



Revisión

Actualización del uso de los glucocorticoides en la artritis reumatoide

Blanca García-Magallón^a, Lucía Silva-Fernández^b y José Luis Andreu-Sánchez^{a,*}

^a Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Majadahonda, Madrid, España

^b Sección de Reumatología, Hospital Universitario de Guadalajara, Guadalajara, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 22 de enero de 2013

Aceptado el 30 de enero de 2013

On-line el 30 de mayo de 2013

Palabras clave:

Artritis reumatoide

Glucocorticoides

Fármacos modificadores de enfermedad

Keywords:

Rheumatoid arthritis

Corticosteroids

Disease-modifying anti-rheumatic drugs

R E S U M E N

Los glucocorticoides son un componente fundamental en el tratamiento de la artritis reumatoide (AR). En los últimos años, numerosos ensayos clínicos controlados de alta calidad metodológica han demostrado su acción como fármaco antirreumático modificador de enfermedad (FAME) y un favorable perfil de seguridad en la AR de reciente comienzo. No obstante, es frecuente que se utilicen más como terapia puente hasta que otros FAME comienzan a actuar que como auténticos agentes modificadores de enfermedad. Los glucocorticoides a dosis bajas durante los 2 primeros años de la enfermedad frenan el deterioro radiológico y reducen la necesidad de usar agentes biológicos para conseguir la remisión clínica en la AR de inicio por lo que se debería valorar su utilización sistemática en este contexto clínico.

© 2013 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Update on the use of steroids in rheumatoid arthritis

A B S T R A C T

Corticosteroids are a mainstay in the therapy of rheumatoid arthritis (RA). In recent years, a number of high-quality controlled clinical trials have shown their effect as a disease-modifying anti-rheumatic drug (DMARD) and a favourable safety profile in recent-onset RA. Despite this, they are more frequently used as bridge therapy while other DMARDs initiate their action than as true disease-modifying agents. Low-dose corticosteroid use during the first two years of disease slows radiologic damage and reduces the need of biologic therapy aimed at reaching a state of clinical remission in recent-onset RA. Thus, their systematic use in this clinical scenario should be considered.

© 2013 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Los glucocorticoides (GC) comenzaron a usarse en el tratamiento de la artritis reumatoide (AR) en 1948 por Hench con resultados clínicos espectaculares en pacientes con elevada actividad inflamatoria confinados al reposo en cama¹. Su excelente actividad supresora de la inflamación articular se vio pronto ensombrecida por la aparición de un amplio abanico de efectos secundarios asociados a su utilización prolongada a dosis medias y altas. Esto provocó que quedaran relegados a una auténtica medicación de rescate que se usaba, en cierta medida, asumiendo el fracaso terapéutico de no poder controlar la actividad de la enfermedad con fármacos modificadores de enfermedad (FAME) como sales de oro, antipalúdicos o sulfasalazina (SSZ). No obstante, algunos estudios iniciales^{2,3} ya indicaron el papel modificador de la enfermedad de los GC.

No sería hasta 1995 cuando se planteó la hipótesis sobre su capacidad para prevenir el daño radiológico y, en definitiva, su acción

como FAME⁴. En los últimos años se han publicado diferentes ensayos clínicos y metaanálisis que han estudiado el papel de los GC a dosis bajas como FAME en la AR, así como su perfil de seguridad. Las principales características y conclusiones de estos ensayos clínicos aleatorizados aparecen resumidas en la *tabla 1*.

Eficacia de los glucocorticoides sistémicos en la artritis reumatoide

Harris et al.⁵ publicaron en 1983 el primer estudio que sugirió un posible efecto de los GC sobre el daño estructural en la AR. Era un estudio aleatorizado y controlado con placebo en el que se trató a 18 pacientes con AR activa con dosis bajas de prednisona (5 mg/día) durante 24 semanas, frente a 16 pacientes con placebo, objetivándose al final del seguimiento erosiones en un paciente del grupo de prednisona y en 4 pacientes del grupo placebo. Sin embargo, el pequeño tamaño muestral no permitió alcanzar conclusiones sólidas.

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: jlandreu@arrakis.es, jlandreus@gmail.com (J.L. Andreu-Sánchez).

Tabla 1
Ensayos clínicos que evalúan el efecto de los glucocorticoides en la artritis reumatoide

Autores (año)	N.º pacientes	Diseño	Evolución AR	Pauta de GC	FAME de base	Seguimiento	Valoración radiológica	Valoración clínica	Efectos adversos
Harris et al. ⁵ (1983)	34	Aleatorizado, doble-ciego	> 1 año (media 7,4 años)	Prednisona 5 mg/día	Sales de oro o D-penicilamina	32 semanas	GC superior a placebo	GC similar a placebo	2 fracturas vertebrales asintomáticas en grupo prednisona
Kirwan et al. ⁴ (1995)	128	Aleatorizado, doble ciego	< 2 años	Prednisolona 7,5 mg/día	Diversos	2 años	GC superior a placebo	GC superior a placebo (durante el primer año)	No
Van Gestel et al. ⁷ (1995)	40	Aleatorizado, doble ciego	Media de 2 años	Prednisona 10 mg/día en descenso	Sales de oro parenterales	44 semanas	GC similar a placebo	GC similar a placebo	No valorados
Boers et al. ⁸ (1997)	155	Aleatorizado, doble ciego	< 1 año	Prednisolona 60 mg/día en descenso hasta suspensión a la semana 28	SSZ ± MTX	56/80 semanas	GC superior a placebo (semana 40)	GC superior a placebo (semana 80)	Mínimo aumento de infecciones Disminución DMO los primeros 6 m (después se recupera)
Hansen et al. ¹⁴ (1999)	102	Aleatorizado Sin placebo Sin enmascaramiento	Variable (media 2,8 años en grupo GC y 8,5 en grupo no GC)	Prednisolona 6 mg/día (como media)	Diversos	Un año	Añadir GC al FAME no consigue mejores resultados	Añadir GC al FAME no consigue mejores resultados	Disminución DMO columna
Paulus et al. ¹⁵ (2000)	824	No aleatorizado No controlado Sin enmascaramiento	1-7 años (media 3,6 años)	Prednisona ≤ 5 mg/día	Ninguno	3 años	Ninguna ventaja de añadir GC al AINE	Ninguna ventaja de añadir GC al AINE	No valorados
Rau et al. ¹⁶ (2000)	196	Aleatorizado, doble ciego	< 2 años	Prednisolona 5 mg/día	Sales de oro o MTX	2 años	GC superior a placebo	No descrita	No descrita
Van Everdingen et al. ¹⁸ (2002)	81	Aleatorizado, doble ciego	< 1 año	Prednisona 10 mg/día	No. Rescate con SSZ en 6 meses; 50% de los pacientes en ambos grupos	2 años	GC superior a placebo	GC similar a placebo	Aumento de peso. Fx vertebral: 5 pacientes en el grupo GC y 2 pacientes en el grupo placebo (NS)
Capell et al. ²⁰ (2004)	167	Aleatorizado, doble ciego	< 3 años	Prednisolona 7 mg/día	SSZ	2 años	GC similar a placebo	GC similar a placebo	Aumento de peso Densitometría sin diferencias
Goekoop-Ruiterman et al. ¹³ (2005)	508	Aleatorizado, controlado	≤ 2 años	Prednisona 60 mg/día en pauta descendente (pauta COBRA)	Diversos	1 año	GC superior a no añadirlos	GC superior a no añadirlos	No diferencias significativas respecto a los demás grupos
Svensson et al. ²¹ (2005)	250	Aleatorizado, no usan placebo	< 1 año	Prednisolona 7,5 mg/día	MTX o SSZ	2 años	GC superior a no añadirlos	GC superior a no añadirlos	Densitometría sin diferencias
Wassenberg et al. ¹⁷ (2005)	192	Aleatorizado, doble-ciego	< 2 años	Prednisolona 5 mg/día	MTX o Sales de oro parenterales	2 años	GC superior a placebo	GC similar a placebo	Aumento de peso Glaucoma HTA Úlcera gástrica (sin alcanzar significación estadística)
Bakker et al. ²⁶ (2012)	236	Aleatorizado, doble-ciego	< 1 año	Prednisona 10 mg/día	MTX	2 años	GC superior a placebo	GC superior a placebo	Ganancia de peso

AINE: antiinflamatorio no esteroideo; AR: artritis reumatoide; DMO: densidad mineral ósea; FAME: fármaco antirreumático modificador de enfermedad; GC: glucocorticoide; MTX: metotrexato; NS: no significativo; SSZ: sulfasalazina.

En 1995, Kirwan et al.⁴ incluyeron a 128 pacientes con AR activa de menos de 2 años de evolución en un ensayo clínico doble-ciego que comparaba 7,5 mg diarios de prednisolona frente a placebo añadidos a un tratamiento con FAME convencionales. La enfermedad progresó en el primer año una media de 0,73 unidades en el grupo de prednisolona, según el método radiológico de Larsen, frente a 3,63 unidades en el grupo placebo ($p=0,052$). Además, se evidenció una mejoría clínica significativa en el grupo tratado con prednisolona. Tras 2 años de seguimiento, solo un 22% de los pacientes que habían recibido prednisolona presentaba erosiones radiológicas frente a un 45% en el grupo placebo ($p=0,007$). Tras suspender el tratamiento con prednisolona a los 2 años, se evidenció que durante el tercero⁶ hubo un incremento del daño radiológico, a pesar de que la mayoría de los pacientes seguían recibiendo tratamiento de fondo con un FAME.

Por el contrario, Van Gestel et al.⁷ no encontraron datos que probaran que el tratamiento con GC disminuyera el daño radiológico, a pesar de evidenciarse una mejoría clínica inicial. Su estudio consistió en un ensayo aleatorizado, doble-ciego y controlado con placebo en el que incluyeron a 40 pacientes con AR tratados con sales de oro parenterales tras el fracaso de otro FAME. Veinte pacientes recibieron 7,5 mg diarios de prednisona y 20 recibieron placebo durante 18 semanas. La duración media de la AR era de alrededor de 2 años en los 2 grupos.

El estudio COBRA⁸ comparó, en AR de menos de 2 años de evolución con criterios de mal pronóstico, una combinación de SSZ, MTX y prednisolona —en pauta descendente, desde 60 mg/día hasta 7,5 mg/día y suspensión a la semana 28— frente a SSZ en monoterapia. Se observó que el índice modificado de Sharp era significativamente mayor en el grupo de SSZ a las 28 ($p < 0,0001$), 56 ($p=0,004$) y 80 semanas ($p=0,01$). El menor deterioro radiológico en el grupo cuyo tratamiento incluía prednisolona se mantuvo a los 5 años de seguimiento⁹. Asumiendo que la SSZ en monoterapia y la combinación de MTX y SSZ tienen un efecto similar sobre la progresión de la enfermedad¹⁰, la diferencia entre los 2 grupos podría verosímilmente atribuirse a la administración de la prednisolona. Van Tuyl et al.¹¹ publicaron en 2009 un estudio que evaluaba la supervivencia, las comorbilidades y el daño estructural tras 11 años de seguimiento de los pacientes del estudio COBRA⁸. Los autores encontraron una diferencia significativa de 3,1 puntos por año en la puntuación del índice radiológico de Sharp/van der Heijde favorable al grupo de tratamiento combinado. Además, se observó una reducción de la mortalidad en el grupo que recibió tratamiento combinado.

Así mismo, se ha publicado un análisis del impacto de los diferentes regímenes de tratamiento del estudio BeSt a los 5 años de seguimiento¹². En el estudio BeSt¹³ se comparaba la pauta combinada del estudio COBRA⁸ con otros regímenes de tratamiento (monoterapia secuencial con diversos FAME, adición escalonada de MTX, SSZ e HCQ y tratamiento de inicio con MTX más infliximab) en 508 pacientes con AR de menos de 2 años de evolución. Se observó que los pacientes que habían recibido la pauta COBRA o la terapia combinada con MTX e infliximab experimentaron una mejoría funcional más rápida y una menor progresión radiológica al año de tratamiento que los pacientes de los grupos de monoterapia secuencial o de adición escalonada de FAME convencionales. El grupo que recibió la pauta COBRA presentó un menor daño articular, probablemente debido a una respuesta inicial más rápida que la obtenida en los grupos de monoterapia con FAME o de adición escalonada de FAME convencionales.

Sin embargo, Hansen et al.¹⁴, en un estudio aleatorizado, sin enmascaramiento y no controlado con placebo, publicado en 1999, no fueron capaces de demostrar superioridad de la prednisolona a una dosis media de 6 mg diarios frente a no añadir GC al FAME en la prevención del daño radiológico tras un año de tratamiento. Es

posible que esta diferencia de resultados con respecto al estudio de Kirwan et al.⁴ se deba en parte a que no se incluyeron pacientes con AR de reciente comienzo y a que los pacientes del grupo que recibió GC presentaban una AR con un tiempo de evolución significativamente menor (2,8 años frente a 8,5 años en el grupo sin GC), lo que pudo haber condicionado una mayor velocidad de progresión radiológica en el grupo tratado con GC.

En otro estudio, publicado por Paulus et al.¹⁵, un análisis *post hoc* tampoco demostró ninguna acción de la prednisona sobre la progresión radiológica, aunque dicho ensayo no se diseñó específicamente para estudiar los efectos del GC y se incluyó a pacientes con AR de 1 a 7 años de evolución.

En cambio, Rau et al.¹⁶ estudiaron una población con AR de menos de 2 años de evolución, encontrando diferencias significativas en los índices de daño radiológico a los 6, los 12 y los 24 meses entre 2 grupos (con o sin 5 mg diarios de prednisolona, ambos con MTX o sales de oro parenterales). El grupo placebo cuadruplicó la progresión del grupo tratado con prednisolona, principalmente en los primeros 6 meses de tratamiento. Los autores recomendaban el tratamiento con dosis bajas de prednisolona durante los 12 primeros meses tras el diagnóstico de AR como terapia puente, en espera del efecto del FAME. Posteriormente, el mismo grupo publicó nuevos resultados al respecto¹⁷, esta vez incluyendo a 192 pacientes (94 en el grupo prednisolona 5 mg/día y 98 en el grupo placebo) con AR de menos de 2 años de evolución, tratados con MTX o sales de oro parenterales. Las diferencias en la progresión radiológica según el índice de Ratingen entre ambos grupos fueron significativas a favor del grupo prednisolona durante todo el seguimiento de 24 meses, aunque mucho más marcadas durante los 6 primeros meses. Sin embargo, la mayor eficacia clínica de los GC no se mantuvo más allá de los 6 meses.

En 2002 salieron a la luz los resultados del ensayo clínico controlado con placebo de van Everdingen et al.¹⁸ en el que se incluyó a 81 pacientes con AR de menos de un año de evolución y que no habían recibido ningún FAME previamente. Se dividió a los pacientes en 2 grupos de tratamiento: 41 pacientes recibieron 10 mg de prednisona diaria y 40 recibieron placebo durante 2 años. Se permitió el uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) en ambos grupos y el inicio de SSZ a dosis de 2 g/día tras los 6 primeros meses de tratamiento, que fue introducida en los 2 grupos de forma homogénea. El grupo de prednisona mostró una mayor mejoría clínica en casi todas las variables medidas (principalmente, variables de valoración de la enfermedad por el paciente) pero esta diferencia no se mantuvo pasados 6 meses salvo en lo referente al recuento de articulaciones dolorosas y la fuerza de prensión. La progresión radiológica fue significativamente menor en el grupo de prednisona y esta diferencia sí persistió a los 2 años, con una puntuación del índice de Sharp de 16 ± 23 en el grupo prednisona frente a 29 ± 26 en el grupo placebo ($p=0,007$). En opinión de los autores del estudio, la discrepancia entre los resultados clínicos y radiológicos probablemente pudo atribuirse a un mayor uso de terapias complementarias en el grupo placebo. En el estudio de seguimiento a los 5 años¹⁹ (entre 2 y 3 años después de suspender el tratamiento) se encontró una menor progresión radiológica en el grupo de prednisona, en comparación con el grupo placebo, tanto en la puntuación total del índice radiológico de Sharp/van der Heijde ($p=0,01$) como en la puntuación de pinzamiento articular ($p=0,02$). No se encontraron diferencias en cuanto a las variables clínicas ni en el uso y duración del FAME.

El estudio de Capell et al.²⁰ no puso de manifiesto diferencias significativas de los GC en la prevención del daño radiológico. Dicho ensayo clínico, aleatorizado doble ciego y controlado con placebo, incluyó a 167 pacientes con AR de menos de 3 años de evolución tratados con SSZ que fueron a aleatorizados a recibir 7 mg diarios de prednisolona (84 pacientes) o placebo (83 pacientes) durante 2 años. El 59% de los pacientes con erosiones del grupo placebo y el 61% del grupo prednisolona presentaron progresión radiológica, sin

diferencias entre los 2 grupos en ninguna de las variables radiológicas. Tampoco se observaron diferencias significativas en cuanto a la eficacia clínica. Estos resultados contrastan enormemente con los obtenidos por otros autores^{4,16,18}. Diferencias entre las poblaciones estudiadas (genéticas y en el porcentaje de pacientes con enfermedad erosiva), el uso sistemático de SSZ como FAME y diferentes métodos para cuantificar el daño radiológico podrían explicar esta discrepancia.

Svensson et al.²¹ seleccionaron a 250 pacientes con AR activa de menos de un año de evolución, aleatorizando a 119 a recibir 7,5 mg/día de prednisolona y 131 a no recibir tratamiento ni placebo. Todos los pacientes recibieron un FAME a elección de su médico, fundamentalmente MTX o SSZ. El cambio en la puntuación radiográfica total según el índice de Sharp/van der Heijde fue menos pronunciado en el grupo prednisolona tanto al año como a los 2 años, siendo significativas las diferencias entre ambos grupos. El índice de erosiones también fue significativamente menor en el grupo de prednisolona y se registró una tendencia similar, pero sin significación estadística, en las puntuaciones de pinzamiento articular. Con respecto a la eficacia clínica, cuantificada con el DAS28, se encontraron diferencias significativas a favor del grupo prednisolona desde los 3 meses de tratamiento; dichas diferencias se mantuvieron durante un seguimiento de 2 años.

En 1997 se publicó el primer metaanálisis²², en el que se incluyeron 9 estudios sobre el uso de GC, con un total de 472 pacientes con AR. Un primer análisis comparó la eficacia de la prednisona a una dosis media de 10,2 mg/d frente a placebo, ácido acetilsalicílico, cloroquina y deflazacort. En el segundo, se comparó la prednisona frente a diversos FAME, entre los que se encontraban el MTX, la SSZ, la HCQ y las sales de oro parenterales. La prednisona resultó ser superior al placebo y aproximadamente igual de eficaz que los FAME convencionales con respecto a los parámetros clínicos y analíticos. No se estudió formalmente la evolución radiológica por la gran disparidad en la valoración de la progresión radiológica entre los diferentes estudios.

En 2010, se publicó otro metaanálisis²³, que intentaba definir las diferencias respecto al daño articular entre diferentes estrategias de tratamiento: monoterapia con FAME, terapia combinada de FAME más GC, GC en monoterapia y agentes biológicos. Se analizaron los datos de 70 ensayos y compararon con placebo la velocidad de progresión radiológica anual. Se evidenció que todos los grupos reducían en el primer año el índice de progresión en un 48-84%. Comparado con el grupo de monoterapia, el ritmo de progresión radiológica anual fue un 0,62% menor en el grupo de 2 FAME más GC ($p < 0,001$) y un 0,61% menor en el grupo de biológico más MTX ($p < 0,00001$). Los autores proponían reservar los agentes biológicos para pacientes que no responden al tratamiento combinado. Además, recomendaban futuros ensayos en los que se comparara directamente el tratamiento con un agente biológico más un FAME con 2 o 3 FAME y GC.

En una revisión de la *Cochrane Library*²⁴ de 2006, en la que solo se tuvieron en cuenta estudios con GC a dosis bajas comparados con placebo o AINE y en seguimiento a corto plazo, se concluyó que dosis equivalentes o inferiores a 15 mg de prednisolona diaria eran altamente efectivas en el control clínico de la AR. Este análisis excluyó la mayoría de los estudios anteriormente citados por tratarse de seguimientos a largo plazo.

Un metaanálisis posterior de la *Cochrane Library*²⁵ sobre la eficacia de los corticoides para inhibir la progresión del daño radiológico identificó 15 estudios controlados y aleatorizados que incluían a 1.414 pacientes con AR, la mayoría de reciente comienzo, en los que se comparaba un GC con placebo o ausencia de tratamiento. En la mayoría de los casos, el GC se usó sobre un régimen estándar de un FAME convencional. Se evaluaron las radiografías de manos o manos y pies de una forma estandarizada y la diferencia en cuanto a la progresión radiológica fue significativa en todos los estudios,

menos en uno. Este metaanálisis aporta una evidencia sólida y de calidad a favor del papel de los GC como FAME en la AR de menos de 2 años de evolución y añadidos a un FAME convencional.

Por último, es de destacar los resultados del estudio CAMERA II²⁶, un ensayo aleatorizado, controlado con placebo, que comparó directamente el tratamiento con MTX más 10 mg/día de prednisona frente a MTX y placebo, dentro de un protocolo de escalada de dosis y tratamiento ajustado a objetivo prefijado con intensificación terapéutica protocolizada. En el grupo de MTX + GC, el 78% de los pacientes no presentaba erosiones a los 2 años de seguimiento frente al 67% en el otro grupo ($p = 0,022$) y la puntuación de daño radiológico según el índice radiológico de Sharp/van der Heijde era 0,87 unidades menor en el grupo tratado con prednisona ($p = 0,001$). Dicho grupo también presentaba una mejor y más rápida respuesta clínica, incluyendo capacidad funcional y calidad de vida. Otro dato de enorme relevancia farmacoeconómica fue que solo el 20% de los pacientes tratados con MTX + GC frente al 40% de los tratados con MTX + placebo necesitó añadir un agente antifactor de necrosis tumoral alfa para conseguir un buen control de la enfermedad, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$).

En resumen, la adición de dosis bajas de GC al FAME convencional, idealmente MTX, en la AR de menos de 2 años de evolución ha demostrado sólidamente reducir la progresión radiológica, mejorar los síntomas y signos de la enfermedad, mejorar el pronóstico funcional de los pacientes y reducir la necesidad de usar terapia biológica para mantener a los pacientes con un adecuado control clínico de la enfermedad.

Seguridad de los glucocorticoides sistémicos en la artritis reumatoide

Tras más de 60 años de experiencia, no se ha clarificado totalmente en qué medida el riesgo de los principales efectos adversos (EA) derivados del uso de GC depende del régimen de tratamiento, qué probabilidad de EA presenta el uso de GC y si este riesgo se mantiene a largo plazo a pesar de su suspensión. Sigue existiendo desconfianza hacia sus efectos secundarios por parte de los médicos y pacientes a pesar de que los estudios controlados comentados anteriormente han puesto de manifiesto un perfil de seguridad excepcionalmente favorable. Además, hay que valorar las características del paciente, la enfermedad de base, las comorbilidades presentes, la dosis y el tiempo de uso para definir los riesgos de forma individualizada.

Hoes et al.²⁷ demostraron en un metaanálisis que en la AR el riesgo de EA debidos al uso de GC es notablemente menor (43 EA de cada 100 paciente-años) que en la polimialgia reumática (88 EA de cada 100 paciente-años) o en la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) (550 EA de cada 100 paciente-años). En estos resultados parecen influir no solo el diseño del estudio (en la mayoría de los diseños de los estudios en AR no se recogen de forma sistemática la frecuencia de EA al contrario que en EII), sino también las características de la población estudiada. En la AR es conocido que la mayoría de los EA de los GC se producen con dosis altas y que a largo plazo se produce un menor número de EA. En dicho metaanálisis cuantificaron el riesgo de EA con dosis medias o bajas de GC a partir del primer mes de tratamiento y seguían encontrando un riesgo bajo, confirmando el buen perfil de seguridad a corto plazo de las dosis bajas de GC descrito en estudios anteriores⁴. Los EA más frecuentes que encontraron fueron alteraciones psicológicas leves o del comportamiento, seguidos de problemas gastrointestinales menores, como dispepsia.

En el seguimiento a 11 años del estudio COBRA⁸, los principales EA que se atribuyeron al uso de GC fueron la hipertensión, la hiperglucemia y las cataratas ($p = 0,02$). Sin embargo, en el grupo tratado con GC, fueron menos frecuentes la hipercolesterolemia, el

cáncer y las infecciones. Además, los pacientes tratados con GC no presentaron una mayor incidencia de problemas cardiovasculares u osteoporosis. De hecho, el tratamiento de la enfermedad, al reducir la actividad inflamatoria, podría revertir la alteración del perfil lipídico, actuando como cardioprotector²⁸.

En otro metaanálisis publicado en 2009²⁹, se encontró también un balance favorable entre el beneficio esperado y el riesgo de EA asociado al uso de dosis bajas GC a largo plazo —más de un año— en AR. Las mismas conclusiones pueden extraerse del estudio BeST tras 5 años de seguimiento¹², en el que no se evidenció que comenzar con una terapia combinada con GC aumentara el riesgo de toxicidad a largo plazo, siendo la mortalidad y los EA similares en todos los grupos de tratamiento.

El ensayo CAMERA II²⁶ encontró incluso efectos beneficiosos en el grupo MTX + GC, con menos náuseas y menor alteración del perfil hepático. Sin embargo, encontraron mayor ganancia de peso y mayores niveles de glucemia tras los 2 años de tratamiento atribuíbles al uso de GC. Un ligero aumento de peso es habitual, incluso con dosis bajas de GC, pero suele ser reversible tras la suspensión del tratamiento^{8,17,18,20}.

Otra de las grandes inquietudes respecto al uso crónico de GC es el aumento de la susceptibilidad a infecciones. El riesgo de infección aumenta con la dosis y la duración del tratamiento y es discreto en pacientes que usan dosis bajas, aunque la dosis acumulada sea elevada³⁰. En un metaanálisis³¹ de 71 estudios, que incluía a 2.111 pacientes con diferentes afecciones y diferentes dosis de GC, se observó que el riesgo relativo de infección era de 2. Sin embargo, en los 5 estudios que incluían a pacientes tratados con GC indicados por enfermedades reumáticas no se encontró un riesgo de infección significativamente elevado, así como tampoco en el subgrupo de pacientes tratados con dosis inferiores a 20 mg al día de prednisona, independientemente del proceso por el que se indicaba el GC.

Sin embargo, Dixon et al.³² encontraron, mediante un modelo en el que se usó la dosis acumulada de GC, que haber consumido GC en el pasado en una población con AR de más de 65 años también aumentaba el riesgo de infecciones a los 2-3 años tras su suspensión, si bien el riesgo era mucho mayor si el consumo de GC era actual o en los 6 meses previos. De 16.207 pacientes, 1.947 desarrollaron una infección grave en un seguimiento de 3,8 años. Los autores calcularon que un uso actual de 5 mg diarios de prednisona de forma continuada confería un aumento del riesgo de infección grave de un 30, un 46 y un 100% al tercer mes, sexto mes y tercer año, respectivamente. Obviamente, no es posible descartar un sesgo de indicación, al prescribirse los GC a pacientes con una AR con mayor actividad inflamatoria a pesar del tratamiento convencional, dado que la actividad inflamatoria de la AR también se ha implicado como un factor favorecedor del desarrollo de infecciones.

Diversos estudios sobre la aparición de fracturas en la osteoporosis corticoidea han sugerido que dicho riesgo viene determinado por varios factores, como la densidad mineral ósea (DMO) antes y después del tratamiento, la dosis de GC, la duración del tratamiento, la enfermedad subyacente, el riesgo de caídas y, por último, la resistencia ósea, ya que se ha observado que los pacientes que reciben GC tienen fracturas con valores más elevados de DMO³³⁻³⁶. De todos estos factores, los más contrastados son la dosis y la duración del tratamiento, aunque no se ha logrado llegar a un consenso sobre la dosis que podría considerarse segura. A un subgrupo de 24 pacientes incluidos en el estudio de Kirwan⁴, se les realizó una DMO anual de columna lumbar y cuello femoral. Aunque el grupo prednisona perdió más masa ósea en la columna lumbar durante el primer año de tratamiento, esta diferencia con el grupo placebo se compensó durante el segundo año y al final del mismo no había diferencias significativas³⁷. En esta misma línea, en una revisión³⁸ de Verhoeven y Boers se concluyó que la pérdida de masa ósea

ocurría precozmente en el curso del tratamiento con dosis bajas de GC pero se estabilizaba con el tiempo en pacientes que recibían tratamiento prolongado e incluso se revertía al suspender el tratamiento. Estos hallazgos sugieren que el efecto perjudicial inicial de los GC sobre el remodelado óseo se vería compensado por la importante reducción en la carga inflamatoria, llegando incluso a proteger el hueso^{21,30}. Es necesario tener en cuenta que la actividad de la AR conlleva una reducción en la actividad física y una considerable elevación de citocinas inflamatorias que estimularían la diferenciación de los osteoclastos. Por ello, la disminución en la carga inflamatoria reduciría la pérdida de masa ósea^{30,33}.

La hiperglucemia puede aparecer con relativa rapidez tras el inicio de tratamiento con GC. Con dosis diarias inferiores a 8 mg de prednisona, el riesgo de hiperglucemia se sitúa en 1,77 (IC del 95%, 1,54-2,02) y aumenta paralelamente a la dosis de GC usada, llegando a ser de 10,34 (IC del 95%, 3,16-33,90) para dosis superiores a 25 mg de prednisona diarios³⁹. Los pacientes que previamente tienen factores de riesgo para el desarrollo de diabetes mellitus, como obesidad o antecedentes familiares, tienen a su vez un mayor riesgo de presentar hiperglucemia durante el tratamiento con GC²⁸. Afortunadamente, la aparición de una diabetes mellitus franca con dosis bajas de GC es muy rara³³.

Los efectos secundarios de los GC a dosis bajas documentados por los diferentes estudios son mucho menos frecuentes que los observados con dosis elevadas de GC. Si además se tiene en cuenta el sesgo de indicación, es bastante probable que las complicaciones directamente relacionadas con el uso de GC a dosis bajas sean incluso menos frecuentes. Es necesario resaltar que los pacientes con enfermedad más grave y con más comorbilidades tienen una mayor probabilidad de recibir tratamiento con GC que los pacientes con AR bien controlada, por lo que la atribución de determinados acontecimientos adversos al uso de GC en los estudios observacionales no aleatorizados es cuestionable desde un punto de vista metodológico.

Conclusiones

Existe evidencia sólida, generada en ensayos clínicos de alta calidad metodológica, de que los GC a dosis bajas poseen un efecto modificador del daño estructural en la AR de corta evolución. Esto es debido probablemente a que los GC inhiben la producción de citocinas inducidas por el receptor del factor- $\kappa\beta$ ligando, que activan los osteoclastos.

No existen estudios que hayan evaluado si el efecto protector se sigue manteniendo a partir de los 2 años de uso continuado. No obstante, hay evidencia de que la mejoría producida en la AR temprana mejora el pronóstico tras 10 años de seguimiento. La recomendación sería interrumpirlos a los 2 años⁴⁰. Por otra parte, los GC también han demostrado eficacia como terapia puente⁴⁰.

Nuestra recomendación es empezar tratamiento de forma temprana con una pauta ascendente de MTX más GC a dosis bajas durante los 2 primeros años de la enfermedad, como así postulan las últimas guías EULAR⁴¹ en el tratamiento de la AR. La toxicidad no ha demostrado ser más elevada que la de otros FAME y su uso a dosis bajas durante los 2 primeros años de la enfermedad parece razonablemente seguro, en parte debido a los beneficios que provoca el lograr el control de la actividad inflamatoria sobre el metabolismo óseo y lipídico. Por tanto, los GC deberían posicionarse, junto al MTX adecuadamente escalado, como piedra angular en el tratamiento de la AR de reciente comienzo, atendiendo al aval de una evidencia científica firme, numerosa y de calidad. No se conocen con precisión las dosis óptimas, las pautas de descenso y el momento de la administración, así como de la eficacia de su utilización a largo plazo.

Responsabilidades éticas

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.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Hench PS, Kendall EC, Slocumb CH, Polley HF. Effects of cortisone acetate and pituitary ACTH on rheumatoid arthritis, rheumatic fever and certain other conditions. *Arch Intern Med (Chic)*. 1950;85:545-666.
- Joint Committee of the Medical Research Council and Nuffield Foundation on clinical trials of cortisone, ACTH and other therapeutic measures in chronic rheumatic diseases. A comparison of cortisone and aspirin in the treatment of early cases of rheumatoid arthritis. *Br Med J*. 1954;29:1223-7.
- Joint Committee of the Medical Research Council and Nuffield Foundation on clinical trials of cortisone, ACTH and other therapeutic measures in chronic rheumatic diseases. A comparison of prednisolone with aspirin or other analgesics in the treatment of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1959;18:173-88.
- Kirwan JR. The effect of glucocorticoids on joint destruction in rheumatoid arthritis. *New Engl J Med*. 1995;333:142-6.
- Harris Jr ED, Emkey RD, Nichols JE, Newberg A. Low dose prednisone therapy in rheumatoid arthritis: a double blind study. *J Rheumatol*. 1983;10:713-21.
- Hickling P, Jacoby RK, Kirwan JR, the Arthritis and Rheumatism Council Low dose Glucocorticoid Study Group. Joint destruction after glucocorticoids are withdrawn in early rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol*. 1998;37:930-6.
- Van Gestel AM, Laan RF, Haagsma CJ, van de Putte LB, van Riel PL. Oral steroids as bridge therapy in rheumatoid arthritis patients starting with parenteral gold. A randomized double-blind placebo-controlled trial. *Br J Rheumatol*. 1995;34:347-51.
- Boers M, Verhoeven AC, Markusse HM, van de Laar MA, Westhovens R, van Denderen JC, et al. Randomised comparison of combined step-down prednisolone, methotrexate and sulphasalazine with sulphasalazine alone in early rheumatoid arthritis. *Lancet*. 1997;350:309-18.
- Landewe RB, Boers M, Verhoeven AC, Westhovens R, van de Laar MA, Markusse HM, et al. COBRA combination therapy in patients with early rheumatoid arthritis: long-term structural benefits of a brief intervention. *Arthritis Rheum*. 2002;46:347-56.
- Haagsma CJ, van Riel PL, de Jong AJ, van de Putte LB. Combination of sulphasalazine and methotrexate versus the single components in early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled, double blind, 52 week clinical trial. *Br J Rheumatol*. 1997;36:1082-8.
- Van Tuyl LH, Boers M, Lems WF, Landewé RB, Han H, van der Linden S, et al. Survival, comorbidities and joint damage 11 years after the COBRA combination therapy trial in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:807-12.
- Klarenbeek NB, Güler-Yüksel M, van der Kooij SM, Han KH, Roday HK, Kerstens PJ, et al. The impact of four dynamic, goal-steered treatment strategies on the 5-year outcomes of rheumatoid arthritis patients in the BeSt study. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:1039-46.
- Goekoop-Ruiterman YPM, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, van Zeben D, Kerstens PJSM, Hazes JMW, et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study). *Arthritis Rheum*. 2005;52:3381-90.
- Hansen M, Podenphant J, Florescu A, Stoltenberg M, Borch A, Kluger E, et al. A randomised trial of differentiated prednisolone treatment in active rheumatoid arthritis. Clinical benefits and skeletal side effects. *Ann Rheum Dis*. 1999;58:713-8.
- Paulus HE, Di Primeo D, Sanda M, Lynch JM, Schwartz BA, Sharp JT, et al. Progression of radiographic joint erosion during low dose corticosteroid treatment of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2000;27:1632-7.
- Rau R, Wassenberg S, Zeidler H. Low dose prednisolone therapy (LDPT) retards radiographically detectable destruction in early rheumatoid arthritis. *Z Rheumatol*. 2000;59 Suppl 2:11/90-6.
- Wassenberg S, Rau R, Steinfeld P, Zeidler H. Very low-dose prednisolone in early rheumatoid arthritis retards radiographic progression over two years. *Arthritis Rheum*. 2005;52:3371-80.
- Van Everdingen AA, Siewertsz van Reesema DR, Jacobs JWG, Bijlsma JWJ. The clinical effect of glucocorticoids in patients with rheumatoid arthritis may be masked by decreased use of additional therapies. *Arthritis Rheum*. 2004;51:233-8.
- Jacobs JWG, van Everdingen AA, Verstapen MM, Bijlsma JWJ. Followup radiographic data on patients with rheumatoid arthritis who participated in a two-year trial of prednisone or placebo. *Arthritis Rheum*. 2006;54:1422-8.
- Capell HA, Madhok R, Hunter JA, Porter D, Morrison E, Larkin J, et al., on behalf of the WOSERACT group. Lack of radiological and clinical benefit over two years of low dose prednisolone for rheumatoid arthritis: results of a randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2004;63:797-803.
- Svensson B, Boonen A, Albertsson K, van der Heijde D, Keller C, Hafström I, for the BARFOT Study Group. Low-dose prednisolone in addition to the initial disease-modifying antirheumatic drug in patients with early active rheumatoid arthritis reduces joint destruction and increases the remission rate. *Arthritis Rheum*. 2005;52:3360-70.
- Saag KG, Criswell LA, Sems KM, Nettleman MD, Kolluri S. Low-dose corticosteroids in rheumatoid arthritis. A meta-analysis of their moderate-term effectiveness. *Arthritis Rheum*. 1996;39:1818-25.
- Graudal N, Jürgens G. Similar effects of disease-modifying antirheumatic drugs, glucocorticoids, and biological agents on radiographic progression in rheumatoid arthritis. Meta-analysis of 70 randomized placebo-controlled or drug-controlled studies including 112 comparisons. *Arthritis Rheum*. 2010;62:2852-6.
- Gotzsche PC, Johansen HK. Short-term low-dose corticosteroids vs placebo and nonsteroidal antiinflammatory drugs in rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;3.
- Kirwan J, Bijlsma JW, Boers M, Shea BJ. Effects of glucocorticoids on radiological progression in rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;4:CD0066365.
- Bakker MF, Jacobs JW, Welsing PM, Verstappen SM, Tekstra J, Ton E, et al. Low-dose prednisone inclusion in a methotrexate-based, tight control strategy for early rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2012;156:329-39.
- Hoes JN, Jacobs JW, Verstappen SM, Bijlsma JW, Van der Heijden GJ. Adverse events of low-to medium dose oral glucocorticoids in inflammatory diseases: A meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2009;69:1833-8.
- Wallberg-Jonsson S, Johansson H, Ohman ML, Rantapää-Dahlqvist S. Extent of inflammation predicts cardiovascular disease and overall mortality in seropositive rheumatoid arthritis. A retrospective cohort study from disease onset. *J Rheumatol*. 1999;26:2562-71.
- Ravindran V, Rachapalli S, Choy EH. Safety of medium to long term glucocorticoid therapy in rheumatoid arthritis: A meta-analysis. *Rheumatology*. 2009;48:807-11.
- Da Silva JAP, Jacobs JWG, Kirwan JR, Boers M, Saag KG, Inês LBS, et al. Safety of low dose glucocorticoid treatment in rheumatoid arthritis: published evidence and prospective trial data. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:285-93.
- Stuck AE, Minder CE, Frey FJ. Risk of infectious complications in patients taking glucocorticosteroids. *Rev Infect Dis*. 1989;11:954-63.
- Dixon WG, Abrahamowicz M, Beauchamp M, Ray DW, Bernatsky S, Suissa S, et al. Immediate and delayed impact of oral glucocorticoid therapy on risk of serious infection in older patients with rheumatoid arthritis: A nested case-control analysis. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:1128-33.
- Bijlsma JWJ, van Everdingen AA, Huisman M, de Nijs RN, Jacobs JWG. Glucocorticoids in rheumatoid arthritis. Effects on erosions and bone. *Ann NY Acad Sci*. 2002;966:82-90.
- Sambrook PN, Lane NE. Corticosteroid osteoporosis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2001;15:401-13.
- Luengo M, Picado C, Del Río L, Guañabens N, Montserrat JM, Setoain J. Vertebral fractures in steroid dependent asthma and involutional osteoporosis: A comparative study. *Thorax*. 1991;46:803-6.
- Peel NFA, Moore DJ, Barrington NA, Bax DE, Eastell R. Risk of vertebral fracture and relationship to bone mineral density in steroid treated rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1995;54:801-6.
- Reid DM, Cooper C, Kirwan JR. Effects of corticosteroids on bone mass over two years when used in the management of early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1996;35 Suppl 1:210.
- Verhoeven AC, Boers M. Limited bone loss due to corticosteroids. A systematic review of prospective studies in rheumatoid arthritis and other diseases. *J Rheumatol*. 1997;24:1495-503.
- Gurwitz JH, Bohn RL, Glynn FJ, Monane M, Mogun H, Avorn J. Glucocorticoids and the risk for initiation of hypoglycemic therapy. *Arch Intern Med*. 1994;154:97-101.
- Gorter SL, Bijlsma JW, Cutolo M, Gomez-Reino J, Kouloumas M, Somolen JS, et al. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with glucocorticoids: A systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1010-4.
- Hoes JN, Jacobs JW, Boers M, Boumpas D, Buttgeriet F, Caeyers N, et al. EULAR evidence-based recommendations on the management of systemic glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:1560-7.