitis primarias del sistema nervioso central^{215, 216}, rituximab podría ser una alternativa terapéutica en aquellos pacientes que hayan fallado a terapia convencional y a anti-TNF.

Anti-IL-6. Tocilizumab

Se identificaron 4 publicaciones sobre series de casos con un total de 13 pacientes incluidos. Una de ellas incluyó en su análisis a otras dos identificadas (**Addimanda et al 2015**¹¹⁸ y **Urbaniak et al 2012**²¹⁷), por lo que se describe esta primera (**Liu et al 2020**)²¹⁸, que incluye además 6 pacientes de la bibliografía (total n= 11). **Karabulut et al 2021** presenta 2 casos de SB con afectación neurológica resistentes a la terapia estándar con esteroides de dosis altas y al tratamiento inhibidor del TNF α ²¹⁹. La dosis utilizada en todos los casos fue 8 mg/kg/mes.

b) ¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables esperados?

- **Juicio:** magnitud de los efectos deseables moderada.
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Desenlaces	n pacientes	Efecto tocilizumab	Calidad e Importancia del desenlace (GRADE)
Respuesta al tratamiento parcial o completa (2 estudios) ^{b, 218, 219.}	13	13/13 100%	⊕○○○ Muy baja ^a , CRÍTICA
Disminución media del BDCAF ²¹⁸	11	de 3 a 0 p=0,004)	⊕○○○ Muy baja ^a CRÍTICA

BDCAF: Behçet's Disease Current Activity Form.

Explicaciones

a. Evidencia proveniente de estudios observacionales no controlados, serie de casos y casos aislados. Se atribuyó por defecto un riesgo de sesgo muy alto.

Desenlaces	n pacientes	Efecto tocilizumab	Calidad e Importancia del desenlace (GRADE)
<p>b. la serie de casos de Liu et al, a los 13 meses de mediana de seguimiento [3,5-23,5], el 100% lograron alguna mejoría clínica y radiológica (respuesta parcial 9/11 y completa 2/11). Los dos casos descritos por Karabulut et al 2021 lograron la remisión parcial desde la dosis inicial y completa a la 6ª y 4ª respectivamente.</p> <p>Referencias</p> <p>²¹⁸. Liu J, Yan D, Wang Z, Yang Y, Zhang S, Wu D, et al. Tocilizumab in the treatment of severe and refractory parenchymal neuro-Behçet's syndrome: case series and literature review. Therapeutic advances in musculoskeletal disease. 2020;12:1759720x20971908.</p> <p>²¹⁹. Karabulut Y. Use of non-TNF biologics for the treatment of neuro-Behçet's disease: Literature review and 2 refractory cases of monoclonal anti-TNFs treated with tocilizumab. European journal of rheumatology. 2021.</p>			

- **Consideraciones adicionales:**

Efecto ahorrador de corticoides: Se redujo **la dosis oral de corticoides** de 69,2 ± 16,9 mg/d a 16,4 ± 16,2 mg/d (p = 0,000), y también los inmunosupresores en número y dosis, en siete (63,6%) y cuatro (36,3%) pacientes, respectivamente.

c) ¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables esperados?

- **Juicio:** magnitud moderada
- **Evidencia procedente de la investigación:**

De los 13 pacientes analizados (Liu J et al 2020²¹⁸ n=11; Karabulut 2021²¹⁹, n=2) en ninguno de los pacientes de ambos estudios fueron descritos eventos adversos graves ni muertes durante el seguimiento.

- **Consideraciones adicionales:**

Los efectos indeseables del tocilizumab se describen en su ficha técnica. Los EA notificados con más frecuencia (que se produjeron en ≥ 5 % de los pacientes tratados con tocilizumab en monoterapia o en combinación con FAMES para AR, AIJs, AIJp y SLC) fueron, infecciones en el tracto respiratorio superior, nasofaringitis, cefalea, hipertensión y elevación de la ALT.

https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/08492003/FT_08492003.html.

En una RS sobre la eficacia de tocilizumab en SB, donde incluyen 6 pacientes con NB, describen que los efectos indeseables son los conocidos según ficha técnica.

d) ¿Cuál es la calidad/certeza global en la evidencia sobre los efectos?

- **Juicio:** Muy baja
- **Evidencia procedente de la investigación:**

La calidad global de la evidencia se consideró muy baja por provenir de EO sin grupo comparador, series de casos y casos aislados.

e) El balance entre los efectos deseables e indeseables esperados, ¿favorece a la intervención o a la comparación?

- **Juicio:** Probablemente está a favor de la intervención.
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Los resultados descritos por la evidencia identificada, muestra que el tratamiento con tocilizumab (8 mg/kg/mes):

- Podría lograr una mejoría o remisión parcial/competa en un alto número de pacientes refractarios a terapia convencional, aunque esta afirmación está basada en un bajo número de pacientes. Calidad de la evidencia MUY BAJA.
- Podría producir una disminución significativa de la mediana del score BDCAF desde inicio. Calidad de la evidencia MUY BAJA.
- Podría contribuir a la disminución de la dosis de corticoides. Calidad de la evidencia MUY BAJA.
- No se describieron efectos indeseables graves en la evidencia identificada (n=13), aunque han sido descritos en su ficha técnica. Calidad de la evidencia MUY BAJA.

--

f) ¿Existe incertidumbre o variabilidad importante sobre cómo los pacientes valoran los desenlaces principales?

- **Juicio:** La incertidumbre o la variabilidad probablemente no sea importante.
- **Evidencia procedente de la investigación:**
- **Información adicional:**

El GE, en base a su propio criterio, ha considerado poco probable que exista variabilidad en cuanto a cómo los pacientes valoran los desenlaces principales.

El GE consideró los siguientes desenlaces críticos para la toma de decisiones:

- Prevención de aparición de evento neurológico.
- Respuesta total: desaparición de clínica NRL y normalización de P. imagen.
- Respuesta parcial: mejoría en uno/ambos.
- Reducción de la lesión de cerebro, cerebelo, tronco y médula 6 meses/1 año.
- *Patient reported outcomes* (PROs; mejora de la actividad, instrumentos de CVRS genéricos y específicos).
- Eventos adversos y toxicidad al fármaco.

g) ¿Cuál es la magnitud de los recursos requeridos (costes)?

- **Juicio:** Variable
- **Evidencia procedente de la investigación:**
- **Consideraciones adicionales:**

El GE no puede emitir un juicio sobre los costes debido a la falta de información. Pero, en base a su experiencia, coincide en que probablemente los costes directos o indirectos secundarios a las complicaciones neurológicas producidas por el NB implican un mayor gasto de recursos que el tratar la propia enfermedad.

h) ¿Cuál es la certeza en torno a la evidencia sobre los recursos requeridos?

- **Juicio:** Fuera del alcance de las recomendaciones

i) El coste-efectividad de la intervención, ¿favorece a la intervención o a la comparación?

- **Juicio:** Fuera del alcance de las recomendaciones

j) ¿Cuál sería el impacto en la equidad en salud?

- **Juicio:** Probablemente sin impacto
- **Evidencia procedente de la investigación:**
- **Consideraciones adicionales:**

El GE, en base a su propio criterio, considera que la intervención podría afectar a la equidad debido a la necesidad de acceso a hospitales con atención especializada y técnicas de imagen específicas.

Si bien es cierto que, aunque el acceso a estas unidades no es uniforme ni universal, sí lo es el acceso a la mayoría de estos tratamientos.

k) ¿Es aceptable la opción para los agentes implicados?

- **Juicio:** Probablemente sí
- **Evidencia procedente de la investigación:**
- **Consideraciones adicionales:**

El tratamiento del neurobehçet con FAMEs biológicos sea generalmente aceptada por los pacientes y los prescriptores, ya que se trata de fármacos con experiencia en su uso en otras enfermedades, con perfil de seguridad aceptable y que generalmente se utilizan en pacientes con afectación potencialmente grave

l) ¿Es factible la implementación de la opción?

- **Juicio:** Varía
- **Evidencia procedente de la investigación:**
- **Consideraciones adicionales:**

El GE considera que todos los fármacos biológicos descritos, al no estar aprobados en ficha técnica para la condición de salud analizada, y ser necesaria la autorización de la dirección del hospital para su uso, puede presentar complicaciones a la hora de su implementación que pueden variar en cada centro.

--

EtD Pregunta 4. Fenotipo gastrointestinal refractario del SB

En pacientes con fenotipo gastrointestinal refractarios del Síndrome de Behçet ¿cuál es la eficacia y seguridad de los tratamientos farmacológicos sistémicos?

Paciente: Pacientes adultos (≥ 18 años) diagnosticados de Síndrome de Behçet con enfermedad intestinal inflamatoria (aftas, dolor abdominal, diarrea, ...), refractarios a terapia convencional: persistencia o empeoramiento a pesar de corticoides a cualquier dosis, metrotexato, azatioprina, salazopirina, 5-ASA, ciclosporina A y talidomida.

Intervención: Anti-TNF (Adalimumab, infliximab, certolizumab, Golimumab), Anti-IL 12/23 (Ustekinumab), Inhibidores de Jak (Tofacitinib, ...), IL-1 (Anakinra, Canakinumab), Interferón alfa.

Comparación: placebo, otros tratamientos farmacológicos, no comparación.

Desenlaces/resultados (outcomes): Evitar cirugía; Respuesta total: resolución de la clínica digestiva (dolor abdominal y diarreas/melenas) y cicatrización completa de las ulceraciones en la colonoscopia; Respuesta parcial: Disminución de la clínica digestiva y mejoría de las ulceraciones en la colonoscopia; DAIBD Decrease in Disease Activity Index for Intestinal Behcet's Disease), 8 semanas u otros seguimientos; Patient reported outcomes (PROs; mejora de la actividad, instrumentos de CVRS genéricos y específicos); Eventos adversos y toxicidad al fármaco; Tolerancia/discontinuación de la terapia.

a) ¿Es prioritario este problema?

- Juicio: Sí

Tratamiento inhibidor del TNF α

Una RS con metaanálisis analizó los estudios con $n \geq 5$ que evaluaron la eficacia y seguridad de los tratamientos inhibidores del TNF α en pacientes con fenotipo gastrointestinal de baja respuesta al tratamiento convencional, publicados hasta febrero de 2021 (Zhang et al 2021)²⁰⁶, todos fueron EO son grupo comparador.

Infliximab

Además del metaanálisis nombrado, se localizaron otros 2 EO no incluidos en él, Bao et al 2021²²⁸ e Ideguchi et al 2014²²⁹.

b) ¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables esperados?

- Juicio: magnitud moderada/grande
- Evidencia procedente de la investigación:

Respuesta completa (remisión clínica)

Desenlaces	n pacientes	Efecto Infliximab % (IC95%)	Calidad e Importancia del desenlace (GRADE)
Índice DAIBD <20 o la desaparición de síntomas seguimiento <u>3 meses</u>	n=32 3 estudios	64% (0,52 a 1,00) I ² =0%	⊕○○○ Muy baja ^a CRÍTICA
6 meses	n=27 3 estudios	50% (0,38 a 0,55) I ² =0%	⊕○○○ Muy baja ^a CRÍTICA

12 meses	n=43 5 estudios	55% (0,41 a 0,74) I2=55%	⊕○○○ Muy baja ^{a, b} CRÍTICA
24 meses	n= 8 1 estudios	38% (0,15-0,92) I2= NA	⊕○○○ Muy baja ^a CRÍTICA

DAIBD: disease activity index for intestinal Behçet's disease; IC: Intervalo de confianza; NA: no aplica; I2: Índice de heterogeneidad estadística en los estudios.

Explicaciones:
a. Evidencia proveniente de estudios observacionales no controlados. Se atribuyó por defecto un riesgo de sesgo muy alto.
b. Heterogeneidad entre los estudios alta (I2).

Referencia:
Zhang M, Liu J, Liu T, Han W, Bai X, Ruan G, et al. The efficacy and safety of anti-tumor necrosis factor agents in the treatment of intestinal Behçet's disease, a systematic review and meta-analysis. Journal of gastroenterology and hepatology. 2021.

Además, **Bao et al 2021** informó de una proporción de pacientes con remisión clínica completa al año de tratamiento del 23% (20/85)²²⁸, mientras que cuando fue evaluada a los 2,5 años en el estudio de **Ideguchi et al 2014**, fue alcanzada por 1/6 pacientes (16,6%)²²⁹.

Respuesta completa (remisión endoscópica)

Desenlaces	n pacientes	Efecto Infliximab % (IC95%)	Calidad e Importancia del desenlace (GRADE)
Desaparición de úlceras intestinales activas (curación o cicatrización) 3 meses	n=27 2 estudios	78% (0,65 a 0,93) I2=0	⊕○○○ Muy baja ^a CRÍTICA
6 meses	n=9 1 estudio	82% (0,48 a 0,98) I2= NA	⊕○○○ Muy baja ^a CRÍTICA
12 meses	n=23 2 estudios	81% (0,65 a 1,00) I2=31%	⊕○○○ Muy baja ^a CRÍTICA
24 meses	-	-	

IC: Intervalo de confianza; NA: no aplica; I2: Índice de heterogeneidad estadística en los estudios metaanalizados.

Explicaciones:
a. Evidencia proveniente de estudios observacionales no controlados. Se atribuyó por defecto un riesgo de sesgo muy alto.

Referencia:
Zhang M, Liu J, Liu T, Han W, Bai X, Ruan G, et al. The efficacy and safety of anti-tumor necrosis factor agents in the treatment of intestinal Behçet's disease, a systematic review and meta-analysis. Journal of gastroenterology and hepatology. 2021.

En el estudio de **Bao et al 2021**²²⁸, la desaparición de úlceras evaluadas por colonoscopia al año de tratamiento fue del 66% (58/85 pacientes); los autores de este último estudio añaden que aquellos pacientes con mayor tamaño de úlceras al inicio presentaban una mejor respuesta a terapia con Infliximab.

Respuesta parcial (mejoría clínica)

Desenlaces	n pacientes	Efecto Infliximab % (IC95%)	Calidad e Importancia del desenlace (GRADE)
Disminución DAIBD >20 puntos, gran mejoría de síntomas GI 3 meses	n=42 3 estudios	82% (0,72 a 0,93) I2=0	⊕○○○ Muy baja ^a CRÍTICA
6 meses	n=37 3 estudios	71% (0,51 a 1) I2=76%	⊕○○○ Muy baja ^{a, b} CRÍTICA
12 meses	n=38 4 estudios	65% (0,50 a 0,84) I2=47%	⊕○○○ Muy baja ^a CRÍTICA

24 meses	n=4 1 estudio	50% (0,16 a 0,84)	⊕○○○ Muy baja ^a CRÍTICA
<p>DAIBD: disease activity index for intestinal Behçet's disease; IC: Intervalo de confianza. I2: Índice de heterogeneidad estadística en los estudios metaanalizados.</p> <p>Explicaciones:</p> <p>a. Evidencia proveniente de estudios observacionales no controlados. Se atribuyó por defecto un riesgo de sesgo muy alto.</p> <p>b. Heterogeneidad entre los estudios alta (I2).</p> <p>Referencia:</p> <p>Zhang M, Liu J, Liu T, Han W, Bai X, Ruan G, et al. The efficacy and safety of anti-tumor necrosis factor agents in the treatment of intestinal Behçet's disease, a systematic review and meta-analysis. Journal of gastroenterology and hepatology. 2021.</p>			

Respuesta parcial (mejoría endoscópica)

Desenlaces	n pacientes	Efecto Infliximab	Calidad e Importancia del desenlace (GRADE)
Mejoría de hallazgos endoscópicos o reducción de PSL. Seguimiento 2,5 años	n= 6	50%	⊕○○○ Muy baja ^a CRÍTICA
<p>Explicaciones:</p> <p>a. Evidencia proveniente de estudios observacionales no controlados. Se atribuyó por defecto un riesgo de sesgo muy alto.</p> <p>Referencia:</p> <p>Ideguchi H, Suda A, Takeno M, Miyagi R, Ueda A, Ohno S, et al. Gastrointestinal manifestations of Behçet's disease in Japan: a study of 43 patients. Rheumatology international. 2014;34(6):851-6.</p>			

c) ¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables esperados?

- **Juicio:** magnitud moderada
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Desenlaces	n pacientes	Efecto Infliximab % (IC95%)	Calidad e Importancia del desenlace (GRADE)
% pacientes sufrieron cualquier tipo EA a infliximab	n= 72 4 estudios	22% (0,07 a 0,69) I2= 83%	⊕○○○ Muy baja ^{a,b} CRÍTICA
% pacientes sufrieron Reacciones a la infusión	n= 81 4 estudios	12% (0,05 a 0,29) I2= 29%	⊕○○○ Muy baja ^{a,b} CRÍTICA
% pacientes sufrieron Infección	n= 66 3 estudios	21% (0,06 a 0,80%) I2= 85%	⊕○○○ Muy baja ^{a,b} CRÍTICA
Muerte por sepsis	n= 6	1	⊕○○○ Muy baja ^a CRÍTICA
<p>EA: evento adverso; IC: Intervalo de confianza; I2: Índice de heterogeneidad estadística en los estudios metaanalizados.</p> <p>Explicaciones:</p> <p>a. Evidencia proveniente de estudios observacionales no controlados. Se atribuyó por defecto un riesgo de sesgo muy alto.</p> <p>b. Heterogeneidad entre los estudios alta (I2).</p> <p>Referencia:</p> <p>Zhang M, Liu J, Liu T, Han W, Bai X, Ruan G, et al. The efficacy and safety of anti-tumor necrosis factor agents in the treatment of intestinal Behçet's disease, a systematic review and meta-analysis. Journal of gastroenterology and hepatology. 2021.</p>			

- **Consideraciones adicionales:** El perfil de efectos adversos del Infliximab cuando se utiliza en el SB es similar al ya conocido en la artritis reumatoide. Existen estrategias validadas para prevenir/minimizar el riesgo de los efectos adversos más frecuentes (reacción infusional e infecciones).

d) ¿Cuál es la calidad/certeza global en la evidencia sobre los efectos?

- **Juicio:** Muy Baja
- **Evidencia procedente de la investigación:**

La calidad global de la evidencia se consideró muy baja por provenir de un metaanálisis cuya fuente de estudios primarios fueron EO sin grupo comparador, con bajo número de pacientes. Además, existe heterogeneidad en las características de los pacientes incluidos en los estudios, co-intervenciones y seguimientos de los estudios metaanalizados. Ver columna “Calidad e Importancia del desenlace en las tablas de evidencia más arriba”.

e) El balance entre los efectos deseables e indeseables esperados, ¿favorece a la intervención o a la comparación?

- **Juicio:** Está a favor de la intervención.
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Los resultados provenientes de la evidencia identificada, muestran que el tratamiento con Infliximab en pacientes con afectación GI refractarios:

- Podría lograr una remisión clínica completa en torno a un 64%, 50%, 55% y 38% de los pacientes a los 3 (n=32), 6 (n=27), 12 (n=43) y 24 (n=8) meses, respectivamente. Calidad MUY BAJA.
- Podría lograr una remisión endoscópica completa entorno a un 78%, 82% y 81% de los pacientes a los 3 (n=27), 6 (n=9), 12 (n=23) meses, respectivamente. Calidad MUY BAJA.
- Podría lograr una remisión clínica parcial en torno a un 82%, 71%, 65% y 50% de los pacientes a los 3 (n=42), 6 (n=37), 12 (n=38) y 24 (n=4) meses, respectivamente. Calidad MUY BAJA.
- Podría lograr una remisión endoscópica parcial en torno a un 50% (n=6) de los pacientes. Calidad MUY BAJA.
- Podría suponer un riesgo de sufrir EA en torno en un 22% de los pacientes (reacciones agudas o retardadas a la infusión (12%) o infecciones (21%)). Se ha informado de una posible muerte por sepsis. Calidad MUY BAJA.

Adalimumab

Además del metaanálisis nombrado (Zhang et al 2021)²⁰⁶, se localizó una serie de casos (n=5) realizada en Japón por Mizoshita et al 2015, en pacientes con úlceras intestinales, a los que se evaluó a los 3 y 12 meses (40mg subcutáneo cada dos semanas)²³⁰.

b) ¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables esperados?

Juicio: magnitud moderada/grande

- **Evidencia procedente de la investigación:**

Respuesta completa (remisión clínica)

Desenlaces	n pacientes	Efecto Adalimumab % (IC95%)	Calidad e Importancia del desenlace (GRADE)
Índice DAIBD <20 o desaparición de síntomas. 3 meses	n=169 1 estudio	58% (0,52 a 0,64) I2= NA	⊕○○○ Baja ^a CRÍTICA
6 meses	n=156 2 estudios	39% (0,13 a 1,00) I2=85%	⊕○○○ Baja ^{a, b} CRÍTICA
12 meses	n=151 2 estudios	58% (0,43 a 0,80)	⊕○○○ Baja ^a

		I ² =50%	CRÍTICA
24 meses	n=116 2 estudios	35% (0,08 a 1,00) I ² =87%	⊕○○○ Baja ^{a, b} CRÍTICA
DAIBD: disease activity index for intestinal Behçet's disease; IC: Intervalo de confianza; NA: no aplica; I ² : Índice de heterogeneidad estadística en los estudios. Explicaciones: a. Evidencia proveniente de estudios observacionales no controlados. b. Heterogeneidad entre los estudios alta (I ²). Referencia: Zhang M, Liu J, Liu T, Han W, Bai X, Ruan G, et al. The efficacy and safety of anti-tumor necrosis factor agents in the treatment of intestinal Behcet's disease, a systematic review and meta-analysis. Journal of gastroenterology and hepatology. 2021.			

Mizoshita et al 2015 describió una mejora completa según la escala *Global Assesment of Gastrointestinal Symptoms* de 1/5 pacientes a los 3 meses de tratamiento y de 3/5 a los 12 meses²³⁰.

Respuesta completa (remisión endoscópica)

Desenlaces	n pacientes	Efecto Adalimumab % (IC95%)	Calidad e Importancia del desenlace (GRADE)
Desaparición de úlceras intestinales activas (curación o cicatrización). 12 meses	n=20 1 estudio	55% (0,32 a 0,77) I ² = NA	⊕○○○ Muy baja ^a CRÍTICA
24 meses	n=20 1 estudio	50% (0,27 a 0,73) I ² = NA	⊕○○○ Muy baja ^a CRÍTICA
IC: Intervalo de confianza; NA: no aplica; I ² : Índice de heterogeneidad estadística en los estudios. Explicaciones: a. Evidencia proveniente de estudios observacionales no controlados. Se atribuyó por defecto un riesgo de sesgo muy alto. Referencia: Zhang M, Liu J, Liu T, Han W, Bai X, Ruan G, et al. The efficacy and safety of anti-tumor necrosis factor agents in the treatment of intestinal Behcet's disease, a systematic review and meta-analysis. Journal of gastroenterology and hepatology. 2021.			

Mizoshita et al 2015 encontraron una mejora completa de 2/5 y 3/5 pacientes a los 3 y 12 meses de tratamiento, respectivamente²³⁰.

Respuesta parcial (mejoría clínica)

Desenlaces	n pacientes	Efecto Adalimumab % (IC95%)	Calidad e Importancia del desenlace (GRADE)
Disminución en DAIBD >20ptos, gran mejoría de síntomas GI. 6 meses	n=9 1 estudio	45% (0,23 a 0,68) I ² = NA	⊕○○○ Muy baja ^a CRÍTICA
12 meses	n=12 1 estudio	60% (0,36 a 0,81) I ² = NA	⊕○○○ Muy baja ^a CRÍTICA
24 meses	n=8 1 estudio	40% (0,19 a 0,64) I ² = NA	⊕○○○ Muy baja ^a CRÍTICA
DAIBD: disease activity index for intestinal Behçet's disease; IC: Intervalo de confianza; NA: no aplica; I ² : Índice de heterogeneidad estadística en los estudios. Explicaciones: a. Evidencia proveniente de estudios observacionales no controlados. Se atribuyó por defecto un riesgo de sesgo muy alto. Referencia: Zhang M, Liu J, Liu T, Han W, Bai X, Ruan G, et al. The efficacy and safety of anti-tumor necrosis factor agents in the treatment of intestinal Behcet's disease, a systematic review and meta-analysis. Journal of			

gastroenterology and hepatology. 2021. BASADOS EN 2 PEQUEÑOS ESTUDIOS (Tanida et al 2015; Inoue et al 2017).

Mizoshita et al 2015 observaron la **mejora parcial** de 4/5 y 2/5 pacientes a los 3 y 12 meses, respectivamente²³⁰.

Respuesta parcial (mejoría endoscópica)

Desenlaces	n pacientes	Efecto Adalimumab % IC95%	Calidad e Importancia del desenlace (GRADE)
Pacientes con $\geq 50\%$ reducción de úlceras intestinales, o mejoría marcada a juicio del endoscopista (12 meses) ²⁰⁶	n=127 1 estudio	57% (0,48 a 0,66)	⊕○○○ Baja ^a CRÍTICA
Mejoría de hallazgos endoscópicos a los 3 y 12 meses ²³⁰	n=5	3 meses: 3/5 pac. 12 meses: 2/5 pac.	⊕○○○ Baja ^a CRÍTICA

IC: Intervalo de confianza.

Explicaciones:

a. Evidencia proveniente de estudios observacionales no controlados.

Referencias:

²⁰⁶. Zhang M, Liu J, Liu T, Han W, Bai X, Ruan G, et al. The efficacy and safety of anti-tumor necrosis factor agents in the treatment of intestinal Behcet's disease, a systematic review and meta-analysis. Journal of gastroenterology and hepatology. 2021. BASADOS EN 2 PEQUEÑOS ESTUDIOS (Tanida et al 2015; Inoue et al 2017).

²³⁰. Mizoshita T, Tanida S, Joh T. Adalimumab treatment in intestinal Behçet's disease: Relationship with ectopic mucin 5AC glycoprotein expression and endoscopic improvement. Digestive and liver disease: official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver. 2015;47(11):991-2.

c) ¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables esperados?

- **Juicio:** magnitud moderada
- **Evidencia procedente de la investigación:**

La RS con metaanálisis identificada informó de la seguridad de adalimumab en pacientes con síntomas GI refractarios a terapia convencional²⁰⁶. Dos de los estudios incluidos reportaron los siguientes resultados de la incidencia de EA (Suzuki et al 2020 e Inoue et al 2017):

Incidencia (por 100 pacientes/año)	Suzuki 2020 (n=462)	Inoue 2017 (n=20)
Cualquier evento adverso	46,98	544,4
Reacciones adversas al fármaco	30,74	28,7
Infecciones	11,02	174,8
Reacciones en el punto de inyección	0,73	8,6
Reacciones alérgicas	NI	14,3
Pancitopenia	0,15	8,6
Tuberculosis	0,44	NI
Neumonía intersticial	0,29	NI
Neoplasia maligna	0,15	NI
Enfermedades autoinmunes	0,15	11,5

NI: No informado.

Referencia:

Zhang M, Liu J, Liu T, Han W, Bai X, Ruan G, et al. The efficacy and safety of anti-tumor necrosis factor agents in the treatment of intestinal Behcet's disease, a systematic review and meta-analysis. Journal of gastroenterology and hepatology. 2021. BASADO EN Suzuki et al 2020; Inoue et al 2017

- **Consideraciones adicionales:** El perfil de efectos adversos del Infliximab cuando se utiliza en el SB es similar al ya conocido en la artritis reumatoide. Existen estrategias validadas para prevenir/minimizar el riesgo de los efectos adversos más frecuentes (reacción infusional e infecciones).

d) ¿Cuál es la calidad/certeza global en la evidencia sobre los efectos?

- **Juicio:** Baja/muy baja
- **Evidencia procedente de la investigación:**

La calidad global de la evidencia se consideró entre baja y muy baja. Aunque el análisis conjunto de los resultados proviene de estudios sin grupo comparador entre los que existe heterogeneidad clínica y metodológica, la n conjunta de pacientes es moderadamente grande (117-169) y el tamaño del efecto se considera suficiente para subir un nivel de evidencia. Ver columna “calidad e Importancia del desenlace en las tablas de evidencia más arriba”.

e) El balance entre los efectos deseables e indeseables esperados, ¿favorece a la intervención o a la comparación?

- **Juicio:** Está a favor de la intervención.
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Los resultados provenientes de la evidencia identificada, muestran que el tratamiento con Adalimumab en pacientes con afectación GI refractarios:

- Podría lograr una remisión clínica completa entorno a un 58%, 39%, 58% y 35% de los pacientes a los 3 (n=169), 6 (n=156), 12 (n=151) y 24 (n=116) meses, respectivamente. Calidad MUY BAJA.
- Podría lograr una remisión endoscópica completa entorno a un 55% y 50% de los pacientes a los 12 (n=20) y 24 (n=20) meses, respectivamente. Calidad MUY BAJA.
- Podría lograr una remisión clínica parcial entorno a un 45%, 60% y 40% de los pacientes a los 6 (n=9), 12 (n=12) y 24 (n=8) meses, respectivamente. Calidad MUY BAJA.
- Podría lograr una remisión endoscópica parcial entorno a un 57% (n=127) de los pacientes a los 12 meses. Calidad MUY BAJA.
- Podría suponer un riesgo de sufrir EA entorno en 30,74 (100 pac/año) (Principalmente infecciones y reacciones a la inyección). Calidad MUY BAJA.

Certolizumab pegol

b) ¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables esperados?

Se localizó una serie de casos (n=12) de los cuales 8 presentaron síntomas gastrointestinales refractarios a terapia convencional (Lopalco et al 2017)²⁰⁸.

- **Juicio:** No sé sabe
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Desenlaces (seguimiento 2-11 meses)	n pacientes	Efecto Certolizumab	Calidad e Importancia del desenlace (GRADE)
Variación del BDCAF	n=8	Mejora n=2 Ligero empeoro: n=3 No variación n=3	⊕○○○ Muy baja ^a CRÍTICA
Cambios de tratamiento	n=8	A IFX: n=3 A GLM: n=1 Agregó IS o ^Dosis: n=3	⊕○○○ Muy baja ^a CRÍTICA
BDCAF: Behçet’s Disease Current Activity Form; IFX: infliximab; GLM: golimumab; IS: inmunosupresor; ^: aumento. Explicaciones: a. Evidencia proveniente de estudios serie de casos. Se atribuyó por defecto un riesgo de sesgo muy alto. Referencia: Lopalco G, Emmi G, Gentileschi S, Guerriero S, Vitale A, Silvestri E, et al. Certolizumab Pegol treatment in Behçet’s disease with different organ involvement: A multicenter retrospective observational study. Modern rheumatology. 2017;27(6):1031-5.			

c) ¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables esperados?

- **Juicio:** magnitud pequeña
- **Evidencia procedente de la investigación:** En la serie de casos identificada, en la 3ª dosis de certolizumab, 1/8 pacientes sufrió una reacción cutánea generalizada inmediata tras administración, motivando la suspensión y cambio de tratamiento.

d) ¿Cuál es la calidad/certeza global en la evidencia sobre los efectos?

- **Juicio:** Muy baja
- **Evidencia procedente de la investigación:** La calidad global de la evidencia se consideró muy baja por provenir de una serie de casos sin grupo comparador.

e) El balance entre los efectos deseables e indeseables esperados, ¿favorece a la intervención o a la comparación?

- **Juicio:** No se sabe
- **Evidencia procedente de la investigación:**

La evidencia identificada muestra que el tratamiento con Certolizumab en pacientes con afectación GI refractarios:

- No parece tener un efecto importante en la mejora de los síntomas medida con el índice BDCAF, aunque la evidencia es muy escasa. Calidad MUY BAJA.
- Podría en algunos casos provocar, al menos, reacciones cutáneas que lleven a la suspensión del tratamiento. Calidad MUY BAJA.

Interferón alfa subcutáneo

Se identificó un informe de caso sobre Interferón alfa subcutáneo (3x106 UI 3 veces/semana) en una paciente de 40 años (**Monastirli 2010**)²³².

b) ¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables esperados?

- **Juicio:** No se sabe
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Mejoría en todos los síntomas del SB (incluidas las úlceras intestinales) a las 9 semanas de tratamiento, tras lo que la pauta se bajó a 2 veces/semana. A los 8 meses se suspendió el IFN-alfa tras no reaparecer los síntomas.

c) ¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables esperados?

- **Juicio:** No se sabe
- **Evidencia procedente de la investigación:** No se identificó evidencia sobre el tratamiento específicamente en pacientes con fenotipo GI del síndrome de Behçet.

d) ¿Cuál es la calidad/certeza global en la evidencia sobre los efectos?

- **Juicio:** Muy baja/No hay estudios.
- **Evidencia procedente de la investigación:** Un solo caso identificado.

e) El balance entre los efectos deseables e indeseables esperados, ¿favorece a la intervención o a la comparación?

- **Juicio:** No se sabe
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Un solo caso, no se puede saber cuál es el balance de los efectos de este fármaco en la población de estudio.

Inhibidores JAK. Tofacitinib

No se identificó evidencia que cumpliera los criterios de inclusión.

Fuera del cuerpo de evidencia revisado, se comentan dos estudios en el cuerpo del informe (Liu et al¹²⁴; Zhao N et al 2022²³⁴).

Golimumab

No fueron identificados estudios que evaluaran Golimumab en este grupo de pacientes. Solamente un estudio donde uno de los objetivos fue evaluar la efectividad de los anti-TNF en pacientes refractarios, incluyó 3 tratados con el fármaco de un total de 20 (15%) sin que informaran de los resultados por separado (Miyagawa et al 2019)²³¹.

--

f) ¿Existe incertidumbre o variabilidad importante sobre cómo los pacientes valoran los desenlaces principales?

- **Juicio:** La incertidumbre o la variabilidad probablemente no sea importante.
- **Evidencia procedente de la investigación:**
- **Información adicional:** El GE, en base a su propio criterio, ha considerado poco probable que exista variabilidad en cuanto a cómo los pacientes valoran los desenlaces principales.

El GE consideró los siguientes desenlaces críticos para la toma de decisiones:

- Evitar cirugía.
- Respuesta total: resolución de la clínica digestiva (dolor abdominal y diarreas/melenas) y cicatrización completa de las ulceraciones en la colonoscopia.
- Respuesta parcial: Disminución de la clínica digestiva y mejoría de las ulceraciones en la colonoscopia.
- DAIBD Decrease in Disease Activity Index for Intestinal Behcet's Disease), 8 semanas u otros seguimientos.
- Patient reported outcomes (PROs; mejora de la actividad, instrumentos de CVRS genéricos y específicos).
- Eventos adversos y toxicidad al fármaco.
- Tolerancia/discontinuación de la terapia.

g) ¿Cuál es la magnitud de los recursos requeridos (costes)?

- **Juicio:** Ahorro moderado/Gran ahorro
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Se estima que alrededor de un tercio de los pacientes con Behçet gastrointestinal acaban precisando cirugía debido a perforación, hemorragia masiva, obstrucción o fístulas. La probabilidad de cirugía a los 2, 5 y 10 años es del 24%, 32% y 44%, respectivamente, con una tasa acumulada de hospitalización del 79% a los 5 años y del 69.2% a los 10 años*.

* Jung YS, Hong SP, Kim TI, Kim WH, Cheon JH. Long-term clinical outcomes and factors predictive of relapse after 5-aminosalicylate or sulfasalazine therapy in patients with intestinal Behcet disease. J Clin Gastroenterol 2012;46: e38-45

Jung YS, Cheon JH, Park SJ, Hong SP, Kim TI, Kim WH. Long-term clinical outcomes of Crohn's disease and intestinal Behcet's disease. Inflamm Bowel Dis 2013; 19:99-105.

Jung YS, Cheon JH, Park SJ, Hong SP, Kim TI, Kim WH. Clinical course of intestinal Behcet's disease during the first five years. Dig Dis Sci 2013; 58:496-503.

- **Consideraciones adicionales:**

. Es previsible que el tratamiento de rescate en los casos refractarios conlleve un ahorro sustancial de los recursos al conseguir un mejor control de la actividad de la enfermedad, evitando el desarrollo de complicaciones.

h) ¿Cuál es la certeza en torno a la evidencia sobre los recursos requeridos?

- **Juicio:** Fuera del alcance de las recomendaciones

i) El coste-efectividad de la intervención, ¿favorece a la intervención o a la comparación?

- **Juicio:** Fuera del alcance de las recomendaciones

j) ¿Cuál sería el impacto en la equidad en salud?

- **Juicio:** Probablemente aumentada.
- **Evidencia procedente de la investigación:**
- **Consideraciones adicionales:**

El GE, en base a su propio criterio, considera que la intervención probablemente no tenga impacto en la equidad ya que el acceso a estos fármacos suele ser uniforme en la mayoría de los hospitales.

k) ¿Es aceptable la opción para los agentes implicados?

- **Juicio:** Probablemente sí
- **Evidencia procedente de la investigación:**
- **Consideraciones adicionales:**

Generalmente aceptada por los pacientes y los prescriptores, ya que se trata de fármacos con experiencia en su uso en otras enfermedades, con un perfil de seguridad aceptable y que generalmente se utilizan en pacientes con afectación refractaria y/o grave que precisan de un control rápido de la inflamación. Además, hay biosimilares con un coste económico asumible.

l) ¿Es factible la implementación de la opción?

- **Juicio:** Probablemente sí
- **Evidencia procedente de la investigación:**
- **Consideraciones adicionales:** Al ser necesaria la autorización de la dirección del hospital para su uso, puede haber trabas a la hora de la implementación de estas recomendaciones. Pero precisamente la disponibilidad de unas recomendaciones avaladas por diferentes sociedades científicas, es un argumento de autoridad para justificar la solicitud.

12. Bibliografía

1. Yazici H, Yazici Y. Criteria for Behçet's disease with reflections on all disease criteria. *Journal of autoimmunity*. 2014;48-49:104-7.
2. Sunderkötter CH, Zelger B, Chen KR, Requena L, Piette W, Carlson JA, et al. Nomenclature of Cutaneous Vasculitis: Dermatologic Addendum to the 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ)*. 2018;70(2):171-84.
3. Yazici H, Seyahi E, Hatemi G, Yazici Y. Behçet syndrome: a contemporary view. *Nature reviews Rheumatology*. 2018;14(2):107-19.
4. Yazici H, Ugurlu S, Seyahi E. Behçet syndrome: is it one condition? *Clinical reviews in allergy & immunology*. 2012;43(3):275-80.
5. Barry RJ, Markandey B, Malhotra R, Knott H, Joji N, Mubin M, et al. Evidence-based practice in Behçet's disease: identifying areas of unmet need for 2014. *Orphanet journal of rare diseases*. 2014;9:16.
6. Hatemi G, Silman A, Bang D, Bodaghi B, Chamberlain AM, Gul A, et al. EULAR recommendations for the management of Behçet disease. *Annals of the rheumatic diseases*. 2008;67(12):1656-62.
7. Hatemi G, Christensen R, Bang D, Bodaghi B, Celik AF, Fortune F, et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of Behçet's syndrome. *Annals of the rheumatic diseases*. 2018;77(6):808-18.
8. Leccese P, Ozguler Y, Christensen R, Esatoglu SN, Olivieri I, Yazici H, et al. A systematic literature review on the treatment of skin, mucosa and joint involvement of behçet's syndrome informing the eular recommendations for the management of behçet's syndrome. *Annals of the rheumatic diseases*. 2016;75:798-.
9. Ozguler Y, Leccese P, Christensen R, Esatoglu SN, Bang D, Bodaghi B, et al. Management of major organ involvement of Behçet's syndrome: a systematic review for update of the EULAR recommendations. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2018;57(12):2200-12.
10. Hatemi G, Ozguler Y, Direskeneli H, Mahr A, Gul A, Levi V, et al. Current Status, Goals, and Research Agenda for Outcome Measures Development in Behçet Syndrome: Report from OMERACT 2014. *The Journal of rheumatology*. 2015;42(12):2436-41.
11. Hatemi G, Meara A, Özgüler Y, Direskeneli H, Mahr A, Shea B, et al. Core Set of Domains for Outcome Measures in Behçet's Syndrome. *Arthritis care & research*. 2022;74(4):691-9.
12. Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ (Clinical research ed)*. 2004;328(7454):1490.
13. Nussenblatt RB. Uveitis in Behçet's disease. *International reviews of immunology*. 1997;14(1):67-79.
14. Classification Criteria for Behçet Disease Uveitis. *American journal of ophthalmology*. 2021;228:80-8.
15. Arbrile M, Radin M, Rossi D, Menegatti E, Baldovino S, Sciascia S, et al. Vedolizumab for the Management of Refractory Behçet's Disease: From a Case Report to New Pieces of Mosaic in a Complex Disease. *Frontiers in immunology*. 2021;12:769785.
16. Atienza-Mateo B, Martín-Varillas JL, Graña J, Espinosa G, Moriano C, Pérez-Sandoval T, et al. Apremilast in refractory orogenital ulcers and other manifestations of Behçet's disease. A national multicentre study of 51 cases in clinical practice. *Clinical and experimental rheumatology*. 2020;38 Suppl 127(5):69-75.
17. Wesner N, Drevon L, Guedon A, Fraison JB, Terrier B, Trad S, et al. Gastrointestinal Behçet's-like disease with myelodysplastic neoplasms with trisomy 8: a French case series and literature review. *Leukemia & lymphoma*. 2019;60(7):1782-8.

18. Mohammad AJ, Smith RM, Chow YW, Chaudhry AN, Jayne DR. Alemtuzumab as Remission Induction Therapy in Behçet Disease: A 20-year Experience. *The Journal of rheumatology*. 2015;42(10):1906-13.
19. Yildiz M, Haslak F, Adrovic A, Sahin S, Koker O, Barut K, et al. Pediatric Behçet's Disease. *Frontiers in Medicine*. 2021;8.
20. Koné-Paut I, Shahram F, Darce-Bello M, Cantarini L, Cimaz R, Gattorno M, et al. Consensus classification criteria for paediatric Behçet's disease from a prospective observational cohort: PEDBD. *Annals of the rheumatic diseases*. 2016;75(6):958-64.
21. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. International Study Group for Behçet's Disease. *Lancet (London, England)*. 1990;335(8697):1078-80.
22. The International Criteria for Behçet's Disease (ICBD): a collaborative study of 27 countries on the sensitivity and specificity of the new criteria. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2014;28(3):338-47.
23. Batu ED, Sönmez HE, Sözeri B, Butbul Aviel Y, Bilginer Y, Özen S. The performance of different classification criteria in paediatric Behçet's disease. *Clinical and experimental rheumatology*. 2017;35 Suppl 108(6):119-23.
24. Ekinci RMK, Esen E, Erol AH, Sızmaç S, Karagoz D, Altintas DU, et al. Evaluation of different classification criteria in children with Behçet disease: results from a single referral center. *Expert review of clinical immunology*. 2020;16(11):1093-7.
25. Chen Y, Ye Z, Chen L, Qin T, Seidler U, Tian D, et al. Association of Clinical Phenotypes in Haploinsufficiency A20 (HA20) With Disrupted Domains of A20. *Frontiers in immunology*. 2020;11:574992.
26. Hatemi G, Mahr A, Takeno M, Kim DY, Saadoun D, Direskeneli H, et al. Apremilast for oral ulcers associated with active Behçet's syndrome over 68 weeks: long-term results from a phase 3 randomised clinical trial. *Clinical and experimental rheumatology*. 2021;39 Suppl 132(5):80-7.
27. Fagni F, Bettiol A, Talarico R, Lopalco G, Silvestri E, Urban ML, et al. Long-term effectiveness and safety of secukinumab for treatment of refractory mucosal and articular Behçet's phenotype: a multicentre study. *Annals of the rheumatic diseases*. 2020;79(8):1098-104.
28. Di Scala G, Bettiol A, Cojan RD, Finocchi M, Silvestri E, Emmi G. Efficacy of the anti-IL 17 secukinumab in refractory Behçet's syndrome: A preliminary study. *Journal of autoimmunity*. 2019;97:108-13.
29. Diamantopoulos AP, Hatemi G. Lack of efficacy of tocilizumab in mucocutaneous Behçet's syndrome: report of two cases. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2013;52(10):1923-4.
30. Zhao BH, Oswald AE. Improved clinical control of a challenging case of Behçet's disease with rituximab therapy. *Clinical rheumatology*. 2014;33(1):149-50.
31. Vieira M, Buffier S, Vautier M, Le Joncour A, Jamilloux Y, Gerfaud-Valentin M, et al. Apremilast in Refractory Behçet's Syndrome: A Multicenter Observational Study. *Frontiers in immunology*. 2020;11:626792.
32. Hirahara L, Kirino Y, Soejima Y, Takeno M, Takase-Minegishi K, Yoshimi R, et al. Efficacy and safety of apremilast for 3 months in Behçet's disease: A prospective observational study. *Modern rheumatology*. 2021;31(4):856-61.
33. Lopalco G, Venerito V, Leccese P, Emmi G, Cantarini L, Lascaro N, et al. Real-world effectiveness of apremilast in multirefractory mucosal involvement of Behçet's disease. *Annals of the rheumatic diseases*. 2019;78(12):1736-7.
34. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/otezla-epar-product-information_es.pdf.
35. <https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/114981002/FT>.
36. 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. *The New England journal of medicine*. 2015;372(16):1510-8.

37. Hatemi G, Mahr A, Takeno M, Kim D, Melikoglu M, Cheng S, et al. Improvements in disease activity and quality of life for up to 64 weeks in patients with Behçet's syndrome: results from a phase III study. *Arthritis and rheumatology*. 2019;71:1648-9.
38. Torre Alonso JC, Almodóvar González R, Montilla Morales C, Sanz Sanz J, Díaz González F, Pascual Alfonso E, et al. Recomendaciones de expertos para el uso de apremilast en artritis psoriásica. *Reumatología Clínica*. 2023;19(1):34-44.
39. Kiliç H, Zeytin HE, Korkmaz C, Mat C, Gül A, Coşan F, et al. Low-dose natural human interferon-alpha lozenges in the treatment of Behçet's syndrome. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2009;48(11):1388-91.
40. Kötter I, Vonthein R, Zierhut M, Eckstein AK, Ness T, Günaydin I, et al. Differential efficacy of human recombinant interferon-alpha2a on ocular and extraocular manifestations of Behçet disease: results of an open 4-center trial. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2004;33(5):311-9.
41. Calgüneri M, Oztürk MA, Ertenli I, Kiraz S, Apraş S, Ozbalkan Z. Effects of interferon alpha treatment on the clinical course of refractory Behçet's disease: an open study. *Annals of the rheumatic diseases*. 2003;62(5):492-3.
42. Azizlerli G, Sarica R, Köse A, Ovül C, Kavala M, Kayabali M, et al. Interferon alfa-2a in the treatment of Behçet's disease. *Dermatology (Basel, Switzerland)*. 1996;192(3):239-41.
43. Georgiou S, Monastirli A, Pasmatzis E, Gartaganis S, Goerz G, Tsambaos D. Efficacy and safety of systemic recombinant interferon-alpha in Behçet's disease. *Journal of internal medicine*. 1998;243(5):367-72.
44. https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/62994/62994_ft.pdf.
45. Braun-Moscovici Y, Tavor Y, Markovits D, Toledano K, Rozin A, Nahir MA, et al. The Effects of Adalimumab in Behçet Disease Patients on Clinical Manifestations and on Pro-Inflammatory Cytokines Milieu: Long-Term Follow-Up. *The Israel Medical Association journal : IMAJ*. 2020;22(5):289-93.
46. Verboom DM, van der Houwen TB, Kappen JH, van Daele PLA, Dik WA, Schreurs MWJ, et al. Adalimumab provides long-lasting clinical improvement in refractory mucocutaneous Behçet's disease without formation of antidrug antibodies. *Clinical and experimental rheumatology*. 2019;37 Suppl 121(6):43-7.
47. Vallet H, Riviere S, Sanna A, Deroux A, Moulis G, Addimanda O, et al. Efficacy of anti-TNF alpha in severe and/or refractory Behçet's disease: Multicenter study of 124 patients. *Journal of autoimmunity*. 2015;62:67-74.
48. Perra D, Alba MA, Callejas JL, Mesquida M, Ríos-Fernández R, Adán A, et al. Adalimumab for the treatment of Behçet's disease: experience in 19 patients. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2012;51(10):1825-31.
49. https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1161164001/FT_1161164001.html
50. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/humira-epar-product-information_es.pdf.
51. https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/103256017/FT_103256017.html#9.
52. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/idacio-epar-product-information_es.pdf.
53. https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1191356002/FT_1191356002.html.
54. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/hyrimoz-epar-product-information_es.pdf.
55. https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/1181286001/P_1181286001.html.
56. Benítez-Gutiérrez L, Tutor-de Ureta P, Mellor-Pita S, Yebra-Bango M. [Refractory chronic erythema nodosum treated with adalimumab]. *Rev Clin Esp (Barc)*. 2013;213(9):466-7.
57. Callejas Rubio JL, Ríos Fernández R, Sánchez Cano D, Ortego Centeno N. [Adalimumab in the treatment of erythema nodosum]. *Medicina clinica*. 2010;135(2):90.
58. Ben Abdallah H, Fogh K, Bech R. Pyoderma gangrenosum and tumour necrosis factor alpha inhibitors: A semi-systematic review. *International wound journal*. 2019;16(2):511-21.

59. Vavricka SR, Gubler M, Gantenbein C, Spoerri M, Froehlich F, Seibold F, et al. Anti-TNF Treatment for Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease in the Swiss IBD Cohort Study. *Inflammatory bowel diseases*. 2017;23(7):1174-81.
60. Dincses E, Esatoglu SN, Ozguler Y, Uygunoglu U, Hamuryudan V, Seyahi E, et al. Biosimilar infliximab for Behçet's syndrome: a case series. *Clinical and experimental rheumatology*. 2019;37 Suppl 121(6):111-5.
61. Ryu HJ, Seo MR, Choi HJ, Baek HJ. Infliximab for refractory oral ulcers. *American journal of otolaryngology*. 2014;35(5):664-8.
62. Aikawa NE, Gonçalves C, Silva CA, Gonçalves C, Bonfá E, de Carvalho JF. Late response to anti-TNF- α therapy in refractory mucocutaneous lesions of Behçet's disease. *Rheumatology international*. 2011;31(8):1097-9.
63. Connolly M, Armstrong JS, Buckley DA. Infliximab treatment for severe orogenital ulceration in Behçet's disease. *The British journal of dermatology*. 2005;153(5):1073-5.
64. Estrach C, Mpofu S, Moots RJ. Behçet's syndrome: response to infliximab after failure of etanercept. *Rheumatology (Oxford)*. 2002;41(10):1213-4.
65. Goossens PH, Verburg RJ, Breedveld FC. Remission of Behçet's syndrome with tumour necrosis factor alpha blocking therapy. *Ann Rheum Dis*. 2001;60(6):637.
66. Haugeberg G, Velken M, Johnsen V. Successful treatment of genital ulcers with infliximab in Behçet's disease. *Annals of the rheumatic diseases*. 2004;63(6):744-5.
67. Robertson LP, Hickling P. Treatment of recalcitrant orogenital ulceration of Behçet's syndrome with infliximab. *Rheumatology (Oxford)*. 2001;40(4):473-4.
68. Andonopoulos AP, Meimaris N, Daoussis D, Bounas A, Yiannopoulos G. Intra-articular anti-tumor necrosis factor alpha antibody in recalcitrant arthritis of Behçet's disease. *Clin Exp Rheumatol*. 2003;21(4 Suppl 30):S57-8.
69. Sifuentes Giraldo WA, Guillén Astete CA, Murillo Romero C, Amil Casas I, Rodríguez García AM, Bachiller Corral FJ. Refractory pseudoseptic arthritis in Behçet's disease successfully treated with infliximab: a case report and literature review. *Modern Rheumatology*. 2012:1-7.
70. Almozni G, Ben-Chetrit E. Infliximab for the treatment of resistant oral ulcers in Behçet's disease: a case report and review of the literature. *Clinical and experimental rheumatology*. 2007;25(4 Suppl 45):S99-102.
71. Chan WP, Lee HS. Combination therapy with infliximab and methotrexate in recalcitrant mucocutaneous Behçet disease. *Cutis*. 2012;89(4):185-90.
72. Gulli S, Arrigo C, Bocchino L, Morgante L, Sangari D, Castagna I, et al. Remission of Behçet's disease with anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy: a case report. *BMC musculoskeletal disorders*. 2003;4:19.
73. Maxwell DJ. Infliximab in refractory Behçet's disease. *Journal of Pharmacy Practice and Research*. 2002;32(3):209-10.
74. Olivieri I, Latanza L, Siringo S, Peruz G, Di Iorio V. Successful treatment of severe Behçet's disease with infliximab in an Italian Olympic athlete. *The Journal of rheumatology*. 2008;35(5):930-2.
75. https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/99116001/FT_99116001.pdf.
76. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/remicade-epar-product-information_es.pdf.
77. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/inflectra-epar-product-information_es.pdf.
78. https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/113854001/FT_113854001.html.
79. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/remcima-epar-product-information_es.pdf.
80. https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/1130853006/FT_1130853006.html.
81. Grayson PC, Yazici Y, Merideth M, Sen HN, Davis M, Novakovich E, et al. Treatment of mucocutaneous manifestations in Behçet's disease with anakinra: a pilot open-label study. *Arthritis research & therapy*. 2017;19(1):69.

82. Cantarini L, Vitale A, Scalini P, Dinarello CA, Rigante D, Franceschini R, et al. Anakinra treatment in drug-resistant Behçet's disease: a case series. *Clinical rheumatology*. 2015;34(7):1293-301.
83. Caso F, Rigante D, Vitale A, Lucherini OM, Cantarini L. Efficacy of anakinra in refractory Behçet's disease sacroiliitis. *Clinical and experimental rheumatology*. 2014;32(4 Suppl 84):S171.
84. Emmi G, Silvestri E, Cameli AM, Bacherini D, Vannozzi L, Squatrito D, et al. Anakinra for resistant Behçet uveitis: why not? *Clinical and experimental rheumatology*. 2013;31(3 Suppl 77):152-3.
85. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kineret-epar-product-information_es.pdf.
86. https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/102203006/FT_102203006.html.
87. Bresnihan B, Alvaro-Gracia JM, Cobby M, Doherty M, Domljan Z, Emery P, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with recombinant human interleukin-1 receptor antagonist. *Arthritis and rheumatism*. 1998;41(12):2196-204.
88. Cohen SB, Moreland LW, Cush JJ, Greenwald MW, Block S, Shergy WJ, et al. A multicentre, double blind, randomised, placebo controlled trial of anakinra (Kineret), a recombinant interleukin 1 receptor antagonist, in patients with rheumatoid arthritis treated with background methotrexate. *Annals of the rheumatic diseases*. 2004;63(9):1062-8.
89. Vitale A, Rigante D, Caso F, Brizi MG, Galeazzi M, Costa L, et al. Inhibition of interleukin-1 by canakinumab as a successful mono-drug strategy for the treatment of refractory Behçet's disease: a case series. *Dermatology (Basel, Switzerland)*. 2014;228(3):211-4.
90. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ilaris-epar-product-information_es.pdf.
91. https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/09564001/FT_09564001.html.
92. London J, Régent A, Dion J, Jilet L, Jachiet M, Lidove O, et al. Efficacy and safety of ustekinumab in Behçet disease: Results from the prospective phase 2 STELABEC trial. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2021.
93. Mirouse A, Barete S, Desbois AC, Comarmond C, Sène D, Domont F, et al. Long-Term Outcome of Ustekinumab Therapy for Behçet's Disease. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ)*. 2019;71(10):1727-32.
94. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160715135582/anx_135582_es.pdf.
95. https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/08494003/FT_08494003.html.
96. Gossec L, Siebert S, Bergmans P, de Vlam K, Gremese E, Joven-Ibáñez B, et al. Long-term effectiveness and persistence of ustekinumab and TNF inhibitors in patients with psoriatic arthritis: final 3-year results from the PsABio real-world study. *Annals of the rheumatic diseases*. 2022;82(4):496-506.
97. . !!! INVALID CITATION !!! {}.
98. Dick AD, Tugal-Tutkun I, Foster S, Zierhut M, Melissa Liew SH, Bezlyak V, et al. Secukinumab in the treatment of noninfectious uveitis: results of three randomized, controlled clinical trials. *Ophthalmology*. 2013;120(4):777-87.
99. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cosentyx-epar-product-information_es.pdf.
100. https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/114980004/FT_114980004.html.
101. Dincses E, Yurttas B, Esatoglu SN, Melikoglu M, Hamuryudan V, Seyahi E. Secukinumab induced Behçet's syndrome: a report of two cases. *Oxford medical case reports*. 2019;2019(5):omz041.
102. Gottlieb AB, Deodhar A, McInnes IB, Baraliakos X, Reich K, Schreiber S, et al. Long-term Safety of Secukinumab Over Five Years in Patients with Moderate-to-severe Plaque Psoriasis, Psoriatic Arthritis and Ankylosing Spondylitis: Update on Integrated Pooled Clinical Trial and Post-marketing Surveillance Data. *Acta dermato-venereologica*. 2022;102:adv00698.

103. Deroux A, Chiquet C, Bouillet L. Tocilizumab in severe and refractory Behçet's disease: Four cases and literature review. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2016;45(6):733-7.
104. Caso F, Iaccarino L, Bettio S, Ometto F, Costa L, Punzi L, et al. Refractory pemphigus foliaceus and Behçet's disease successfully treated with tocilizumab. *Immunologic research*. 2013;56(2-3):390-7.
105. Cantarini L, Lopalco G, Vitale A, Coladonato L, Rigante D, Lucherini OM, et al. Paradoxical mucocutaneous flare in a case of Behçet's disease treated with tocilizumab. *Clinical rheumatology*. 2015;34(6):1141-3.
106. Emmi G, Silvestri E, Squatrito D, Emmi L, Cantarini L, Prisco D. Tocilizumab-induced exacerbation of mucosal ulcers in a patient with multi-refractory Behçet's disease. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2016;46(1):e1-2.
107. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/roactemra-epar-product-information_es.pdf.
108. https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/08492003/FT_08492003.html.
109. Kuster S, Jordan S, Elhai M, Held U, Steigmiller K, Bruni C, et al. Effectiveness and safety of tocilizumab in patients with systemic sclerosis: a propensity score matched controlled observational study of the EUSTAR cohort. *RMD open*. 2022;8(2).
110. Broca F, Souchaud-Debouverie O, Liuu E, Roblot P, Martin M. Severe Infections in Patients Treated with Tocilizumab for Systemic Diseases Other Than Rheumatoid Arthritis: A Retrospective Multicenter Observational Study. *European journal of rheumatology*. 2023;10(1):18-22.
111. Sota J, Vitale A, Lopalco G, Pereira RMR, Giordano HF, Antonelli IPB, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in adult-onset Still's disease: Real-life experience from the international AIDA registry. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2022;57:152089.
112. Sadeq A, Elnour AA, Ramadan A, Kidir IY, Don J, Al Amoodi A, et al. Randomized Clinical Trials on the Efficacy and Safety of Tocilizumab in Subjects with Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review. *Current reviews in clinical and experimental pharmacology*. 2023;18(1):64-87.
113. Liao H, Du J, Li T, Pan L. Tocilizumab for faster and safer remission of Takayasu's arteritis. *Ther Adv Chronic Dis*. 2022;13:20406223221131715.
114. Antonio AA, Santos RN, Abariga SA. Tocilizumab for giant cell arteritis. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2021;8(8):Cd013484.
115. Atienza-Mateo B, Beltrán E, Hernández-Garfella M, Valls Pascual E, Martínez-Costa L, Atanes A, et al. Tocilizumab in Behçet's disease with refractory ocular and/or neurological involvement: response according to different clinical phenotypes. *Clinical and experimental rheumatology*. 2021;39 Suppl 132(5):37-42.
116. Atienza-Mateo B, Calvo-Río V, Beltrán E, Martínez-Costa L, Valls-Pascual E, Hernández-Garfella M, et al. Anti-interleukin 6 receptor tocilizumab in refractory uveitis associated with Behçet's disease: multicentre retrospective study. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2018;57(5):856-64.
117. Eser Ozturk H, Oray M, Tugal-Tutkun I. Tocilizumab for the Treatment of Behçet Uveitis that Failed Interferon Alpha and Anti-Tumor Necrosis Factor-Alpha Therapy. *Ocular immunology and inflammation*. 2018;26(7):1005-14.
118. Addimanda O, Pipitone N, Pazzola G, Salvarani C. Tocilizumab for severe refractory neuro-Behçet: three cases IL-6 blockade in neuro-Behçet. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2015;44(4):472-5.
119. Papo M, Bielefeld P, Vallet H, Seve P, Wechsler B, Cacoub P, et al. Tocilizumab in severe and refractory non-infectious uveitis. *Clinical and experimental rheumatology*. 2014;32(4 Suppl 84):S75-9.
120. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mabthera-epar-product-information_es.pdf
121. https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/98067002/FT_98067002.html.

122. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/truxima-epar-product-information_es.pdf.
123. https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/1161167001/P_1161167001.html.
124. Liu J, Hou Y, Sun L, Li C, Li L, Zhao Y, et al. A pilot study of tofacitinib for refractory Behçet's syndrome. *Annals of the rheumatic diseases*. 2020;79(11):1517-20.
125. Thomas T, Chandan JS, Subramanian A, Gokhale K, Gkoutos G, Harper L, et al. Epidemiology, morbidity and mortality in Behçet's disease: a cohort study using The Health Improvement Network (THIN). *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(10):2785-95.
126. Bettiol A, Alibaz-Oner F, Direskeneli H, Hatemi G, Saadoun D, Seyahi E, et al. Vascular Behçet syndrome: from pathogenesis to treatment. *Nature reviews Rheumatology*. 2023;19(2):111-26.
127. Eroglu DS, Colaklar A, Ceran A, Sezer S, Torgutalp M, Kinikli G. Behçet's Syndrome Complicated with Pulmonary Artery Thrombosis: Response to Tocilizumab Treatment. *Aktuelle Rheumatologie*. 2021;46(5):485-8.
128. Zhong H, Liu T, Liu Y, Zhang X, Zhou Y, Su Y. Efficacy and safety of tocilizumab in Behçet's syndrome with refractory arterial lesions: A single-centre observational cohort study in China. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2021.
129. Akiyama M, Kaneko Y, Takeuchi T. Effectiveness of tocilizumab in Behçet's disease: A systematic literature review. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2020;50(4):797-804.
130. Emmi G, Vitale A, Silvestri E, Boddi M, Becatti M, Fiorillo C, et al. Adalimumab-Based Treatment Versus Disease-Modifying Antirheumatic Drugs for Venous Thrombosis in Behçet's Syndrome: A Retrospective Study of Seventy Patients With Vascular Involvement. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ)*. 2018;70(9):1500-7.
131. Guía ESC 2019 para el diagnóstico y tratamiento de la embolia pulmonar aguda. *Revista Española de Cardiología*. 2020;73(6):497.e1-.e58.
132. Lawton JS, Tamis-Holland JE, Bangalore S, Bates ER, Beckie TM, Bischoff JM, et al. 2021 ACC/AHA/SCAI Guideline for Coronary Artery Revascularization: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022;145(3):e4-e17.
133. Collet J-P, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, et al. Guía ESC 2020 sobre el diagnóstico y tratamiento del síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST: Grupo de Trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) para el diagnóstico y tratamiento del síndrome coronario agudo (SCA) en pacientes sin elevación persistente del segmento ST. *Revista Española de Cardiología*. 2021;74(6):544.e1-.e73.
134. Tazi Mezalek Z, Khibri H, Chadli S, El Fari S, Ammouri W, Harmouche H, et al. Vascular complications of Behçet disease. *Minerva medica*. 2021;112(6):767-78.
135. Aksoy A, Yazici A, Omma A, Cefle A, Onen F, Tasdemiir U, et al. Efficacy of TNF α inhibitors for refractory vascular Behçet's disease: A multicenter observational study of 27 patients and a review of the literature. *International journal of rheumatic diseases*. 2020;23(2):256-61.
136. Seyahi E, Hamuryudan V, Hatemi G, Melikoglu M, Celik S, Fresko I, et al. Infliximab in the treatment of hepatic vein thrombosis (Budd-Chiari syndrome) in three patients with Behçet's syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46(7):1213-4.
137. Adler S, Baumgartner I, Villiger PM. Behçet's disease: successful treatment with infliximab in 7 patients with severe vascular manifestations. A retrospective analysis. *Arthritis care & research*. 2012;64(4):607-11.
138. Endo LM, Rowe SM, Romp RL, Buckmaster MA, Atkinson TP. Pulmonary aneurysms and intracardiac thrombi due to Behçet's disease in an African-American adolescent with oculocutaneous albinism. *Clinical rheumatology*. 2007;26(9):1537-9.
139. Magro-Checa C, Salvatierra J, Rosales-Alexander JL, Orgaz-Molina J, Raya-Álvarez E. Life-threatening vasculo-Behçet following discontinuation of infliximab after three years of complete remission. *Clinical and experimental rheumatology*. 2013;31(3 Suppl 77):96-8.

140. Yoshida S, Takeuchi T, Yoshikawa A, Ozaki T, Fujiki Y, Hata K, et al. Good response to infliximab in a patient with deep vein thrombosis associated with Behçet disease. *Modern rheumatology*. 2012;22(5):791-5.
141. Baki K, Villiger PM, Jenni D, Meyer T, Beer JH. Behçet's disease with life-threatening haemoptoe and pulmonary aneurysms: complete remission after infliximab treatment. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(11):1531-2.
142. Chan E, Sangle SR, Coghlan JG, D'Cruz DD. Pulmonary artery aneurysms in Behçet's disease treated with anti-TNF α : A case series and review of the literature. *Autoimmunity reviews*. 2016;15(4):375-8.
143. Chattopadhyay A, Jain S, Naidu G, Dhir V, Chhabria B, Acharya N, et al. Clinical presentation and treatment outcomes of arterial involvement in Behçet's disease: a single-centre experience. *Rheumatology international*. 2022;42(1):115-20.
144. Desbois AC, Biard L, Addimanda O, Lambert M, Hachulla E, Launay D, et al. Efficacy of anti-TNF alpha in severe and refractory major vessel involvement of Behçet's disease: A multicenter observational study of 18 patients. *Clinical immunology (Orlando, Fla)*. 2018;197:54-9.
145. Hamuryudan V, Seyahi E, Ugurlu S, Melikoglu M, Hatemi G, Ozguler Y, et al. Pulmonary artery involvement in Behçet's syndrome: Effects of anti-Tnf treatment. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2015;45(3):369-73.
146. Hibi T, Hirohata S, Kikuchi H, Tateishi U, Sato N, Ozaki K, et al. Infliximab therapy for intestinal, neurological, and vascular involvement in Behçet disease: Efficacy, safety, and pharmacokinetics in a multicenter, prospective, open-label, single-arm phase 3 study. *Medicine*. 2016;95(24):e3863.
147. Kehribar DY, Ozgen M. Infliximab treatment in refractory vascular Behçet's disease: A single-center experience. *Vascular*. 2020;28(6):829-33.
148. Liew J, Ghetie D, Hosmer D, Sibley C. Concurrent pulmonary artery aneurysms and intracardiac thrombus in a Caucasian man with Behçet's disease: case report and literature review. *Modern Rheumatology Case Reports*. 2018;2(1):97-103.
149. Nakamura A, Miyamura T, Suematsu E. Successful Discontinuation of Infliximab in a Refractory Case of Vasculo-Behçet Disease. *Case reports in rheumatology*. 2016;2016:1467583.
150. Santos LB, Rigueira J, Vilas AP. Infliximab in the treatment of Budd-Chiari syndrome in Behçet's disease. *Reumatismo*. 2019;71(3):163-5.
151. Schreiber BE, Noor N, Juli CF, Haskard DO. Resolution of Behçet's syndrome associated pulmonary arterial aneurysms with infliximab. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2011;41(3):482-7.
152. Uyaroglu OA, Erden A, Kilic L, Peynircioğlu B, Karadag O, Kalyoncu U. Behçet's disease; A rare refractory patient with vena cava superior syndrome treated with infliximab: a case report and review of the literature. *Acta clinica Belgica*. 2019;74(5):364-9.
153. Hommes DW, van Dullemen HM, Levi M, van der Ende A, Woody J, Tytgat GN, et al. Beneficial effect of treatment with a monoclonal anti-tumor necrosis factor-alpha antibody on markers of coagulation and fibrinolysis in patients with active Crohn's disease. *Haemostasis*. 1997;27(6):269-77.
154. Danese S, Sans M, Scaldaferrri F, Sgambato A, Rutella S, Cittadini A, et al. TNF-alpha blockade down-regulates the CD40/CD40L pathway in the mucosal microcirculation: a novel anti-inflammatory mechanism of infliximab in Crohn's disease. *Journal of immunology (Baltimore, Md : 1950)*. 2006;176(4):2617-24.
155. Di Sabatino A, Santilli F, Guerci M, Simeone P, Ardizzone S, Massari A, et al. Oxidative stress and thromboxane-dependent platelet activation in inflammatory bowel disease: effects of anti-TNF- α treatment. *Thrombosis and haemostasis*. 2016;116(3):486-95.
156. Bollen L, Vande Casteele N, Peeters M, Bessonov K, Van Steen K, Rutgeerts P, et al. Short-term effect of infliximab is reflected in the clot lysis profile of patients with inflammatory bowel disease: a prospective study. *Inflammatory bowel diseases*. 2015;21(3):570-8.

157. deFonseka AM, Tuskey A, Conaway MR, Behm BW. Antitumor Necrosis Factor- α Therapy Is Associated With Reduced Risk of Thromboembolic Events in Hospitalized Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Journal of clinical gastroenterology*. 2016;50(7):578-83.
158. Szemes K, Soós A, Hegyi P, Farkas N, Erős A, Erőss B, et al. Comparable Long-Term Outcomes of Cyclosporine and Infliximab in Patients With Steroid-Refractory Acute Severe Ulcerative Colitis: A Meta-Analysis. *Frontiers in medicine*. 2019;6:338.
159. https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1181280001/FT_1181280001.html.
160. https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/13853001/FT_13853001.pdf.
161. https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1161106001/FT_1161106001.html#4-8-reacciones-adversas
162. Neven N, Vis M, Voskuyl AE, Wolbink GJ, Nurmohamed MT, Dijkmans BA, et al. Adverse events in patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab in daily clinical practice. *Annals of the rheumatic diseases*. 2005;64(4):645-6.
163. Levälampi T, Korpela M, Vuolteenaho K, Moilanen E. Infliximab treatment in patients with rheumatoid arthritis and spondyloarthropathies in clinical practice: adverse events and other reasons for discontinuation of treatment. *Scandinavian journal of rheumatology*. 2008;37(1):6-12.
164. Xie LP, Zhao L, Chu C, He L, Liang XC, Sun SN, et al. [Retrospective analysis of infliximab in the treatment of Kawasaki disease]. *Zhonghua er ke za zhi = Chinese journal of pediatrics*. 2022;60(1):14-9.
165. Mori M, Hara T, Kikuchi M, Shimizu H, Miyamoto T, Iwashima S, et al. Infliximab versus intravenous immunoglobulin for refractory Kawasaki disease: a phase 3, randomized, open-label, active-controlled, parallel-group, multicenter trial. *Scientific reports*. 2018;8(1):1994.
166. Campochiaro C, Tomelleri A, Sartorelli S, Sembenini C, Papa M, Fallanca F, et al. A Prospective Observational Study on the Efficacy and Safety of Infliximab-Biosimilar (CT-P13) in Patients With Takayasu Arteritis (TAKASIM). *Frontiers in medicine*. 2021;8:723506.
167. Tomelleri A, Campochiaro C, Sartorelli S, Baldassi F, Fallanca F, Picchio M, et al. Effectiveness and safety of infliximab dose escalation in patients with refractory Takayasu arteritis: A real-life experience from a monocentric cohort. *Modern rheumatology*. 2022;32(2):406-12.
168. Martín-Varillas JL, Atienza-Mateo B, Calvo-Rio V, Beltrán E, Sánchez-Bursón J, Adán A, et al. Long-term Follow-up and Optimization of Infliximab in Refractory Uveitis Due to Behçet Disease: National Study of 103 White Patients. *The Journal of rheumatology*. 2021;48(5):741-50.
169. Horiguchi N, Kamoi K, Horie S, Iwasaki Y, Kurozumi-Karube H, Takase H, et al. A 10-year follow-up of infliximab monotherapy for refractory uveitis in Behçet's syndrome. *Scientific reports*. 2020;10(1):22227.
170. Amar S, Peleg H, Leibowitz D, Chajek-Shaul T, Hiller N, Heyman SN. Efficacy of adalimumab therapy for life-threatening pulmonary vasculitis in Behçet's disease. *Rheumatology international*. 2014;34(6):857-60.
171. Calzada-Hernández J, Barcelona EdL. Enfermedad de Behçet. *Protoc diagn ter pediatr*. 2020;2:201-12.
172. Lee SW, Lee SY, Kim KN, Jung JK, Chung WT. Adalimumab treatment for life threatening pulmonary artery aneurysm in Behçet disease: a case report. *Clinical rheumatology*. 2010;29(1):91-3.
173. Yoshida S, Kimura Y. Successful treatment of adalimumab for older Behçet's disease complicated with pulmonary artery thrombosis: A case report. *International journal of rheumatic diseases*. 2020;23(6):837-9.
174. Yin J, Li Y, Chen Y, Wang C, Song X. Adalimumab for induction of remission in patients with Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *European journal of medical research*. 2022;27(1):190.

175. Bessissow T, Nguyen GC, Tarabain O, Peyrin-Biroulet L, Foucault N, McHugh K, et al. Impact of adalimumab on disease burden in moderate-to-severe ulcerative colitis patients: The one-year, real-world UCanADA study. *World journal of gastroenterology*. 2022;28(34):5058-75.
176. Nakai S, Takeuchi M, Usui Y, Namba K, Suzuki K, Harada Y, et al. Efficacy and Safety of Adalimumab for Exacerbation or Relapse of Ocular Inflammation in Patients with Vogt-Koyanagi-Harada Disease: A Multicenter Study. *Ocular immunology and inflammation*. 2022:1-9.
177. Lu X, Hu R, Peng L, Liu M, Sun Z. Efficacy and Safety of Adalimumab Biosimilars: Current Critical Clinical Data in Rheumatoid Arthritis. *Frontiers in immunology*. 2021;12:638444.
178. Jaffe GJ, Dick AD, Brézín AP, Nguyen QD, Thorne JE, Kestelyn P, et al. Adalimumab in Patients with Active Noninfectious Uveitis. *The New England journal of medicine*. 2016;375(10):932-43.
179. Nguyen QD, Merrill PT, Jaffe GJ, Dick AD, Kurup SK, Sheppard J, et al. Adalimumab for prevention of uveitic flare in patients with inactive non-infectious uveitis controlled by corticosteroids (VISUAL II): a multicentre, double-masked, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet (London, England)*. 2016;388(10050):1183-92.
180. Atienza-Mateo B, Martín-Varillas JL, Calvo-Río V, Demetrio-Pablo R, Beltrán E, Sánchez-Bursón J, et al. Comparative Study of Infliximab Versus Adalimumab in Refractory Uveitis due to Behçet's Disease: National Multicenter Study of 177 Cases. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ)*. 2019;71(12):2081-9.
181. Martín-Varillas JL, Calvo-Río V, Beltrán E, Sánchez-Bursón J, Mesquida M, Adán A, et al. Successful Optimization of Adalimumab Therapy in Refractory Uveitis Due to Behçet's Disease. *Ophthalmology*. 2018;125(9):1444-51.
182. Calvo-Río V, Blanco R, Beltrán E, Sánchez-Bursón J, Mesquida M, Adán A, et al. Anti-TNF- α therapy in patients with refractory uveitis due to Behçet's disease: a 1-year follow-up study of 124 patients. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2014;53(12):2223-31.
183. Ding Y, Li C, Liu J, Yu X, Wang Y, Shi J, et al. Tocilizumab in the treatment of severe and/or refractory vasculo-Behçet's disease: a single-centre experience in China. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2018;57(11):2057-9.
184. Ruiz-Limón P, Ortega R, Arias de la Rosa I, Abalos-Aguilera MDC, Perez-Sanchez C, Jimenez-Gomez Y, et al. Tocilizumab improves the proatherothrombotic profile of rheumatoid arthritis patients modulating endothelial dysfunction, NETosis, and inflammation. *Translational research : the journal of laboratory and clinical medicine*. 2017;183:87-103.
185. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *European heart journal*. 2020;41(4):543-603.
186. Borjas-Howard JF, Leeuw K, Rutgers A, Meijer K, Tichelaar V. Risk of Recurrent Venous Thromboembolism in Autoimmune Diseases: A Systematic Review of the Literature. *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 2019;45(2):141-9.
187. Kearon C, Ageno W, Cannegieter SC, Cosmi B, Geersing GJ, Kyrle PA. Categorization of patients as having provoked or unprovoked venous thromboembolism: guidance from the SSC of ISTH. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2016;14(7):1480-3.
188. Wang Z, Wang X, Liu W, Wang Y, Liu J, Zhang L, et al. Baricitinib for the treatment of refractory vascular Behçet's disease. *Clinical immunology (Orlando, Fla)*. 2023;250:109298.
189. Saip S, Akman-Demir G, Siva A. Neuro-Behçet syndrome. *Handbook of clinical neurology*. 2014;121:1703-23.
190. Atasoy HT, Tunc TO, Unal AE, Emre U, Koca R, Esturk E, et al. Peripheral nervous system involvement in patients with Behçet disease. *Neurologist*. 2007;13(4):225-30.
191. Patel P, Steinschneider M, Boneparth A, Lantos G. Neuro-Behçet disease presenting with acute psychosis in an adolescent. *Journal of child neurology*. 2014;29(9):Np86-91.
192. Kutlu G, Semercioglu S, Ucler S, Erdal A, Inan LE. Epileptic seizures in Neuro-Behçet disease: why some patients develop seizure and others not? *Seizure*. 2015;26:32-5.

193. Rizzo G, Licchetta L, Scaglione C, Buttiglione M, Capellari S, Martinelli P, et al. Behçet disease presenting with movement disorders and antibasal ganglia antibodies. *Autoimmunity reviews*. 2016;15(3):287-8.
194. Kanoto M, Hosoya T, Toyoguchi Y, Oda A. Brain stem and cerebellar atrophy in chronic progressive neuro-Behçet's disease. *European journal of radiology*. 2013;82(1):146-50.
195. Albakaye M, Zahlan S, Louhab N, Adali N, Kissani N. [Acute transverse myelitis revealing neurobehçet disease]. *Revue neurologique*. 2014;170 2:144-6.
196. Desbois AC, Addimanda O, Bertrand A, Deroux A, Pérard L, Depaz R, et al. Efficacy of Anti-TNF α in Severe and Refractory Neuro-Behçet Disease: An Observational Study. *Medicine*. 2016;95(23):e3550.
197. Zeydan B, Uygunoglu U, Saip S, Demirci ON, Seyahi E, Ugurlu S, et al. Infliximab is a plausible alternative for neurologic complications of Behçet disease. *Neurology(R) neuroimmunology & neuroinflammation*. 2016;3(5):e258.
198. Yalcin Kehribar D, Gunaydin S, Ozgen M. Infliximab therapy in parenchymal neuro-Behçet's disease: A single-center experience. *International journal of rheumatic diseases*. 2021;24(10):1302-7.
199. https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/103256017/FT_103256017.html#4-8-reacciones-adversas
200. Herrero-Morant A, Martín-Varillas JL, Castañeda S, Maíz O, Sánchez J, Ortego N, et al. Biologic therapy in refractory neurobehçet's disease: a multicentre study of 41 patients and literature review. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2022;61(11):4427-36.
201. Pipitone N, Olivieri I, Padula A, D'Angelo S, Nigro A, Zuccoli G, et al. Infliximab for the treatment of Neuro-Behçet's disease: a case series and review of the literature. *Arthritis and rheumatism*. 2008;59(2):285-90.
202. Abalos-Medina GM, Sánchez-Cano D, Ruiz-Villaverde G, Ruiz-Villaverde R, Quirosa Flores S, Raya Alvarez E. Successful use of infliximab in a patient with neuro-Behçet's disease. *International journal of rheumatic diseases*. 2009;12(3):264-6.
203. Coulter I, Huda S, Baborie A, Jacob A. Longitudinally extensive transverse myelitis as the sole presentation of neuro-Behçet's disease responding to infliximab. *The journal of spinal cord medicine*. 2012;35(2):122-4.
204. Ribí C, Sztajzel R, Delavelle J, Chizzolini C. Efficacy of TNF {alpha} blockade in cyclophosphamide resistant neuro-Behçet disease. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2005;76(12):1733-5.
205. Borhani Haghighi A, Safari A, Nazarinia MA, Habibbaghi Z, Shenavandeh S. Infliximab for patients with neuro-Behçet's disease: case series and literature review. *Clinical rheumatology*. 2011;30(7):1007-12.
206. Zhang M, Liu J, Liu T, Han W, Bai X, Ruan G, et al. The efficacy and safety of anti-tumor necrosis factor agents in the treatment of intestinal Behçet's disease, a systematic review and meta-analysis. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2021.
207. Hu Y, Huang Z, Yang S, Chen X, Su W, Liang D. Effectiveness and Safety of Anti-Tumor Necrosis Factor-Alpha Agents Treatment in Behçets' Disease-Associated Uveitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in pharmacology*. 2020;11:941.
208. Lopalco G, Emmi G, Gentileschi S, Guerriero S, Vitale A, Silvestri E, et al. Certolizumab Pegol treatment in Behçet's disease with different organ involvement: A multicenter retrospective observational study. *Modern rheumatology*. 2017;27(6):1031-5.
209. cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/109544001/FT_109544001.html.
210. Alty JE, Monaghan TM, Bamford JM. A patient with neuro-Behçet's disease is successfully treated with etanercept: further evidence for the value of TNFalpha blockade. *Clinical neurology and neurosurgery*. 2007;109(3):279-81.
211. Kidd DP. Rituximab is effective in severe treatment-resistant neurological Behçet's syndrome. *Journal of neurology*. 2015;262(12):2676-7.

212. Messina MJ, Rodegher M, Scotti R, Martinelli V. Treatment of myelitis in Behçet's disease with rituximab. *Case Reports*. 2014;2014:bcr2014204366.
213. Zhao C, Li C, Duan FJ, Yan Q, Zhang Z, Du Y, et al. Case Report: Repeated Low-Dose Rituximab Treatment Is Effective in Relapsing Neuro Behçet's Disease. *Frontiers in neurology*. 2021;12:595984.
214. Jade J, Chung K, Arendse M, Hussain Z, White D. Neuro-Behçet's disease presenting with tumour-like lesions and responding to rituximab. *Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia*. 2016;32:139-41.
215. Salvarani C, Brown RD, Jr., Muratore F, Christianson TJH, Galli E, Pipitone N, et al. Rituximab therapy for primary central nervous system vasculitis: A 6 patient experience and review of the literature. *Autoimmunity reviews*. 2019;18(4):399-405.
216. Kraemer M, Berlit P. Primary central nervous system vasculitis - An update on diagnosis, differential diagnosis and treatment. *Journal of the neurological sciences*. 2021;424:117422.
217. Urbaniak P, Hasler P, Kretzschmar S. Refractory neuro-Behçet treated by tocilizumab: a case report. *Clinical and experimental rheumatology*. 2012;30(3 Suppl 72):S73-5.
218. Liu J, Yan D, Wang Z, Yang Y, Zhang S, Wu D, et al. Tocilizumab in the treatment of severe and refractory parenchymal neuro-Behçet's syndrome: case series and literature review. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease*. 2020;12.
219. Karabulut Y. Use of non-TNF biologics for the treatment of neuro-Behçet's disease: Literature review and 2 refractory cases of monoclonal anti-TNFs treated with tocilizumab. *European journal of rheumatology*. 2021.
220. Skef W, Hamilton MJ, Arayssi T. Gastrointestinal Behçet's disease: a review. *World journal of gastroenterology*. 2015;21(13):3801-12.
221. Choi IJ, Kim JS, Cha SD, Jung HC, Park JG, Song IS, et al. Long-term clinical course and prognostic factors in intestinal Behçet's disease. *Diseases of the colon and rectum*. 2000;43(5):692-700.
222. Chung MJ, Cheon JH, Kim SU, Park JJ, Kim TI, Kim NK, et al. Response rates to medical treatments and long-term clinical outcomes of nonsurgical patients with intestinal Behçet disease. *Journal of clinical gastroenterology*. 2010;44(6):e116-22.
223. Jung YS, Cheon JH, Hong SP, Kim TI, Kim WH. Clinical outcomes and prognostic factors for thiopurine maintenance therapy in patients with intestinal Behçet's disease. *Inflammatory bowel diseases*. 2012;18(4):750-7.
224. Jung YS, Hong SP, Kim TI, Kim WH, Cheon JH. Long-term clinical outcomes and factors predictive of relapse after 5-aminosalicylate or sulfasalazine therapy in patients with intestinal Behçet disease. *Journal of clinical gastroenterology*. 2012;46(5):e38-45.
225. Jung YS, Cheon JH, Park SJ, Hong SP, Kim TI, Kim WH. Long-term clinical outcomes of Crohn's disease and intestinal Behçet's disease. *Inflammatory bowel diseases*. 2013;19(1):99-105.
226. Jung YS, Cheon JH, Park SJ, Hong SP, Kim TI, Kim WH. Clinical course of intestinal Behçet's disease during the first five years. *Dig Dis Sci*. 2013;58(2):496-503.
227. Watanabe K, Tanida S, Inoue N, Kunisaki R, Kobayashi K, Nagahori M, et al. Evidence-based diagnosis and clinical practice guidelines for intestinal Behçet's disease 2020 edited by Intractable Diseases, the Health and Labour Sciences Research Grants. *Journal of gastroenterology*. 2020;55(7):679-700.
228. Bao HF, Hou CC, Ye B, Zou J, Luo D, Cai JF, et al. Predictors of Infliximab Refractory Intestinal Behçet's Syndrome: A Retrospective Cohort Study from the Shanghai Behçet's Syndrome Database. *Modern rheumatology*. 2021.
229. Ideguchi H, Suda A, Takeno M, Miyagi R, Ueda A, Ohno S, et al. Gastrointestinal manifestations of Behçet's disease in Japan: a study of 43 patients. *Rheumatology international*. 2014;34(6):851-6.
230. Mizoshita T, Tanida S, Joh T. Adalimumab treatment in intestinal Behçet's disease: Relationship with ectopic mucin 5AC glycoprotein expression and endoscopic improvement.

Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver. 2015;47(11):991-2.

231. Miyagawa I, Nakano K, Iwata S, Nakayamada S, Saito K, Hanami K, et al. Comparative study of corticosteroid monotherapy, and TNF inhibitors with or without corticosteroid in patients with refractory entero-Behçet's disease. *Arthritis research & therapy*. 2019;21(1):151.

232. Monastirli A, Chroni E, Georgiou S, Ellul J, Pasmazi E, Papatheanasopoulos P, et al. Interferon- α treatment for acute myelitis and intestinal involvement in severe Behçet's disease. *QJM : monthly journal of the Association of Physicians*. 2010;103(10):787-90.

233. Zou J, Cai JF, Ye JF, Guan JL. Tofacitinib as an alternative therapy for refractory intestinal Behçet's syndrome. *Therapeutic advances in musculoskeletal disease*. 2022;14:1759720x221124014.

234. Zhao N, Tang Y, Wang S, Cui L, Sun X, Wang Z, et al. Case report: Refractory intestinal Behçet's syndrome successfully treated with tofacitinib: A report of four cases. *Frontiers in immunology*. 2022;13:981502.

235. Behçet H. Über rezidivierende, aphtose, durch ein virus verursachte geschwre am mund, am auge und an den genitalien. *Dermatol Wochenschr*. 1937;105:1152-7.

236. Seyahi E. Phenotypes in Behçet's syndrome. *Internal and emergency medicine*. 2019;14(5):677-89.

237. Bettiol A, Hatemi G, Vannozzi L, Barilaro A, Prisco D, Emmi G. Treating the Different Phenotypes of Behçet's Syndrome. *Frontiers in immunology*. 2019;10:2830.

238. Toledo-Samaniego N, Oblitas CM, Peñaloza-Martínez E, Del-Toro-Cervera J, Alvarez-Sala-Walther LA, Demelo-Rodríguez P, et al. Arterial and venous involvement in Behçet's syndrome: a narrative review. *J Thromb Thrombolysis*. 2022;54(1):162-71.

239. Mastrolia MV, Marinello D, Di Cianni F, Talarico R, Simonini G. Assessing quality of life in Behçet's disease: a systematic review. *Clinical and experimental rheumatology*. 2022;40(8):1560-6.

240. Maxwell DJ. Infliximab in refractory Behçet's disease. *J Pharm Pract Res*. 2002;32(3):209-10.