

## Revisión sobre la efectividad y seguridad de los tratamientos biológicos frente a los esteroides en la prevención de complicaciones neurológicas en la enfermedad de Behçet

Review on the effectiveness and safety of biologic treatments versus steroids in the prevention of neurological complications in Behçet's disease

Oscar Iván Cujíño-Ibarra <sup>1</sup>   
Tatiana A. López-Areiza <sup>3</sup> 

Carlos Hernán Calderón-Franco <sup>2</sup>   
Jonathan Alexander Guezguan-Pérez <sup>4</sup> 

1. MD. Residente de Medicina Interna. Subred integrada de servicios de salud centro oriente E.S.E., Bogotá Colombia. <https://orcid.org/0000-0003-2317-1403>
2. MD. Residente de Medicina Interna, Hospital Santa Clara. Colombia. <https://orcid.org/0000-0002-9823-8409>
3. MD. Subred integrada de servicios de salud centro oriente E.S.E., <https://orcid.org/0000-0002-9855-8883>
4. MD. Residente de Medicina Interna. Subred integrada de servicios de salud centro oriente E.S.E., Bogotá Colombia. <https://orcid.org/0000-0002-6301-4923>

### Información del artículo

Aceptado: 01 de junio de 2023.

**Cómo citar:** Cujíño-Ibarra OI, Calderón-Franco CH, López-Areiza TA, Guezguan-Pérez JA. Revisión sobre la efectividad y seguridad de los tratamientos biológicos frente a los esteroides en la prevención de complicaciones neurológicas en la enfermedad de Behçet. Rev. Navar. Medica. 2023; 9(1): 3-8. <https://doi.org/10.61182/rnavmed.v9n1a1>

### Resumen

El síndrome de Behçet, o enfermedad de Behçet, se distingue por la aparición recurrente de aftas bucales y diversas manifestaciones sistémicas, como aftas en el área genital, problemas oculares, lesiones en la piel, síntomas neurológicos, enfermedades vasculares y artritis. Aunque su causa es desconocida, se ha vinculado a ciertos genotipos y factores ambientales del paciente. Se llevó a cabo una revisión sistemática de la literatura en las bases de datos MEDLINE, EMBASE, SCOPUS y la Biblioteca Cochrane, sin restricciones de tiempo ni idioma. La búsqueda arrojó 617 referencias. Tras la eliminación de duplicados y otros criterios, se revisaron 37 en texto completo. 3 cumplieron con los criterios de inclusión. El empleo de 1 g de metilprednisolona en casos agudos de NBD ha mostrado que dos tercios de los pacientes con lesiones en el tronco encefálico o cerebrales presentan una buena recuperación tras el tratamiento con este corticoide. Dada la elevada incidencia de afectación en órganos vitales, es fundamental realizar un seguimiento extenso y constante del tratamiento adecuado para la enfermedad de Behçet. La limitada evidencia disponible para guiar decisiones sobre el uso de corticoides y terapias biológicas, que disminuyen la progresión y las recaídas de la enfermedad, resalta la importancia de realizar ensayos controlados aleatorizados que ofrezcan pruebas más contundentes sobre su seguridad y esquemas de tratamiento.

### Abstract

Behçet's syndrome, or Behçet's disease, is distinguished by the recurrent occurrence of oral thrush and various systemic manifestations, such as thrush in the genital area, eye problems, skin lesions, neurological symptoms, vascular disease and arthritis. Although its cause is unknown, it has been linked to certain genotypes and environmental factors of the patient. A systematic review of the literature was carried out in the MEDLINE, EMBASE, SCOPUS and Cochrane Library databases, without time or language restrictions. The search yielded 617 references. After elimination of duplicates and other criteria, 37 were reviewed in full-text. Three met the inclusion criteria. The use of 1 g of methylprednisolone in acute cases of NBD has shown that two thirds of patients with brainstem or brain lesions have a good recovery after treatment with this corticosteroid. Given the high incidence of vital organ involvement, extensive and consistent monitoring of appropriate treatment for Behçet's disease is essential. The limited evidence available to guide decisions on the use of corticosteroids and biologic therapies, which decrease disease progression and relapses, highlights the importance of conducting randomized controlled trials that provide stronger evidence on their safety and treatment regimens.

### Autor para correspondencia:

Carlos Hernán Calderón-Franco

Correo: [cacalderon190@gmail.com](mailto:cacalderon190@gmail.com)

Este es un artículo de acceso abierto bajo la licencia Creative Commons Reconocimiento-NoComercial 4.0 Internacional (CC BY-NC 4.0).



### Palabras clave

Síndrome de Behçet, Terapia biológica, Metilprednisolona, esteroides, efectividad del tratamiento.

### Keywords

Behçet's syndrome, Biological therapy, Methylprednisolone, steroids, effectiveness of treatment.

## **Introducción**

El síndrome de Behçet, también conocido como enfermedad de Behçet, es una patología multisistémica compleja que se caracteriza principalmente por la aparición recurrente de aftas orales, acompañada de otras manifestaciones sistémicas como úlceras genitales, afecciones oculares, lesiones cutáneas, alteraciones neurológicas, enfermedades vasculares y artritis (1). A pesar de los avances en la investigación, su etiología sigue siendo desconocida, aunque se ha observado una asociación con ciertos genotipos y factores ambientales, lo que sugiere una interacción entre predisposición genética y desencadenantes externos.

El compromiso del sistema nervioso central (SNC) en esta enfermedad se manifiesta predominantemente en forma de vasculitis, aunque el cuadro clínico resulta de una combinación heterogénea de signos y síntomas neurológicos. Entre las manifestaciones más comunes se encuentran el síndrome del tronco encefálico, trastornos del movimiento, síndrome meningoencefálico, síndrome mielopático e hipertensión intracraneal (3). Estas complicaciones neurológicas incrementan significativamente la morbilidad en los pacientes afectados, lo que subraya la necesidad de un manejo terapéutico oportuno y efectivo.

El abordaje terapéutico del síndrome de Behçet es variado y depende de la gravedad de las manifestaciones. Las estrategias de tratamiento en los episodios agudos o recaídas suelen incluir metilprednisolona intravenosa, inmunosupresores como la azatioprina, metotrexato, ciclofosfamida y micofenolato de mofetilo, así como terapias biológicas dirigidas contra el factor de necrosis tumoral alfa (anti-TNF alfa) y tocilizumab (4). En este contexto, el presente trabajo tiene como objetivo evaluar la seguridad y efectividad de la terapia biológica en comparación con los esteroides para la prevención de las manifestaciones neurológicas en pacientes con síndrome de Behçet, proporcionando evidencia valiosa para optimizar su manejo clínico.

## **Materiales y métodos**

### ***Diseño y directrices del estudio***

Se llevó a cabo una revisión de la literatura. Todos los estudios controlados aleatorios y no aleatorios publicados, no publicados y en curso que registraron el uso de terapia biológica y corticoides. Los estudios debían haber definido presentación de las manifestaciones neurológicas Behçet aguda.

### ***Búsqueda de base de datos***

Se buscaron estudios en las bases de datos de MEDLINE, EMBASE, SCOPUS y la Biblioteca Cochrane, donde no hubo límite de tiempo y lenguaje. Se empleó la combinación de palabras de texto libre y subtítulos MESH, con los siguientes términos (*Behcet Syndrome OR Behçet Disease OR Adamantiades-Behcet Disease OR Behcet Triple Symptom Complex OR Old Silk Route Disease*) AND (*neurological manifestations OR Manifestation, Neurologic OR Neurological Manifestations OR Deficit, Neurologic OR Neurologic Symptom OR Neurologic Sign*) AND (*azathioprine OR Azathioprine Sodium OR methotrexate OR Methotrexate Sodium OR cyclophosphamide OR Sendoxan OR mycophenolate mofetilo OR Mofetil, Mycophenolate OR anti-TNF OR tocilizumab OR atlizumab OR monoclonal antibody, MRA OR golimumab*).

## Selección de estudios: criterios de inclusión y exclusión

Después de eliminar las publicaciones duplicadas, la selección de los estudios se realizó en dos etapas: primero, se evaluaron los títulos y resúmenes, y posteriormente, se revisaron los manuscritos completos. Además, se llevaron a cabo búsquedas manuales en las listas de referencias de los estudios seleccionados para identificar investigaciones adicionales que cumplieran con los criterios de elegibilidad.

Se recuperaron 617 referencias, de las cuales, tras la eliminación de duplicados, se examinaron 617 estudios. De estos, 37 fueron revisados en su totalidad (Figura 1). Finalmente, 3 estudios cumplieron con los criterios de inclusión, mientras que 34 fueron excluidos debido a que involucraban una población diferente, administraban una intervención o comparación distinta, o utilizaban un diseño metodológico irrelevante (Figura 1). Se encontraron un ensayo clínico, un consenso y una revisión sistemática de la literatura. Debido a la ausencia de ensayos controlados o comparativos específicos para el tratamiento de la enfermedad Neuro-Behçet (NBD), la mayoría de los enfoques terapéuticos se basan en la experiencia clínica o en estudios de menor rigor científico.

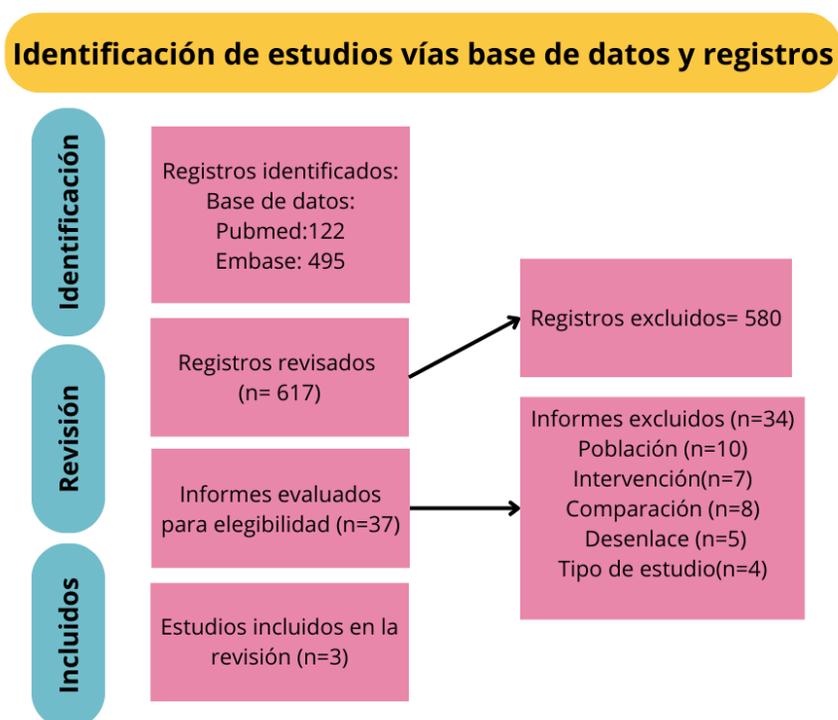


Figura 1. Flujo de trabajo.

## Resultados

### Corticoides

El uso de la metilprednisolona de 1 g en contexto de presentaciones agudas de NBD o presentación aguda con infusiones diarias, son extrapolados de otros estudios de enfermedades

neuroinflamatorias del SNC como neurolupus y neurosacoidosis. De igual forma la recomendación con respecto al descalonamiento del corticoide debe ser gradual, ya que las dosis iniciales son endovenosas, y la suspensión abrupta puede presentar una recaída temprana, la dosis y duración del tratamiento varían entre los diferentes centros (5). Lo interesante de la terapia es que ha demostrado que dos terceras partes de los pacientes con lesiones a nivel del tronco encefálico o lesiones cerebrales se recuperan bien posterior al tratamiento con el corticoide (5).

### ***Azatioprina***

El uso de Azatioprina describe que previene la inflamación del segundo ojo después del primer episodio ocular en BD, dado que su perfil de efectos secundarios relativamente predecible y bajo, la azatioprina se usa comúnmente como primera línea de tratamiento para las manifestaciones graves de NBD (5).

### ***Tocilizumab***

La revisión de la literatura identificó a 47 pacientes con enfermedad de Behçet tratados con tocilizumab, con una edad promedio de 36,9 años, de los cuales el 55 % eran mujeres. Estos pacientes presentaban una enfermedad refractaria a tratamientos biológicos y convencionales previos. Se observó que la respuesta clínica al tocilizumab mejoró en casi todos los casos de afectación ocular, neurológica y vascular. Además, el uso de tocilizumab resultó eficaz para reducir la dosis de glucocorticoides en pacientes con dichas complicaciones, logrando en algunos casos una remisión libre de corticoides. En conclusión, tocilizumab demostró ser eficaz y podría considerarse como una opción terapéutica alternativa para la enfermedad de Behçet refractaria con afectación neurovascular(6).

### ***Infliximab***

Se reportó que infliximab es eficaz en el tratamiento del NBD ocular refractario, logrando resultados favorables y beneficios sostenidos en estudios de seguimiento a 1 y 4 años. Hasta el momento, la experiencia clínica con infliximab supera considerablemente a la de otros agentes anti-TNF (5).

### ***Adalimumab***

El tratamiento con Adalimumab, es una alternativa para la enfermedad de Behçet, un estudio de 69 pacientes, han sido tratados con infliximab, diecisiete de ellos (25 %), se han escalonado a Adalimumab por falta o pérdida de eficacia o reacciones a la infusión. En 10 de estos 17 pacientes refieren cambios favorables, por lo anterior los resultados de ese estudio sugiere que los pacientes muestran una respuesta Adalimumab (5).

## **Discusión**

La enfermedad de Behçet presenta como síntomas principales las aftas orales, la foliculitis, las úlceras genitales y la afectación ocular, además del posible compromiso del sistema nervioso central. La incertidumbre radica en la afectación del sistema nervioso central, ya que es poco frecuente; sin embargo, debe ser motivo de atención, dado que representa una de las principales causas de mortalidad en estos pacientes (7).

Las manifestaciones neurológicas más comunes descritas son hemiplejía, dolores de cabeza y paraplejía, pero en algunas ocasiones puede presentar hipoestésias en las cuatro extremidades, con electromiografía dentro de límites normales (8).

Para las afectaciones neurológicas la literatura demuestra que en el tratamiento de primera línea según lo documentado son los corticoides con dosis altas, durante 3 a 5 días, seguidos de disminución gradual lenta por vía oral. La conducta de la dosis y la duración del tratamiento será basada en los criterios médicos y experiencia clínica según el estado clínico del paciente (9).

El tratamiento para NBD, se indica el inicio de un agente inmunosupresor como la azatioprina además de las dosis de corticoides. En la práctica clínica la dosis azatioprina es posible comenzar a dosis bajas (1 a 1,5 mg/kg/día), y aumentar gradualmente cada 5 a 7 días hasta dosis máximas de 2,5 mg/kg/día (10).

Debido a la evidencia científica limitada, en casos seleccionados se debe considerar primero la presentación clínica grave o factores de mal pronóstico, se pueden considerar agentes anti TNF alfa o ciclofosfamida como primera línea. Durante 6 a 9 meses; Por lo tanto, los agentes anti-TNF alfa, reducen el riesgo de recaídas y progresión de la discapacidad (11,12).

Hasta el momento no se dispone de evidencia de estudios controlados para el tratamiento de NBD y se está llevando a cabo un ensayo aleatorizado de fase 3 que compararon la eficacia y seguridad de infliximab con la ciclofosfamida en el BD grave el cual no mostro impacto significativo, ni beneficio mayor (5).

## **Conclusiones**

Dada la alta incidencia de compromiso de órganos vitales en la enfermedad de Behçet, es esencial realizar un seguimiento exhaustivo y regular del tratamiento. La afectación neurológica, que puede causar una significativa carga de morbilidad en los pacientes, y la limitada evidencia disponible para la toma de decisiones—particularmente en relación con el uso de corticoides y terapia biológica—subrayan la necesidad de realizar ensayos clínicos controlados y aleatorizados. Estos estudios proporcionarían una evidencia más sólida sobre la eficacia, los perfiles de seguridad y los esquemas de tratamiento adecuados para manejar la progresión y las recaídas de la enfermedad.

**Contribución de los autores:** Todos los autores participaron en la concepción, el diseño, la recogida de datos, la interpretación, la redacción y la revisión crítica del artículo. Todos los autores aprobaron la versión final.

**Fuentes de financiación:** Los autores declaran no haber recibido financiación.

**Conflicto de interés:** Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Referencias

1. Yazici Y, Hatemi G, Bodaghi B, Cheon JH, Suzuki N, Ambrose N, et al. Behçet syndrome. *Nat Rev Dis Prim* 2021;7:67. <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00301-1>
2. Ahn JK, Lee YS, Jeon CH, Koh E-M, Cha H-S. Treatment of venous thrombosis associated with Behçet's disease: immunosuppressive therapy alone versus immunosuppressive therapy plus anticoagulation. *Clin Rheumatol* 2008;27:201–5. <https://doi.org/10.1007/s10067-007-0685-z>
3. Sanchis MN, Lluch E, Nijs J, Struyf F, Kangasperko M. The role of central sensitization in shoulder pain: A systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum* 2015;44:710–6. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2014.11.002>
4. Al-Araji A, Kidd DP. Neuro-Behçet's disease: epidemiology, clinical characteristics, and management. *Lancet Neurol* 2009;8:192–204. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70015-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70015-8)
5. Kalra S, Silman A, Akman-Demir G, Bohlega S, Borhani-Haghighi A, Constantinescu CS, et al. Diagnosis and management of Neuro-Behçet's disease: international consensus recommendations. *J Neurol* 2014;261:1662–76. <https://doi.org/10.1007/s00415-013-7209-3>
6. Akiyama M, Kaneko Y, Takeuchi T. Effectiveness of tocilizumab in Behçet's disease: A systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum* 2020;50:797–804. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2020.05.017>
7. Noel N, Bernard R, Wechsler B, Resche-Rigon M, Depaz R, Le Thi Huong Boutin D, et al. Long-term outcome of neuro-Behçet's disease. *Arthritis Rheumatol (Hoboken, NJ)* 2014;66:1306–14. <https://doi.org/10.1002/art.38351>
8. Chajek T, Fainaru M. Behçet's disease. report of 41 cases and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1975;54. <https://doi.org/10.1097/00005792-197505000-00001>
9. Yao M, Gao C, Zhang C, Di X, Liang W, Sun W, et al. Behçet's disease with peripheral nervous system involvement successfully treated with golimumab: a case report and review of the literature. *Rheumatol Int* 2021;41:197–203. <https://doi.org/10.1007/s00296-020-04650-0>
10. Hirohata S, Kikuchi H, Sawada T, Nagafuchi H, Kuwana M, Takeno M, et al. Retrospective analysis of long-term outcome of chronic progressive neurological manifestations in Behçet's disease. *J Neurol Sci* 2015;349:143–8. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2015.01.005>
11. Francis CW, Berkowitz SD, Comp PC, Lieberman JR, Ginsberg JS, Paiement G, et al. Comparison of ximelagatran with warfarin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement. *N Engl J Med* 2003;349:1703–12. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa035162>
12. Miranda Rosero HA, Osorio S, Giraldo Méndez DP, Duque Botero J, Cataño JU, Tobón LI, et al. Tiempo en rango terapéutico (TRT) en clínica de anticoagulación: Reportes de eventos adversos y factores asociados a bajo TRT. *Acta Médica Colomb* 2016;41:42–8. <https://doi.org/10.36104/amc.2016.524>