

1
2 • **TÍTULO: Roflumilast oral en el tratamiento a largo plazo de**
3 **enfermedades del espectro de Behçet: un análisis**
4 **observacional multicéntrico**

- 5 •
6 •

7 • **Autores:** R. Peñuelas Leal* (1) MD; J. A. Peñuelas Ruiz (2) MD; Á. González García (1)
8 MD; L. Bagan (3) MD PhD; C. Labrandero Hoyos (1) MD; A. Grau Echevarría (1) MD; V.
9 Zaragoza Ninet (1) MD PhD; G. Pérez Pastor (1) MD PhD; L. García Fernández (4) MD
10 PhD; M. Linares Barrios (5); D. Blaya Imbernon (1) MD; M. Finello (1) MD; E. Perez
11 Zafrilla MD (1); E. Diez Recio (1) MD; M. Marti Cabrera MD PhD (6); J. Bagan (3)(7) MD
12 PhD; y V. Alegre De Miquel (1)(8) MD PhD.

13
14 • **Nombres de los centros donde se realizó la investigación:**

15 o (1) Servicio de Dermatología. Consorci Hospital General Universitari de Valencia.
16 Valencia, España.

17 o (2) Centro de Salud Pública de Gandía. Gandía, España.

18 o (3) Departamento de Medicina Oral, Universidad de Valencia. Valencia, España.

19 o (4) Servicio de Dermatología. Hospital Universitario San Juan. Alicante, España.

20 o (5) Servicio de Dermatología. Hospital Puerta del Mar. Cádiz, España.

21 o (6) Departamento de Farmacología, Universidad de Valencia. Valencia, España.

22 o (7) Departamento de Cirugía Oral y Maxilofacial. Consorci Hospital General Universitari
23 de Valencia. Valencia, España.

24 o (8) Servicio de Dermatología, Universidad de Valencia. Valencia, España.

25
26 ***Autor de correspondencia:** Rodrigo Peñuelas Leal

27 **Dirección de correo electrónico:** rodri_pleal@hotmail.com

28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47

48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
66
67
68
69
70
71
72
73
74
75
76
77
78
79
80
81
82
83
84
85
86
87
88
89
90
91
92
93
94

RESUMEN:

Antecedentes:

La estomatitis aftosa recurrente (EAR) y la enfermedad de Behçet (EB) forman parte de las enfermedades del espectro de Behçet (EEB), comparten rasgos genéticos y se caracterizan por úlceras recurrentes. No existe ningún tratamiento sistémico aprobado para la EAR ni para el Behçet incompleto, a pesar de su impacto significativo en la calidad de vida.

Objetivo:

Evaluar la eficacia de roflumilast en pacientes con EEB y comparar la respuesta entre EAR y EB.

Métodos:

Este estudio observacional analítico incluyó un total de 33 pacientes con EEB (22, EAR; 11, EB) de 5 centros españoles, seguidos durante 52 semanas. Los datos se recopilaron de forma retrospectiva y prospectiva, evaluando brotes, úlceras, dolor y duración. Se utilizaron modelos estadísticos para comparar los resultados entre los distintos periodos de tratamiento.

Resultados:

Roflumilast redujo significativamente todas las variables de respuesta estudiadas, sin pérdida de eficacia a largo plazo. Las diferencias entre EAR y EB fueron mínimas y clínicamente insignificantes. Se produjeron efectos adversos en el 63% de los pacientes, en su mayoría leves y autolimitados, con mejoría de la tolerabilidad mediante ajustes de dosis. Dos pacientes (6,25%) abandonaron el tratamiento debido a acontecimientos adversos.

Conclusión:

Roflumilast es eficaz para el manejo de las EEB, y ofrece una opción segura para cubrir necesidades terapéuticas no cubiertas en EAR y EB. Su perfil de seguridad favorable y su eficacia a largo plazo respaldan su uso en la práctica clínica habitual.

Palabras clave: estomatitis aftosa recurrente; enfermedad de Behçet; enfermedades del espectro de Behçet; Behçet; roflumilast; úlcera oral; úlcera genital; inhibidor de la fosfodiesterasa 4; apremilast.

95

96

97 **INTRODUCCIÓN:**

98 La ulceración oral afecta hasta al 25% de la población y a un porcentaje aún mayor de
99 pacientes jóvenes¹. La estomatitis aftosa recurrente (EAR) se caracteriza por la
100 formación repetida de úlceras orales dolorosas no atribuibles a traumatismos locales,
101 infección ni enfermedad sistémica. Afecta al 5-25% de la población². La enfermedad de
102 Behçet (EB) es una vasculitis multisistémica recidivante que incluye úlceras orales,
103 úlceras genitales y/o diferentes manifestaciones sistémicas³. Aunque históricamente la
104 EAR y la EB se han considerado entidades independientes, estudios recientes han
105 identificado similitudes genéticas entre ambas, lo que sugiere la existencia de un
106 espectro de enfermedad denominado “enfermedades del espectro de Behçet” (EEB)^{1,4}.
107 En este espectro, la EAR representa la forma más leve y la EB la más grave.

108 El tratamiento de la EAR y del fenotipo mucocutáneo de la EB tiene como objetivo
109 mejorar la calidad de vida de los pacientes mediante la supresión de la inflamación y la
110 prevención de recaídas^{5,6}. Sin embargo, no existe un tratamiento sistémico aprobado
111 para la EAR ni el Behçet incompleto, a pesar de su impacto significativo en la calidad de
112 vida. Por tanto, es imperativo ampliar las opciones terapéuticas¹. Las terapias de
113 primera línea suelen incluir tratamientos tópicos, mientras que las de segunda línea
114 suelen consistir en inmunosupresores o inmunomoduladores sistémicos que requieren
115 una monitorización estrecha o pueden conllevar efectos adversos (EA) relevantes^{1,5,6}.

116 Se ha sugerido que la superposición de loci de susceptibilidad genética entre las
117 entidades de EEB podría extrapolarse a estrategias terapéuticas⁴. Demostrar esta
118 correlación entre la base genética y la respuesta terapéutica permitiría que diferentes
119 presentaciones clínicas del espectro (como el EB incompleto, que no encaja en ninguna
120 de las entidades) se beneficien de estudios previos y/o de tratamientos aprobados en
121 otras entidades del espectro. Sin embargo, según nuestro conocimiento, no se ha
122 realizado ningún estudio en el que se haya analizado simultáneamente la eficacia de un
123 tratamiento en diferentes entidades del espectro.

124 Hemos evaluado la eficacia de roflumilast, un inhibidor de PDE4 (PDE4i), en pacientes
125 con EAR y EB a las 12 semanas, destacando su eficacia y su perfil de seguridad
126 favorable^{7,8}.

127 El objetivo de este estudio es describir y analizar la eficacia de roflumilast en el
128 tratamiento a largo plazo de las EEB y evaluar, mediante la misma metodología, si
129 existen diferencias en la eficacia entre patologías consideradas como extremos del
130 espectro.

131

132 **MÉTODOS**

133 **DISEÑO DEL ESTUDIO**

134 Se realizó un estudio observacional analítico de dos cohortes con seguimiento
135 ambispectivo, con 5 centros españoles participantes. Los datos de los pacientes se
136 obtuvieron a partir de las historias clínicas y/o mediante anamnesis directa, tanto de
137 forma retrospectiva como prospectiva. Se recogieron variables demográficas, clínicas y
138 de resultado. Las variables de resultado incluyeron el número de brotes (NB), definido
139 como la aparición de al menos 1 úlcera tras un periodo de remisión; el número de
140 úlceras orales (NUO); el número de úlceras genitales (NUG); el dolor producido por las
141 úlceras evaluado mediante la escala numérica del dolor (dolor-NRS) y la duración de las

142 úlceras en días (DU). El NB se registró entre 0 y 4. Los pacientes con aparición continua
143 de úlceras sin periodos de remisión se clasificaron como grado 4. NUO, NUG, DU (en
144 días) y dolor-NRS (0–10) se registraron como variables numéricas discretas.

145 Las variables de respuesta NB, NUO y NUG se compararon en 5 periodos de tiempo: los
146 últimos 3 meses sin tratamiento (WT), los primeros 3 meses de tratamiento con
147 roflumilast (RT3), los meses 4-6 (RT6), los meses 7-9 (RT9) y los meses 10 -12 de
148 tratamiento (RT12). Las variables DU y dolor-NRS se compararon entre el periodo WT y
149 las 52 semanas de tratamiento con roflumilast (RT).

150 Otros datos recogidos incluyeron la presencia de otras manifestaciones asociadas a la
151 enfermedad de Behçet, la dosis de roflumilast utilizada en cada momento y la presencia
152 de EA y su evolución a lo largo del tiempo. En caso de suspensión del fármaco antes de
153 las 52 semanas, se detalló la causa.

154 Las variables demográficas, clínicas y de resultado se recogieron de forma retrospectiva
155 durante el periodo WT y durante el tratamiento con roflumilast hasta la aprobación del
156 estudio por el comité de ética de investigación del centro del investigador principal.
157 Posteriormente, los datos se recogieron de forma prospectiva.

158 Este estudio fue aprobado por el comité de ética de investigación del centro del
159 investigador principal.

160

161 **POBLACIÓN DEL ESTUDIO:**

162 **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

- 163 • Pacientes diagnosticados de EB según los criterios ICBD 2013.⁹
- 164 • Pacientes diagnosticados de EAR que presentaban afectación de la calidad de
165 vida que justificara el uso de tratamiento sistémico.
- 166 • Pacientes con EB o EAR que hubieran iniciado tratamiento con roflumilast antes
167 de la inclusión de su centro en el estudio.

168 **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

- 169 • Pacientes con úlceras orales o genitales debidas a otras causas, como úlceras
170 infecciosas, anemia, úlceras traumáticas, enfermedad inflamatoria intestinal,
171 enfermedad celíaca, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren y tumores o
172 úlceras relacionadas con fármacos.

173 **CRITERIOS DE VALORACIÓN:**

174 El criterio de valoración principal fue evaluar la reducción del NFU durante el
175 tratamiento con roflumilast frente al periodo sin tratamiento.

176 Los criterios de valoración secundarios incluyeron evaluar las reducciones en NOU, NGU,
177 dolor-NRS y DU durante el tratamiento con roflumilast.

178 Los criterios de valoración adicionales fueron determinar si la eficacia del tratamiento
179 variaba a lo largo del tiempo o según la enfermedad específica dentro del EEB, así como
180 evaluar el perfil de seguridad del tratamiento.

181

182 **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

183 El análisis estadístico se realizó utilizando el software IBM SPSS Statistics versión 26.0 y
184 la calculadora epidemiológica OpenEpi. Se consideraron estadísticamente significativos
185 los valores de $p < 0,05$. Se aplicaron correcciones de Bonferroni en los análisis de
186 comparaciones múltiples.

187 El análisis estadístico de las variables NB, NUO y NUG se realizó mediante un modelo
188 lineal generalizado mixto (GLMM) con distribución de Poisson y función de enlace

189 logarítmica. El tiempo de seguimiento se incluyó como variable offset para modelizar
190 tasas en lugar de recuentos. Para el análisis de las variables dolor-NRS y DU se
191 emplearon modelos lineales mixtos de medidas repetidas (LMM) con distribución
192 normal y función de enlace identidad. La patología se incluyó en los modelos para
193 evaluar su papel como factor diferenciador en la eficacia del tratamiento.
194 Se realizó un análisis de sensibilidad para evaluar el posible impacto de las pérdidas
195 durante el seguimiento (abandono del tratamiento) en la estimación de la eficacia de
196 roflumilast. El escenario principal se obtuvo mediante imputación de las pérdidas
197 durante el seguimiento utilizando GLMM y LMM (enfoque por intención de tratar). Los
198 escenarios alternativos incluyeron la imputación del último dato observado en los
199 pacientes que abandonaron el estudio (intención de tratar), el análisis de casos
200 completos y un escenario en el que se asumió que todas las pérdidas presentaban un
201 empeoramiento posterior de las variables de respuesta (escenario de peor caso). Para
202 abordar las violaciones de los supuestos de normalidad y el tamaño reducido de la
203 muestra, se aplicaron métodos de estimación de máxima verosimilitud restringida de
204 Kenward-Roger (REML)¹⁰.

205

206 **RESULTADOS HASTA LA SEMANA 52:**

207

208 **PACIENTES:**

209 Se estudiaron un total de 33 pacientes con EEB, 11 diagnosticados de EB y 22 de EAR.
210 Las características clínicas y demográficas, así como las terapias recibidas, se muestran
211 en la Tabla 1. Durante el tratamiento con roflumilast, ningún paciente recibió
212 tratamiento concomitante. Los controles clínicos se realizaron, de media, cada 30,6 días.

213

214 **TRATAMIENTO CON ROFLUMILAST**

215 Se inició el tratamiento con roflumilast en 20 pacientes con una dosis de 250 µg/día, en
216 9 pacientes con 125 µg/día durante 7 días y 250 µg/día a partir de entonces, en 2
217 pacientes con 500 µg/día y en 2 pacientes con 125 µg/día sin aumento posterior.

218 La dosis de mantenimiento fue de 500 µg/día en 9 pacientes, de 250 µg/día en 18
219 pacientes y de 125 µg/día en 3. En el grupo EB, 6 pacientes (54,5%) continuaron con 500
220 µg/día, 4 (36,4%) con 250 µg/día y 1 (9%) con 125 µg/día. En el grupo EAR, 3 pacientes
221 (15,8%) continuaron con 500 µg/día, 14 (73,7%) con 250 µg/día y 2 (10,5%) con 125
222 µg/día.

223

224 **EFICACIA**

225 El análisis mostró una reducción estadísticamente significativa en todas las variables de
226 respuesta (NB, NUO, NUG, DU y dolor-NRS) durante el periodo de tratamiento (RT3, RT6,
227 RT9 y RT12 o RT) frente al periodo sin tratamiento (WT) (Figura, Tabla 2).

228 En la mayoría de los escenarios, no se observaron diferencias significativas entre los
229 periodos de tratamiento, lo que indica que no hubo pérdida ni ganancia de eficacia a lo
230 largo del tiempo. El análisis por patología no mostró diferencias estadísticamente
231 significativas en NUO y DU. Sin embargo, durante los periodos RT6 y RT9, los pacientes
232 con EB presentaron una tasa de brotes significativamente mayor en comparación con
233 los pacientes con EAR, mientras que no se observaron diferencias durante los periodos
234 RT3 y RT12. En la variable dolor-NRS, se observaron diferencias significativas entre
235 entidades, con una mayor reducción del dolor en EAR frente a EB (Figura, Tabla 2). Los

236 resultados detallados de los análisis de escenarios se presentan en los datos
237 suplementarios.

238 Entre los 25 pacientes que completaron el régimen de 52 semanas, se recogieron
239 puntuaciones de satisfacción (NRS 0–10) en 23 pacientes. La puntuación media de
240 satisfacción fue de 9,41, con una mediana y una moda de 10.

241 Durante el tratamiento con roflumilast, 5 pacientes con EB (45,4%) presentaron
242 episodios de eritema nodoso y 4 (36%) lesiones acneiformes. Tres de los pacientes con
243 eritema nodoso presentaron brotes graves que requirieron la suspensión de roflumilast
244 y el cambio a otro tratamiento. Otro paciente continuó presentando lesiones con la
245 misma frecuencia, aunque refirió menor sintomatología.

246

247 **SEGURIDAD**

248 Un total de 21 pacientes (63%) presentaron EA. La cefalea fue el EA más frecuente,
249 presente en 11 pacientes. Nueve pacientes refirieron alteraciones gastrointestinales,
250 incluyendo dolor abdominal, náuseas-vómitos y diarrea. Tres pacientes presentaron
251 pérdida de peso de entre 3 y 8 kg. En los 3 casos, la pérdida de peso se produjo entre el
252 tercer y octavo mes, con posterior estabilización. Un paciente refirió astenia, otro dolor
253 lumbar y otro pesadillas. La mayoría de los EA fueron autolimitados o controlables
254 mediante reducción o fraccionamiento de dosis. Dos pacientes suspendieron el
255 tratamiento debido a EA, ambos antes del primer mes de tratamiento (Tabla 3).

256 Dos de los 9 pacientes tratados con 500 µg/día presentaron EA consistentes en molestias
257 gastrointestinales, que se resolvieron al dividir la dosis diaria en 2 tomas de 250 µg (250
258 µg/12 h). Tres de los 18 pacientes tratados con 250 µg/día presentaron EA persistentes
259 a esta dosis que se resolvieron al dividirla en 2 tomas de 125 µg (125 µg/12 h).

260 Veinticinco de los 33 pacientes completaron el régimen de 52 semanas y 8 lo
261 suspendieron (Tabla 4). Cinco pacientes con EAR y 3 con EB interrumpieron el
262 tratamiento. Tres de ellos durante el primer mes: 1 por percepción de ineficacia tras un
263 único brote de 2 úlceras y 2 por EA. A los 3 meses de tratamiento se había registrado un
264 total de 5 abandonos. En 3 pacientes con EB, roflumilast se suspendió debido a eritema
265 nodoso grave y fiebre, a pesar del control parcial de las úlceras orales/genitales. Estos
266 pacientes pasaron a recibir adalimumab, alcanzando una respuesta completa. Un
267 paciente con EAR, en control completo, suspendió el tratamiento a los 6 meses por
268 deseo genésico y los brotes reaparecieron 14 días después. Otro paciente con EAR
269 suspendió el tratamiento a los 7 meses, sin intención de continuar a largo plazo. Este
270 paciente, en respuesta parcial durante el tratamiento, presentó empeoramiento de los
271 brotes a los 8 días. El seguimiento se interrumpió, pero se reanudó 4 meses después. En
272 ese momento, el paciente había reiniciado roflumilast por su cuenta, refiriendo control
273 parcial y una puntuación de calidad de vida de 8,5/10. A pesar de la reanudación, este
274 caso se registró como abandono.

275

276 **DISCUSIÓN:**

277 EAR y EB son dos enfermedades caracterizadas por la aparición de úlceras orales, que
278 en la EB pueden asociarse a úlceras genitales u otras manifestaciones cutáneas y/o
279 sistémicas^{2,3}. Estudios recientes han identificado que comparten loci de susceptibilidad
280 genética⁴, lo que sugiere que podrían formar parte de un espectro de enfermedad
281 denominado EEB⁴. Se ha planteado que esta superposición podría extrapolarse a las
282 opciones terapéuticas⁴. Según nuestro conocimiento, este es el primer estudio que

283 evalúa el perfil de eficacia de un tratamiento en EEB. Demostrar una eficacia terapéutica
284 similar en ambas entidades respaldaría la hipótesis del espectro y ampliaría las opciones
285 terapéuticas para los pacientes con EEB. En la actualidad, el único tratamiento aprobado
286 para la aftosis asociada a la EB es apremilast, un PDE4i¹¹, y no existe ningún tratamiento
287 aprobado para la EAR ni para pacientes con úlceras orales o genitales y otras
288 manifestaciones de EB que no cumplen los criterios diagnósticos.

289 En este estudio se observaron mejorías estadística y clínicamente significativas en todos
290 los parámetros durante el tratamiento con roflumilast. Roflumilast parece ser eficaz en
291 el conjunto del EEB, así como en los subgrupos de EB y EAR.

292 No se observaron diferencias significativas en la respuesta al tratamiento entre las dos
293 entidades, salvo en NB (en RT6 y RT9) y en el dolor de las úlceras, mayores en el grupo
294 EB. Las diferencias observadas en el NB no tuvieron relevancia clínica, pues fueron
295 pequeñas en comparación con el periodo sin tratamiento. Además, estas diferencias no
296 se observaron en RT3 ni en RT12, lo que sugiere que no se debieron a una menor eficacia
297 a largo plazo en el grupo EB, sino probablemente a una mayor variabilidad derivada del
298 menor tamaño muestral. Cabe destacar que las diferencias en el NB no se
299 correlacionaron con un mayor número de úlceras orales o genitales durante esos
300 periodos. Roflumilast mejoró significativamente el dolor-NRS tanto a nivel global (EEB)
301 como en EB y EAR por separado; sin embargo, fue más eficaz en pacientes con EAR.

302 La eficacia a largo plazo se mantuvo a lo largo de todo el año de tratamiento, lo que
303 indica que roflumilast podría constituir una opción terapéutica válida a largo plazo. Los
304 dos pacientes que suspendieron roflumilast sin cambiar a otros tratamientos
305 presentaron un aumento en la frecuencia de úlceras a las pocas semanas de la retirada,
306 lo que sugiere que el tratamiento fue eficaz mientras estuvo activo, pero carece de un
307 efecto prolongado tras su suspensión.

308 Roflumilast ha demostrado seguridad a largo plazo en pacientes con EPOC y no requiere
309 seguimiento estrecho ni controles analíticos periódicos¹². Sin embargo, estudios en
310 práctica clínica real indican que hasta el 72% de los pacientes presentan EA, con tasas
311 de discontinuación del 49–68% durante el primer año¹²⁻¹⁴. En nuestro estudio, 22 de los
312 33 pacientes (66%) presentaron EA, la mayoría de intensidad leve a moderada y
313 autolimitados durante las primeras semanas de tratamiento o tras incrementos de dosis.

314 En los EA no autolimitados, la reducción de la dosis o el fraccionamiento de la dosis diaria
315 en dos tomas resultó eficaz para mejorar la tolerabilidad. Solo 3 pacientes presentaron
316 pérdida de peso durante el año de tratamiento, en contraste con los hallazgos en
317 psoriasis, donde se ha descrito una pérdida media de peso del -4,0% (-3,2 kg) a los 6
318 meses¹⁵. Aunque las dosis de mantenimiento inferiores a 500 µg/día y la administración
319 fraccionada no están contempladas en la ficha técnica de roflumilast¹⁶, este último
320 enfoque sí está descrito para otros inhibidores de PDE4 como apremilast¹⁷. En nuestra
321 experiencia, 5 pacientes que no toleraban una dosis única diaria pudieron tolerar un
322 régimen de dosis fraccionada.

323 Siete pacientes (21,2%) suspendieron roflumilast; solo 2 casos (6,25%) debido a EA.
324 Ambas suspensiones ocurrieron en las primeras semanas de tratamiento. Un paciente
325 inició tratamiento con 250 µg/día y el otro con 500 µg/día, una dosis no especificada en
326 la ficha técnica¹⁶. La menor tasa de discontinuación por EA en nuestra cohorte podría
327 atribuirse al uso de dosis de mantenimiento más bajas, ya que 21 de los 30 pacientes en
328 tratamiento a largo plazo (70%) se mantuvieron con 125 o 250 µg/día. Estos hallazgos
329 subrayan la importancia de explicar adecuadamente el perfil esperado de EA y su

330 evolución, como se recomienda en estudios de EPOC¹². Además, iniciar el tratamiento
331 con dosis bajas e incrementos progresivos en función de la eficacia y la tolerabilidad, o
332 dividir la dosis en dos administraciones diarias, podría mejorar la tolerancia y la
333 adherencia al tratamiento.

334 Aunque la calidad de vida no se evaluó mediante escalas antes de iniciar roflumilast, 23
335 de los 25 pacientes que completaron un año de tratamiento refirieron una mejoría
336 media de 9,4/10. Además, el paciente que reinició roflumilast de forma independiente
337 refirió una mejoría de 8,5/10. Estas mejorías subjetivas son coherentes con la eficacia
338 observada, ya que todos los parámetros analizados mostraron reducciones significativas
339 en comparación con el periodo sin tratamiento.

340

341 **CONCLUSIONES:**

342 • Roflumilast parece ser eficaz y seguro para el tratamiento a largo plazo de los EEB
343 caracterizados por manifestaciones como úlceras predominantemente orales y/o
344 genitales.

345 • Roflumilast no parece adecuado como tratamiento de primera línea en pacientes con
346 fenotipo mucocutáneo que presentan brotes frecuentes y/o de intensidad moderada a
347 grave de eritema nodoso o síntomas extracutáneos relevantes.

348 • Las similitudes genéticas en el EEB parecen extenderse a la respuesta terapéutica, con
349 resultados similares en las distintas variables de respuesta.

350 • Iniciar el tratamiento con dosis bajas y aumentos progresivos en función de la
351 tolerabilidad y la eficacia, junto con una adecuada información sobre el perfil esperado
352 de efectos adversos, puede mejorar la adherencia al tratamiento.

353 • El fraccionamiento de la dosis de roflumilast en 2 administraciones diarias, de forma
354 similar a las recomendaciones posológicas de apremilast, puede mejorar la tolerabilidad
355 y permitir el uso de dosis más altas frente a una única administración diaria.

356

357 **LIMITACIONES**

358 Este estudio tiene un tamaño muestral reducido y un diseño no cegado, lo que puede
359 introducir sesgo del observador. La ausencia de un grupo control con placebo implica
360 que parte del efecto observado podría atribuirse al efecto placebo. La recogida
361 retrospectiva de algunos datos basales puede estar sujeta a sesgo de recuerdo.

362

363 **FIGURE LEGEND:** Incidence density of number of flare-ups (NB), number of oral
364 ulcers (NUO) and number of genital ulcers (NUG) according to each treatment
365 period. Mean dolor-NRS and duration of ulcers (DU) comparing the untreated
366 period with the 52-week regimen of roflumilast.

367 EB: Behçet Disease; EAR: Recurrent Aphthous Stomatitis; RT: Roflumilast
368 Treatment: RT3 (0 - 3 months); RT6 (3 - 6 months); RT9 (6-9 months); RT12 (9-12
369 months).

370 = **LEYENDA DE LA FIGURA:** Densidad de incidencia del número de brotes (NB),
371 número de úlceras orales (NUO) y número de úlceras genitales (NUG) según cada
372 periodo de tratamiento. Media del dolor-NRS y duración de las úlceras (DU)
373 comparando el periodo sin tratamiento con el régimen de 52 semanas de
374 roflumilast.

375 EB: Enfermedad de Behçet; EAR: Estomatitis aftosa recurrente; RT: Tratamiento
376 con roflumilast: RT3 (0 - 3 meses); RT6 (3 - 6 meses); RT9 (6-9 meses); RT12 (9-
377 12 meses).

378 **Financiación:** Sección Territorial valenciana de la Academia Española de
379 Dermatología y Venereología (AEDV)

380
381

382 **REFERENCES:**

- 383 1. Dudding T, Haworth S, Lind PA, Sathirapongsasuti JF, Tung JY, Mitchell R, et al. Genome
384 wide analysis for mouth ulcers identifies associations at immune regulatory loci. *Nat*
385 *Commun.* 2019;10(1):1052. doi:10.1038/s41467-019-08923-6
- 386 2. Sánchez-Bernal J, Conejero C, Conejero R. Aftosis oral recidivante. *Actas Dermosifilogr.*
387 2020;111(6):471-80. doi:10.1016/j.ad.2019.09.004
- 388 3. Hatemi G, Yazici Y. Behçet's syndrome. *N Engl J Med.* 2024;390(21):1993-2004.
389 doi:10.1056/NEJMra1800724
- 390 4. Manthiram K, Preite S, Dedeoglu F, Demir S, Ozen S, Edwards KM, et al. Common genetic
391 susceptibility loci link PFAPA syndrome, Behçet's disease, and recurrent aphthous
392 stomatitis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020;117(25):14405-11.
393 doi:10.1073/pnas.2002051117
- 394 5. Lau CB, Smith GP. Recurrent aphthous stomatitis: A comprehensive review and
395 recommendations on therapeutic options. *Dermatol Ther.* 2022;35(6):e15500.
396 doi:10.1111/dth.15500
- 397 6. Hatemi G, Christensen R, Bang D, Bodaghi B, Celik AF, Fortune F, et al. 2018 update of
398 the EULAR recommendations for the management of Behçet's syndrome. *Ann Rheum*
399 *Dis.* 2018;77(6):808-18. doi:10.1136/annrheumdis-2018-213225
- 400 7. Peñuelas Leal R, Bagan L, Grau Echevarría A, Peñuelas Ruiz JA, Zaragoza Ninet V, Sánchez
401 Carazo JL, et al. Treatment of recurrent aphthous stomatitis with oral roflumilast, a
402 multicenter observational study. *Int J Dermatol.* 2024;63(12):e390-6.
403 doi:10.1111/ijd.17478
- 404 8. Peñuelas Leal R, Labrandero Hoyos C, Peñuelas Ruiz JA, Bagan L, Zaragoza Ninet V,
405 Sánchez Carazo JL, et al. Treatment of Behçet disease with oral roflumilast: an
406 observational study [published correction appears in *Clin Exp Dermatol.* 2024 Nov
407 19;11ae490. doi: 10.1093/ced/llae490.]. *Clin Exp Dermatol.* 2024;50(1):62-8.
408 doi:10.1093/ced/llae284
- 409 9. Davatchi F, Assaad-Khalil S, Calamia KT, Crook JE, Sadeghi-Abdollahi B, Schirmer M, et
410 al. The International Criteria for Behçet's Disease (ICBD): a collaborative study of 27
411 countries on the sensitivity and specificity of the new criteria. *J Eur Acad Dermatol*
412 *Venereol.* 2014;28(3):338-47. doi:10.1111/jdv.12107..
- 413 10. Kenward MG, Roger JH. Small sample inference for fixed effects from restricted
414 maximum likelihood. *Biometrics.* 1997;53(3):983-97
- 415 11. European Medicines Agency (EMA). Otezla [Internet]. Amsterdam: EMA; 2022 [accessed
416 17 Jan 2023]. Available at:
417 <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/otezla>
- 418 12. Rogliani P, Calzetta L, Cazzola M, Matera MG. Drug safety evaluation of roflumilast for
419 the treatment of COPD: a meta-analysis. *Expert Opin Drug Saf.* 2016;15(8):1133-46.
420 doi:10.1080/14740338.2016.1199683
- 421 13. Worndl E, Hunt EB, Kennedy MP, Henry MT, Plant BJ, Murphy DM. Roflumilast in COPD.
422 *Chest.* 2015;148(1):e31. doi:10.1378/chest.15-0664
- 423 14. Muñoz-Esquerre M, Diez-Ferrer M, Montón C, Pomares X, López-Sánchez M, Huertas D,
424 et al. Roflumilast added to triple therapy in patients with severe COPD: A real life study.
425 *Pulm Pharmacol Ther.* 2015;30:16-21. doi:10.1016/j.pupt.2014.10.002.

426 15. Gyldenløve M, Sørensen JA, Fage S, Meteran H, Skov L, Zachariae C, et al. Effects of oral
427 roflumilast therapy on body weight and cardiometabolic parameters in patients with
428 psoriasis: results from a randomized controlled trial (PSORRO). J Am Acad Dermatol.
429 2024;91(1):64-71. doi:10.1016/j.jaad.2024.02.036

430 16. **European Medicines Agency (EMA)**. Daxas 250 micrograms tablets: Summary of
431 Product Characteristics [Internet]. 2021 [accessed 10 Mar 2025]. Available at:
432 [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/daxas-epar-](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/daxas-epar-product-information_en.pdf)
433 [product-information_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/daxas-epar-product-information_en.pdf)

434 **European Commission**. Otezla: Summary of Product Characteristics [Internet]. 2021
435 [accessed 10 Mar 2025]. Available at:
436 [https://ec.europa.eu/health/documents/communityregister/2015/20150115130395/a-](https://ec.europa.eu/health/documents/communityregister/2015/20150115130395/aux_130395_en.pdf)
437 [ux_130395_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/communityregister/2015/20150115130395/aux_130395_en.pdf)

438

439

440

441

442 **TABLA 1.** Características demográficas y clínicas basales de los pacientes.

CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS BASALES DE LOS PACIENTES*			
CARACTERÍSTICA	EAR	EB	EEB
	n = 22	n = 11	N = 33
Sexo femenino — n. (%)	12 (54.5%)	6 (54.5%)	18 (53.5)
Edad — años	44.7 ± 15.1 {44.5}	33.8 ± 8.81 {35}	41.1 ± 14.2 {39}
▪ Mujer años	43.6 ± 18.1 {45.5}	32.5 ± 5.5 {32}	39.9 ± 15.8 {37.5}
▪ Hombre años	46 ± 11.2 {44}	33.8 ± 12.3 {39}	42.5 ± 12.3 {42}
Antecedentes familiares de úlceras aftosas, n (%)	3 (13.6)	3 (27.3)	6 (18.1)
Otros signos de EB -n (%)	1 (4.5)	9 (81.8)	10 (30.3)
▪ Eritema nodoso	1 (4.5)	6 (54.5)	7 (21.2)
▪ Lesiones acneiformes	-	8 (72.7)	8 (24.2)
Evolución de la enfermedad, años	17.1 ± 15.4 {10}	14.4 ± 11.9 {8}	16.2 ± 14.2 {10}
• Mujer, años	18.1 ± 16.3 {10}	13.3 ± 9.9 {11}	16.5 ± 14.3 {10}
• Hombre, años	15.9 ± 15.2 {12}	15.6 ± 15.2 {8}	15.8 ± 14.6 {8}
ANA — n. (%)	5 (23.8)	1 (9.1)	6 (18.1)

HLA-B51— n. (evaluados)	19	11	30
• n. (%)	1 (5.3)	5 (45.5)	6 (18.1)
Otro HLA-B — no. (%)¥	17	9	26
• B05	-	1 (11.1)	1 (3.8)
• B07	2 (11.8)	1 (11.1)	3 (11.5)
• B08	1 (5.9)	1 (11.1)	2 (7.7)
• B13	1 † (5.9)	-	1 † (3.8)
• B14	3 † (17.6)	-	3 † (11.5)
• B15	1 (5.9)	-	1 (3.8)
• B18	1 (5.9)	1 (11.1)	2 (7.7)
• B27	2 (11.8)	1 (11.1)	3 (11.5)
• B35	3 † (17.6)	1 † (11.1)	4 ‡ (15.4)
• B38	1 (5.9)	1 (11.1)	2 (7.7)
• B39	1 (5.9)	-	1 (3.8)
• B40	1 (5.9)	1 (11.1)	2 (7.7)
• B44	5 (29.4)	2 (22.2)	7 (26.9)
• B45	1 (5.9)	1 (11.1)	2 (7.7)
• B49	2 (11.8)	-	2 (7.7)
• B50	-	1 (11.1)	1 (3.8)
• B53	1 (5.9)	-	1 (3.8)
• B56	-	1 (11.1)	1 (3.8)
• B57	1 (5.9)	1 (11.1)	2 (7.7)
• B58	1 (5.9)	-	1 (3.8)
Tratamiento inicial — No. (%)	20 (90.9)	11 (100)	31 (93.9)

• Glucocorticoide tópico	14 (63.6)	4 (36.4)	18 (56.3)
• Colchicina	5 (22.7)	6 (54.5)	11 (34.4)
• Glucocorticoide	1 (4.5)	1 (9.1)	2 (6.3)
Total de fármacos previos— n.º (%)§	20 (90.9)	11 (100)	31 (93.9)
• Glucocorticoide tópico	15 (68.2)	6 (64.5)	21 (67.7)
• Colchicina	9 (40.9)	8 (72.7)	17 (54.8)
• Glucocorticoide	4 (18.2)	4 (36.4)	8 (25.8)
• Ciclosporina	2 (9.1)	-	2 (6.5)
• Dapsona	2 (9.1)	2 (18.2)	4 (12.9)
• Sulfasalazina	2 (9.1)	-	2 (6.5)
• Apremilast	1 (4.5)	5 (45.5)	6 (19.4)
• Azatioprina	1 (4.5)	-	1 (3.2)
• Doxiciclina	1 (4.5)	1 (9.1)	2 (6.1)
• Hidroxicloroquina	1 (4.5)	-	1 (3.2)
• Adalimumab	-	1 (9.1)	1 (3.2)

443 ANA: anticuerpos antinucleares; EB: enfermedad de Behçet; EEB: enfermedades del

444 espectro de Behçet; HLA: antígeno leucocitario humano; EAR: estomatitis aftosa

445 recurrente

446 *Los valores expresados como más-menos corresponden a medias \pm desviación estándar

447 (DE). Entre {} aparece la mediana.

448 † El porcentaje corresponde a los pacientes evaluados.

449 ‡ 1 paciente era homocigoto.

450 † 2 pacientes eran homocigotos.

451 § “Total de fármacos previos” se definió como el número total de fármacos que los

452 pacientes habían recibido a lo largo del curso de la enfermedad.

454 **TABLA 3. Resumen de los efectos adversos y del curso/manejo de la enfermedad**

EFECTOS ADVERSOS *				
	n (%)	CONTROL		
EFFECTOS ADVERSOS (SÍ) No. (%)	21 (63,6)	RESIOLUCIÓN ESPONTANEA (n)	REDUCCIÓN/ FRACCIONAMIENTO [□] DOSIS (n)	RETIRADA (n)
DOLOR DE CABEZA No. (%)	11 (33,3)	11	0	0
ALTERACIONES GI No. (%)	9 (27,3)	6	2	1
• MOLESTIA GI	7 (21,2)	5	1	1
• NÁUSEAS	2 (6)	1	0	1
• VÓMITO	1 (3)	1	0	0
• DIARREA	3 (9,1)	1	2	0
PÉRDIDA DE PESO No. (%)	3 (9,1)	0	0	0
ASTENIA No. (%)	1 (3)	0	0	1
PESADILLAS No. (%)	1 (3)	1	0	0
DOLOR DE ESPALDA No. (%)	1 (3)	0	1	0

455 * El número total de efectos adversos es superior al número total de pacientes, ya que

456 varios pacientes presentaron más de un efecto adverso diferente.

457 □ Incluye tanto la reducción de dosis como el fraccionamiento de la dosis total en dos

458 dosis (cada 12 h).

459

460

461

462 **TABLA 4. Resumen de los motivos de retirada del tratamiento y de la dosis en el**
 463 **momento de la retirada.**

DISCONTINUACION DE TRATAMIENTO				
	n (%)	DOSIS EN EL MOMENTO DE LA DISCONTINUACIÓN		
DISCONTINUACIÓN (SÍ) No. (%)	8 (24,2)	125mg/24h	250mg/24h	500mg/24h
EVENTOS ADVERSOS No. (%)*	2 (6)			
• ASTENIA	1 (3)	-	1	-
• ALTERACIÓN GI [□]	1 (3)	-	-	1
FALTA DE EFICACIA No. (%)	4 (12,1)	-	-	-
• ERITEMA NODOSO Y FIEBRE	3 (9,1)	-	2	1
• AUTOPERCIBIDA [¥]	1 (3)	-	1	-
DESEO GENÉSICO no. (%)	1 (3)	-	-	1
DECISIÓN PROPIA no. (%)†	1 (3)	-	1	-

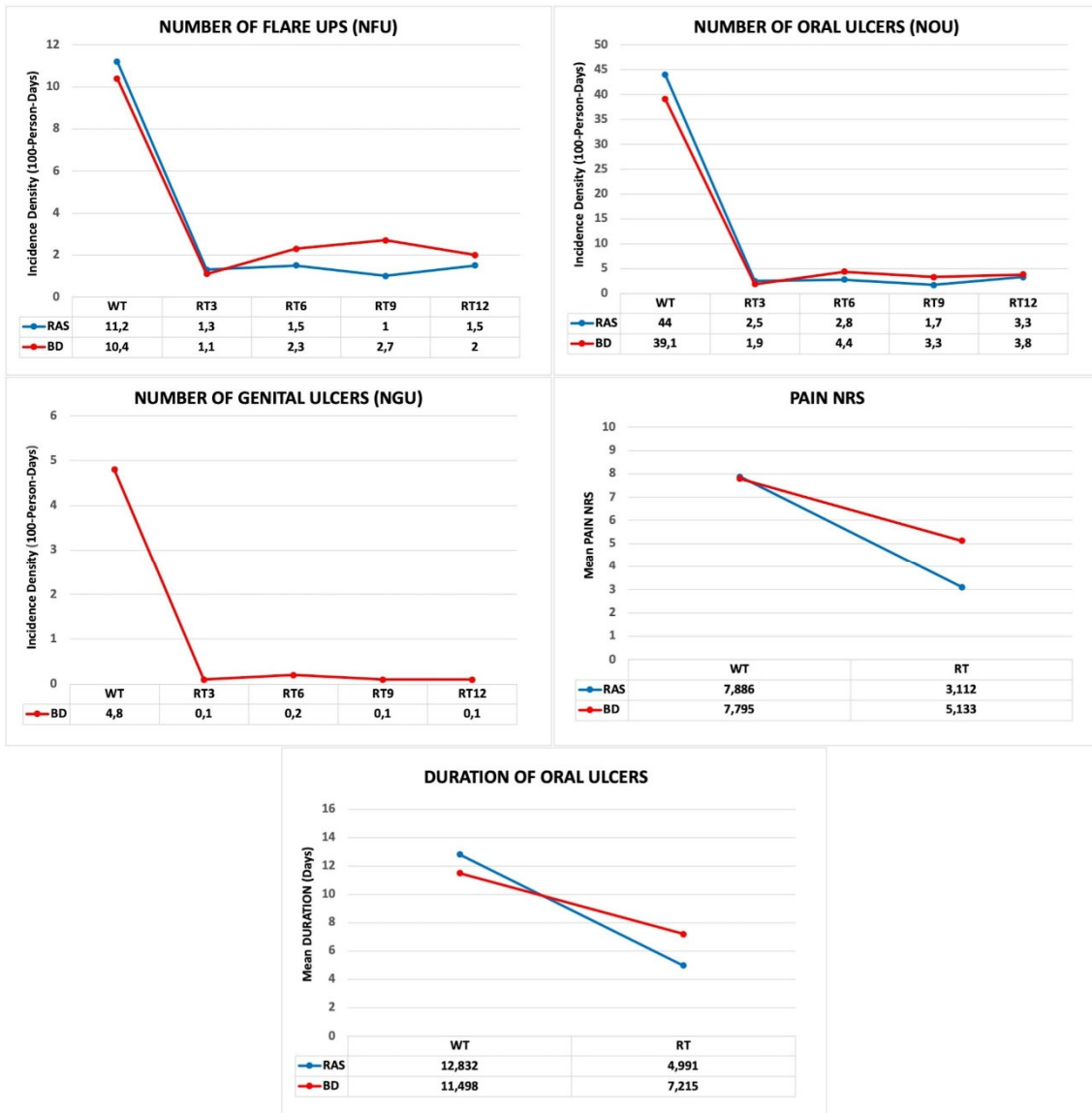
464 *Los 2 pacientes que suspendieron el tratamiento debido a efectos adversos lo hicieron
 465 al mes de iniciar el tratamiento.

466 □ Roflumilast se inició a una dosis de 500 mg/día, sin escalada progresiva previa.

467 ¥ Este paciente suspendió la medicación tras un único brote de 2 úlceras orales.

468 † Este paciente suspendió el tratamiento porque no quería recibir medicación crónica.

469 Sin embargo, lo reintrodujo por decisión p



470

471

472