

**LA ENFERMEDAD DE BEHÇET.
TRATAMIENTOS PRESENTE Y FUTURO**

Xenaro Graña

7 de Julio de 2007

Servicio de Reumatología del Complejo Hospitalario Universitario Juan Canalejo de A
Coruña

El tratamiento de la Enfermedad de Behçet está condicionado por el tipo y la severidad de los síntomas. Las decisiones terapéuticas pueden apoyarse en el Índice de Actividad de la EB actualizado en 2006 y que puede obtenerse en la página de la Sociedad Internacional (ISBD, www.behcet.ws). En la tabla 1 se muestran las principales recomendaciones.

En general los pacientes mayores o las mujeres tienen menos morbimortalidad mientras que los pacientes jóvenes y varones suelen sufrir una enfermedad más agresiva por lo que pueden necesitar un tratamiento más enérgico.

Hay diversos esquemas terapéuticos antiinflamatorios o inmunosupresores efectivos en la EB pero ninguno consigue curar la enfermedad. Además, su uso prolongado especialmente si se utilizan en pacientes jóvenes conlleva importantes efectos secundarios. Los médicos que tratan pacientes con EB no deben de olvidar que la enfermedad es intermitente y que los síntomas pueden variar tanto en su patrón de recurrencia como en su tiempo de curación y por lo tanto, el tratamiento debe de ser estrictamente individualizado. Por otro lado, aunque se producen remisiones espontáneas y muchos pacientes quedan libres de enfermedad, una proporción importante sufre una enfermedad progresiva que resulta en lesiones orgánicas permanentes. No existen criterios pronósticos ni de clasificación de estos pacientes con EB grave aunque los varones jóvenes tienen más riesgo de ver disminuida su visión o sufrir lesiones vasculares o neurológicas que las mujeres.

Algunos estudios controlados con Colchicina, Talidomida, Dapsona, Azatioprina, Interferón-alfa y Etanercept han mostrado eficacia sobre lesiones mucocutáneas, sin embargo hay pocos datos sobre el tratamiento de manifestaciones graves como la enfermedad ocular severa o las manifestaciones neurológicas. En estos casos se suele utilizar una combinación de dosis altas de corticoides e inmunosupresores como metotrexate, ciclosporina A (más de 10 mg/kg), azatioprina (más de 3 mg/kg), clorambucil o ciclofosfamida. Un ensayo clínico de 2 años con azatioprina controlado y aleatorizado realizado en varones demostró que ésta prevenía la enfermedad ocular en aquellos pacientes que no la habían sufrido y que disminuía la necesidad de corticoides, mantenía la agudeza visual y disminuía los episodios de hipopion en los pacientes con enfermedad ocular ya establecida. Los resultados de la continuación de este estudio a 8 años mostraron que el tratamiento precoz con este fármaco también era eficaz a largo plazo en la enfermedad ocular. Estos resultados implican que la terapia inmunosupresora mantenida puede controlar, y quizá cambiar, el curso de la EB.

Recientemente se han revisado los ensayos clínicos con criterios de medicina basada en pruebas y las nuevas propuestas terapéuticas como la inducción de tolerancia y las terapias biológicas (Interferon-alfa-2a e Inhibidores del TNF). Estos últimos, aunque no disponen de ensayos clínicos y son necesarias más experiencias, son ya una realidad como quedó reflejado en muchas de las comunicaciones de la última Conferencia Internacional celebrada en Lisboa en junio de 2006 y en una reciente revisión que recoge la mayoría de los pacientes tratados tanto en series como en casos aislados. En ésta se incluye una tabla de recomendaciones para el uso de aTNF en la EB (tabla 2).

Los criterios para seleccionar a un paciente para este tratamiento serían:

- Diagnóstico definitivo de EB
- Presencia de actividad, incluyendo signos objetivos de inflamación
- Fracaso previo con los tratamientos que hayan demostrado eficacia en la EB, combinados o no con dosis bajas de corticoides (dosis equivalente de 7.5 mg/día de prednisolona)
- Presencia de contraindicaciones o intolerancia a estos regímenes convencionales
- Ausencia de contraindicaciones para el tratamiento con aTNF

Los pacientes que cumplen los tres primeros criterios se pueden considerar dentro del subgrupo de EB severa y probablemente se beneficiarán del tratamiento biológico. Aunque no hay criterios que definan este subgrupo, aquellos pacientes con 2 ó más episodios de uveítis posterior o panuveítis por año, pacientes con pérdida de agudeza visual debido a edema macular quístico, o pacientes con enfermedad parenquimatosa del sistema nervioso central pertenecen sin duda a esta categoría. También se pueden beneficiar del tratamiento aTNF pacientes seleccionados con inflamación intestinal, artritis crónica y/o manifestaciones mucocutáneas que condicionen de forma significativa la calidad de vida del paciente. Aunque los pacientes con afectación de grandes vasos también pueden incluirse en el subgrupo de EB severa, no hay datos suficientes que permitan recomendar estos tratamientos. El aTNF más estudiado es el infliximab. Esto, añadido a que el etanercept tiene peores resultados en la enfermedad de Crohn y en la enfermedad ocular inflamatoria asociada a enfermedades reumáticas sistémicas como las espondiloartropatías o la artritis idiopática juvenil, hace que el infliximab sea el aTNF recomendado. Este fármaco fue recientemente aprobado en Japón para el tratamiento de “EB complicada con uveorretinitis refractaria que no responda a las terapias convencionales” (Osaka, Japón, 26 de enero de 2007, JNC Newswire). Comienzan a publicarse resultados favorables con adalimumab.

Tabla 1.- Tratamiento de la Enfermedad de Behçet

Medicamento	Dosis media	Indicación principal (grado de evidencia)
Manifestaciones mucocutáneas		
Corticoides intralesionales o en aerosol		
Anestésicos locales	1-2 mg/día	Eritema nodoso, artritis, aftosis en mujeres (A)
Tacrolimus tópico		
Colchicina	50-100 mg/día	Lesiones mucocutáneas
Dapsona		(A)
Combinaciones de estos agentes		
Artritis		
AINE		
Colchicina	1-2- mg/día	
Manifestaciones mucocutáneas/articulares severas		
Talidomida	100 mg/día	Lesiones mucocutáneas
Metotrexate	7.5–20 mg/sem	(A)
Prednisona	5-60 mg/día	(B)
Interferon alfa	3-9 MU/sem	
Ciclosporina	3-5 mg/kg/día	
Manifestaciones sistémicas (ocular, vascular, neurológica, etc)		
Prednisona	1 mg/kg/día	Todas (B)
Azatioprina	2.5 mg/kg/día	Ocular (A)
Clorambucil	0.1 mg/kg/día	Ocular, neurológica (B)
Ciclofosfamida	1 gr IV/mes	Ocular (B), vascular
Ciclosporina	3-5-10mg/kg/día	Ocular (B)
Metotrexate	10 mg/sem	Neurologica (B)
Inhibidores TNF		
- Infliximab	3 mg/kg	
- Etanercept	50 mg/sem	
- Adalimumab	40 mg/2 sem	

Tabla 2.- Recomendaciones para la prescripción de agentes aTNF en la EB* (Rheumatology 2007;46:736–741)

Manifestación	Nueva (no previa)	Casos recidivantes/refractarios
Inflamación intraocular del segmento posterior	En afectación unilateral con agudeza visual <0.2 se puede considerar infliximab (a). En la afectación bilateral el infliximab (a) puede ser usado como tratamiento de primera línea	En pacientes con 2 ó mas episodios/año a pesar de o intolerantes a dosis adecuadas (b) de AZA y/o Cs, o IFN-alfa-2a combinado con prednisolona (<7.5 mg/día), se puede usar infliximab (c)
Inflamación intraocular del segmento anterior	No recomendado	No recomendado
Afectación parenquimatosa del SNC	No recomendado	En pacientes refractarios a tratamiento con pulsos de ciclofosfamida y prednisolona (1 mg/kg/día) o en aquellos que recidiven mientras están a tratamiento de mantenimiento con AZA (b) y prednisolona (< 7.5 mg/kg/día), se puede intentar infliximab (c)
Inflamación intestinal	No recomendado	En pacientes en los que hayan fracasado 2 inmunosupresores (b) y requieran prednisolona (> 7.5 mg/día) se puede usar infliximab (c)
Afectación vasos grandes	Datos insuficientes	Datos insuficientes
Manifestaciones mucocutáneas	No recomendado	En pacientes con pobre calidad de vida a pesar de o intolerantes a dosis adecuadas (b) de AZA, colchicina o talidomida y que requieran prednisolona (>7.5 mg/día) se puede usar infliximab
Artritis	No recomendado	En pacientes que hayan fracasado con 2 inmunosupresores (b) incluido el MTX y requieran prednisolona (>7.5 mg/día), se puede usar etanercept (d) o infliximab (c)

- Una única infusión IV de 5 mg/kg.
- AZA (azatioprina): 2.5 mg/kg/día; Cs (ciclosporina): 3-5 mg/kg/día; MTX (metotrexato): 20 mg/sem; colchicina: 1.5 mg/día; talidomida: 300 mg/día; interferón-alfa-2a: 3.000.000 UI SC tres veces por semana
- Infusiones iv de 5 mg/kg en la semana 0, 2, 4 y posteriormente cada 6-8 semanas durante más de 2 años
- 25 mg SC dos veces por semana durante más de 2 años