

Uso de glucocorticoides en la artritis reumatoide. ¿Cuándo y cómo deben usarse los esteroides en la artritis reumatoide?

Lucía Silva Fernández, Mónica Fernández Castro y José Luis Andreu Sánchez

Servicio de Reumatología. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Madrid. España.

Los glucocorticoides (GC) son un elemento fundamental en el tratamiento de la artritis reumatoide (AR). A pesar de su uso generalizado, en la actualidad todavía persiste el debate sobre las ventajas y los inconvenientes de su uso a dosis bajas en pacientes con AR. En los últimos años se han realizado diversos ensayos clínicos que pretenden definir tanto el beneficio de los GC como fármacos modificadores de la enfermedad en AR como sus efectos secundarios a largo plazo. Los resultados de estos ensayos proporcionan evidencia sólida de que los GC a bajas dosis poseen un efecto modificador del daño estructural en AR de corta evolución y de que sus efectos secundarios, usados en dichas condiciones clínicas, se limitan al desarrollo de hiperglucemia, cataratas y aumento transitorio de peso.

Palabras clave: Artritis reumatoide. Glucocorticoides. Fármacos modificadores de enfermedad.

Use of Glucocorticosteroids in Rheumatoid Arthritis. How and When Should Steroids Be Used in Rheumatoid Arthritis?

Glucocorticoids (GC) are a mainstay of the therapy in rheumatoid arthritis (RA). Currently, and despite their extensive use, the discussion about the benefits and adverse effects of low dose GC in the management of RA persists. In recent years, a number of clinical trials have attempted to establish the benefits of long-term GC use as a disease-modifying antirheumatic drug in RA, and to define their side effects. Results of these clinical trials

provide solid evidence that low-dose GC can inhibit radiographic damage in early RA, and that side effects of GC, when used in that clinical framework, are limited to hyperglycaemia, cataracts, and transient weight gain.

Key words: Rheumatoid arthritis. Glucocorticosteroids. Disease-modifying anti-rheumatic drugs.

Introducción

Hace más de 50 años que se comenzó a usar los glucocorticoides (GC) en el tratamiento de la artritis reumatoide (AR). Sin embargo, hasta hace tan sólo una década prácticamente no se había planteado su potencial papel como fármaco modificador de la enfermedad (FME) y su capacidad para prevenir el daño radiológico. Algunos estudios iniciales^{1,2} indicaban un papel modificador de la enfermedad, pero en los años siguientes, probablemente debido a la inquietud suscitada por la aparición de múltiples efectos secundarios, se comenzó a usar los GC con mayor precaución, y apenas había estudios sobre su uso en la AR durante ese tiempo.

En los últimos años, se han publicado diferentes ensayos clínicos en los que se ha investigado el papel de los GC a dosis bajas como FME en la AR, así como caracterizar sus efectos secundarios. Son ensayos clínicos aleatorizados, con diferentes diseños y tiempos de seguimiento variables; sus principales características aparecen resumidas en la tabla 1.

Eficacia de los glucocorticoides sistémicos en la artritis reumatoide

El primer estudio que indicó un posible efecto de los GC sobre el daño estructural en la AR fue el publicado por Harris et al³ en 1983. 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, que posteriormente de manera brusca se suspendió, en comparación con 16 pacientes

Conflictos de intereses: Ninguno de los autores tiene conflictos de intereses que declarar.

Correspondencia: Dr. J.L. Andreu Sánchez.
Servicio de Reumatología. Hospital Universitario Puerta de Hierro.
San Martín de Porres, 4. 28035 Madrid. España.
Correo electrónico: jlandreu@arrakis.es

Manuscrito recibido el 2-1-2007 y aceptado el 25-1-2007.

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

Autores (año)	Pacientes (n)	Diseño	Evolución de la AR	Pauta de GC	FME de base	Seguimiento	Valoración radiológica	Valoración clínica	Efectos adversos
Harris et al ³ (1983)	34	Aleatorizado, doble ciego	> 1 año (media, 7,4 años)	Prednisolona 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 prednisolona
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 ⁶ (1995)	40	Aleatorizado, doble ciego	Media de 2 años	Prednisolona 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 meses (después se recupera)
Zeidler et al ¹⁷ (1998)	375	Aleatorizado, abierto	< 3 años	Prednisolona ≤ 10 mg/día	Ciclosporina A o sales de oro	18 meses	GC superior a no añadirlos	No descrita	No se valoran los GC por separado
Hansen et al ¹⁴ (1999)	102	Aleatorizado. Sin placebo. Sin enmascaramiento	Variable (media, 2,8 años en grupo GC y 8,5 en grupo sin GC)	Prednisolona 6 mg/día (como media)	Diversos	1 año	Añadir GC al FME no consigue mejores resultados	Añadir GC al FME 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)	Prednisolona ≤ 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	Prednisolona 10 mg/día	No. Rescate con SSZ en 6 meses; el 150% de los pacientes en ambos grupos	2 años	GC superior a placebo	GC similar a placebo	Aumento de peso. Fx vertebral: 5 pacientes en grupo GC y 2 pacientes en el grupo placebo (N5)
Capell et al ²¹ (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	Prednisolona 60 mg/día en pauta descendente (pauta COBRA)	Diversos	1 año	GC superior a no añadirlos	GC superior a no añadirlos	Sin diferencias significativas respecto a los demás grupos
Svensson et al ²² (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 ²³ (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)

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; AR: artritis reumatoide; DMO: densidad mineral ósea; FME: fármaco modificador de enfermedad; Fx: fractura; GC: glucocorticoide; HTA: hipertensión arterial; MTX: metotrexato; NS: no significativo; SSZ: sulfasalazina.

tratados con placebo. Aunque a las 12 semanas había una mejoría del número de articulaciones dolorosas en el grupo tratado con prednisona, no se observaron diferencias entre ambos grupos a las 24 semanas. Tras la suspensión del fármaco, hubo un claro empeoramiento en el grupo de prednisona, lo que fue interpretado como un signo de eficacia. En cuanto a la progresión radiológica, al final del seguimiento se evidenciaron erosiones en un paciente del grupo de prednisona y en 4 pacientes del grupo placebo. Desgraciadamente, el número total de pacientes incluidos fue pequeño, lo que impide obtener conclusiones sólidas.

Hubo que esperar 12 años para que Kirwan⁴ publicara los resultados de un ensayo clínico a doble ciego, en el que se incluyó a 128 pacientes con AR activa de menos de 2 años de evolución, a quienes se aleatorizó a recibir 7,5 mg de prednisolona diaria o placebo. Además, se les permitió recibir cualquier otro fármaco para el tratamiento de la AR a juicio de su equipo médico habitual, salvo corticoides sistémicos. Utilizando el método radiológico de Larsen, la enfermedad progresó en el primer año una media de 0,73 unidades en el grupo de prednisolona frente a 3,63 unidades en el grupo placebo ($p = 0,052$). A los 2 años, el índice de Larsen aumentó 0,72 unidades en el grupo de prednisolona frente a 5,37 unidades en el grupo placebo ($p = 0,004$). A los 3 meses de iniciar el tratamiento había una mayor reducción de los índices de discapacidad y dolor, así como del recuento articular en los pacientes tratados con prednisolona, y tras 2 años de seguimiento, sólo un 22% de los pacientes que habían recibido prednisolona presentaban 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 tercero⁵ hubo un incremento del daño radiológico, a pesar de que la mayoría de los pacientes seguían recibiendo tratamiento de fondo con un FME. Durante el tercer año, la progresión radiológica de los que habían recibido prednisolona fue similar a la que presentó el grupo placebo durante el primer año de seguimiento.

Van Gestel et al⁶ realizaron un ensayo aleatorizado, a 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 FME. Los criterios de inclusión de este estudio no fijaban un límite al tiempo de evolución de la AR; la duración media de la enfermedad fue de 21,5 meses en el grupo de prednisona y de 29,5 meses en el grupo placebo. Veinte pacientes recibieron 7,5 mg diarios de prednisona y 20, placebo, durante 18 semanas. En el seguimiento, a las 20 y 44 semanas, no se constató ningún beneficio de la prednisona en el daño radiológico. La actividad clínica mejoró notablemente en el grupo de prednisona durante las primeras semanas; sin embargo, a la semana 44 no había diferencias significativas entre ambos grupos.

Posteriormente, se publicó el metaanálisis de Saag et al⁷ en el que se incluyeron 9 estudios sobre el uso de GC, con un total de 472 pacientes con AR. Un primer metaanálisis comparó la eficacia de la prednisona a una dosis media de 10,2 mg/día frente a placebo, ácido acetilsalicílico, cloroquina (CQ) y deflazacort. En el segundo se comparó la prednisona con diversos FME, entre los que se encontraban el metotrexato (MTX), la sulfasalazina (SSZ), la hidroxiclороquina (HCQ) y las sales de oro parenterales. La prednisona resultó ser superior al placebo y aproximadamente igual de eficaz que otros FME con respecto a los parámetros clínicos y analíticos. No se estudió formalmente la evolución radiológica por la gran disparidad en la valoración de progresión radiológica entre los estudios.

El estudio COBRA⁸ comparó, en AR de menos de 2 años de evolución (mediana de 4 meses) 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) con SSZ en monoterapia. Se observó que el índice modificado de Sharp era significativamente mayor en el grupo de SSZ sola 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. Si asumimos que tanto la SSZ como la combinación de MTX y SSZ tienen un efecto similar en la progresión de la enfermedad, como parecen demostrar diversos estudios¹⁰⁻¹³, la diferencia de mejoría entre los dos grupos podría atribuirse a la pauta de prednisolona. Es más, en el estudio BeSt¹³, en el que también se comparó la pauta combinada del estudio COBRA (pauta COBRA) con otros regímenes de tratamiento (monoterapia secuencial con diversos FME, 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 experimentaban 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 FME convencionales. Es más, los resultados del grupo de la pauta COBRA fueron clínica y radiológicamente similares a los del grupo de terapia combinada inicial con MTX e infliximab.

Sin embargo, Hansen et al¹⁴, 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 FME en la prevención del daño radiológico tras un año de tratamiento. Es posible que esta diferencia de resultados con respecto al estudio de Kirwan⁴ se deba en parte a que no se incluyó a 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 al¹⁵, un análisis post hoc tampoco demostró ninguna acción de la prednisona en la progresión radiológica, aunque dicho ensayo no se diseñó específicamente para estudiar los efectos de la prednisona y se incluyó a pacientes con AR de 1 a 7 años de evolución.

En el año 2000 Rau et al¹⁶ publicaron un estudio aleatorizado, a doble ciego en el que se comparaba la administración diaria de 5 mg de prednisolona con placebo en pacientes con AR de menos de 2 años de evolución en los que se permitía el tratamiento concomitante con MTX o sales de oro parenterales. Encontraron diferencias significativas en los índices de daño radiológico a los 6, 12 y 24 meses entre ambos grupos, debido fundamentalmente a la rápida progresión durante los primeros 6 meses en el grupo placebo, que cuadruplicó la progresión del grupo tratado con prednisolona. Durante el segundo año hubo sólo una pequeña progresión en ambos grupos, aunque sólo 76 de los 196 pacientes incluidos completaron los 2 años de seguimiento. Los autores recomendaban el tratamiento con dosis bajas de prednisolona durante los primeros 12 meses tras el diagnóstico de AR como terapia puente, en espera del efecto del FME en la progresión radiológica. En un estudio¹⁷ previo del mismo grupo, en el que se comparaba el tratamiento de fondo con ciclosporina A y sales de oro parenterales, ya se indicaba un posible efecto protector de los GC en el daño radiológico.

Van Everdingen et al¹⁸ publicaron en 2002 los resultados de un ensayo clínico controlado con placebo de atrevido diseño. Se incluyó a 81 pacientes con AR de menos de un año de evolución y que no habían recibido ningún FME previamente. Se asignó aleatoriamente a los pacientes a dos grupos de tratamiento, de manera que 41 pacientes recibirían 10 mg de prednisona diaria y 40 recibirían placebo durante 2 años. Se permitía el uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) en ambos grupos y la introducción de SSZ a dosis de 2 g/día como medicación de rescate tras los primeros 6 meses de tratamiento. A los 6 meses, 39 de los 71 pacientes que completaron el estudio estaban recibiendo SSZ (20 de 35 pacientes en el grupo placebo y 19 de 36 pacientes en el grupo de prednisona). El grupo de prednisona mostró una mayor mejoría clínica en casi todas las variables medidas, pero esta diferencia no se mantenía pasados los 6 meses, salvo en lo referente al recuento de articulaciones dolorosas y la fuerza de prensión. Tras analizar variables relacionadas con el bienestar, encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al estado de ánimo y las escalas analgicovisuales (EAV) para el dolor y la valoración general de la enfermedad por parte del paciente a los 3 meses del

estudio¹⁹. La progresión radiológica fue significativamente menor en el grupo de prednisona, y esta diferencia sí se mantenía a los 2 años (puntuación del índice de Sharp de 16 ± 23 en el grupo prednisona frente a 29 ± 26 en el grupo placebo, a los dos años; $p = 0,007$). Los autores opinaban que la discrepancia entre los resultados clínicos y radiológicos probablemente podía atribuirse a un mayor uso de terapias complementarias en el grupo placebo, como analgésicos, AINE, fisioterapia o infiltraciones intraarticulares, que podría mejorar las variables clínicas sin evitar el daño radiológico^{17,18}. En el estudio de seguimiento a los 5 años²⁰ (entre 2 y 3 años después de suspender el tratamiento), se valoró la progresión radiológica anual y el número de pacientes con enfermedad no erosiva al final del seguimiento. No se encontraron diferencias en cuanto al uso y duración de FME, el Disease Activity Score (DAS)-28 o las variables clínicas, salvo la concentración de proteína C reactiva (PCR), que fue menor en el grupo de prednisona. 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 ($p = 0,02$), con una tendencia similar en la enfermedad erosiva. Estos últimos resultados indicaban que la prednisona a dosis bajas en la AR de reciente comienzo tenía capacidad modificadora de la enfermedad.

En cambio, el estudio de Capell et al²¹ no puso de manifiesto ningún efecto de los GC en la prevención del daño radiológico. Dicho ensayo clínico, aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo, incluyó a 167 pacientes con AR de menos de 3 años de evolución tratados con SSZ a quienes se aleatorizó 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 de prednisolona presentaron progresión radiológica, sin diferencias entre los dos 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 FME y diferentes métodos para cuantificar el daño radiológico podrían explicar esta discrepancia.

Svensson et al²² seleccionaron a 250 pacientes con AR activa de menos de un año de evolución, aleatorizaron a 119 para recibir 7,5 mg/día de prednisolona y los compararon con 131 pacientes que no recibieron GC sistémicos. No se utilizó placebo, por lo que no hubo enmascaramiento. Todos los pacientes recibieron además un FME a elección de su médico (fundamentalmente MTX o SSZ), y se permitió el uso de AINE e inyecciones intraarticulares de hexacetónido de triamcinolona.

El cambio en la puntuación radiográfica total, según el índice de Sharp modificado por Van der Heijde, fue menos pronunciada en el grupo de prednisolona tanto al año como a los 2 años, con diferencias significativas entre ambos grupos. El índice de erosiones también fue significativamente menor en el grupo de prednisolona, y se registró una tendencia similar, sin significación estadística, en cuanto al índice de pinzamiento articular. Con respecto a la eficacia clínica, cuantificada con el DAS-28, se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos a favor del grupo de prednisolona desde los 3 meses de tratamiento; estas diferencias se mantuvieron durante todo el seguimiento (6, 12, 18 y 24 meses).

Recientemente, Wassenberg et al²³ han publicado nuevos datos sobre el estudio previo de Rau et al¹⁶, en el que se incluyó 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 de prednisolona durante todo el seguimiento de 24 meses, aunque mucho más marcadas durante los primeros 6 meses. Sin embargo, la mayor eficacia clínica de los GC no se mantuvo más allá de los 6 meses.

En una revisión de la Cochrane Library²⁴ de 2006, en la que sólo se tuvo en cuenta estudios con corticoides 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 muy efectivas en el tratamiento de la AR. Este análisis excluyó la mayoría de los estudios anteriormente citados por tratarse de seguimientos a largo plazo.

Seguridad de los glucocorticoides sistémicos en la artritis reumatoide

Una de las principales causas de la polémica creada alrededor del uso crónico de los GC en el tratamiento de la AR es el temor a sus numerosos y a veces graves efectos secundarios. Es frecuente la tendencia a mezclar las prevalencias de los efectos adversos de los GC sin tener en cuenta la enfermedad de base, la dosis o la duración del tratamiento. Pero si se delimita la larga lista de los bien conocidos efectos secundarios de los GC a aquellos relacionados con las dosis bajas y, en concreto, en pacientes con AR, será fácil comprender que, a pesar de este recelo, los GC siguen siendo un fármaco de primera línea en el tratamiento crónico de la AR.

Osteoporosis corticoidea

La osteoporosis inducida por GC es una de las mayores inquietudes cuando se habla de efectos secundarios. Di-

versos estudios relacionados con la aparición de fracturas en la osteoporosis corticoidea han evidenciado que el riesgo lo determinan varios factores, como la densidad mineral ósea (DMO) antes y después del tratamiento, la dosis de GC, la duración del tratamiento, la enfermedad subyacente por la que se prescribe los GC, el riesgo de caídas y, por último, la resistencia ósea, pues se ha visto que los pacientes que reciben GC tienen fracturas con valores más elevados de DMO²⁵⁻²⁸. 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 se podría considerar segura para no aumentar el riesgo de fracturas osteoporóticas. Lo que sí parece más claro es que el riesgo está más firmemente relacionado con la dosis diaria de GC que con la dosis acumulada²⁹. En un estudio³⁰ en el que se comparó a 205 pacientes con AR que estaban recibiendo GC orales con 205 controles que no recibían GC, se evidenció un 25% de deformidades vertebrales en el grupo tratado con GC frente a un 13% en el grupo control (*odds ratio* [OR] = 2,34; intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,39-3,93), y éstas dependían de la dosis. En el estudio de casos y controles de Saag et al³¹ se observó una mayor incidencia de fracturas de cualquier localización, con una OR de 3,9 (IC del 95%, 0,8-18,1) para la variable usar/no usar prednisona. Asimismo, Van Everdingen et al¹⁸ registraron el doble de incidencia de fracturas vertebrales en el grupo de prednisona. Otros estudios, como los de Capell et al²¹, Svensson et al²² o Wassenberg et al²³, que valoraron la DMO en vez de la incidencia de fracturas, no encontraron diferencias significativas entre los grupos. A un subgrupo de 24 pacientes incluidos en el estudio de Kirwan⁴, se le realizó una DMO de columna lumbar y cuello femoral de forma anual. Aunque el grupo de prednisolona perdió más masa ósea en columna lumbar durante el primer año de tratamiento, esta diferencia con el grupo placebo se compensó durante el segundo año, al final del cual no había diferencias significativas³². En esta misma línea, en una revisión de Verhoeven et al³³ se concluye que la pérdida de masa ósea ocurre precozmente en el curso del tratamiento con dosis bajas de GC, pero se estabiliza con el tiempo en pacientes que reciben tratamiento prolongado, e incluso revierte al suspender el tratamiento. En el estudio COBRA⁸, en el que se utilizaron dosis muy superiores de GC, las diferencias en la DMO tampoco alcanzaron significación estadística. Sin embargo, Hansen et al¹⁴ sí encontraron una reducción significativa en la DMO de la columna lumbar sólo en el grupo tratado con prednisolona. Curiosamente, en este estudio la DMO de muñeca y mano se mantuvo estable en el grupo de prednisolona, y se redujo significativamente en el grupo que sólo recibió un FME. Por otra parte, algunos autores han apuntado a que, en el tratamiento de la AR, el efecto deletéreo inicial de los GC en el remodelado

óseo se vería compensado por la importante reducción en la carga inflamatoria, que incluso llega a proteger al hueso^{22,34}. Es necesario tener en cuenta que la actividad de la AR conlleva una reducción en la actividad física y una gran elevación de citocinas inflamatorias que estimularían la diferenciación de los osteoclastos. Por ello, la disminución en la carga inflamatoria reduciría la pérdida de hueso^{34,35}. Afortunadamente, la osteoporosis inducida por dosis bajas de GC puede prevenirse mediante el uso de suplementos de calcio y vitamina D en combinación con un bisfosfonato^{36,37}.

Susceptibilidad frente a las infecciones

Otra de las grandes inquietudes respecto al uso crónico de GC es el aumento de la susceptibilidad a infecciones virales, bacterianas, fúngicas y parasitarias. No se conoce exactamente los mecanismos que causan esta susceptibilidad, pero parece que el riesgo de infección aumenta con la dosis y la duración del tratamiento, y es menor en pacientes que usan dosis bajas, aunque la dosis acumulada sea elevada³⁴. En este sentido, Saag et al³¹ pusieron de manifiesto una mayor incidencia de infecciones graves (neumonía, artritis séptica, bursitis e infecciones urinarias complicadas) en el grupo de prednisona que en el control, pero la dosis media y la dosis acumulada de prednisona se asociaban a un riesgo relativo muy pequeño. En un metaanálisis³⁸ de 71 estudios, que incluía a 2.111 pacientes con diferentes enfermedades y diferentes dosis de GC, se observó que el riesgo relativo de infección era 2. Sin embargo, en los 5 estudios que incluían a pacientes tratados con GC indicados por enfermedades reumáticas, no se encontró un mayor riesgo de infección, como tampoco en el subgrupo de pacientes tratados con dosis inferiores a 20 mg al día de prednisona, independientemente del proceso de base.

Seguridad gastrointestinal

En cuanto al potencial gastroerosivo de los GC, actualmente parece claro que por sí solos no incrementan el riesgo de enfermedad péptica, aunque sí pueden potenciar el efecto de los AINE^{39,40}. En un estudio⁴¹ con 2.105 pacientes y 11.500 controles se vio que el riesgo relativo de enfermedad péptica tras el uso de GC era 1,8 (IC del 95%, 1,3-2,4) respecto a los controles, sin encontrar diferencias significativas dependientes de la dosis. Sin embargo, en pacientes que usaban concomitantemente GC y AINE, el riesgo era 8,5 (IC del 95%, 3,9-18,9) veces superior que en los controles. Es más, el riesgo tras el uso de AINE sí guardaba relación con la dosis. Otro estudio⁴⁰ ha encontrado un riesgo relativo de úlcera péptica de 14,6 (IC del 95%, 6,7-32) para pa-

cientes que usan ambos fármacos frente a los que no usan ninguno. Por lo tanto, en los pacientes que usan GC sin AINE no estaría indicado el uso de inhibidores de bomba de protones.

Diabetes mellitus

La hiperglucemia puede aparecer con relativa rapidez tras el inicio de tratamiento esteroideo. Con dosis inferiores a 8 mg de prednisona al día (equivalentes a 39 mg de hidrocortisona), 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, y llega a ser 10,34 (IC del 95%, 3,16-33,90) para dosis superiores a 25 mg de prednisona diarios⁴². También puede aparecer tras la infiltración intraarticular de GC. 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 GC³⁴. Pero la aparición de una diabetes mellitus franca con dosis bajas de GC es muy infrecuente³⁵. Un ligero aumento de peso es habitual, incluso con dosis bajas de GC, pero es reversible tras la suspensión del tratamiento^{8,18,21-23}.

Cataratas

Las cataratas subcapsulares posteriores son las más típicamente asociadas al tratamiento con GC, aunque también pueden aparecer cataratas corticales³⁵. En un estudio⁴³ de casos y controles, el 29% de los pacientes tratados con prednisona desarrollaron cataratas frente al 18% en el grupo control, tras 10 años de tratamiento, una diferencia estadísticamente significativa. Asimismo, en el metaanálisis de Saag et al³¹ también se registró una mayor incidencia de cataratas en los pacientes que recibían GC.

Complicaciones vasculares

La incidencia de complicaciones vasculares, como el infarto agudo de miocardio, la insuficiencia cardíaca o los accidentes cerebrovasculares, no está aumentada en pacientes tratados crónicamente con dosis inferiores a 7,5 mg diarios de prednisolona. Sin embargo, en pacientes que reciben dosis altas de GC se ha calculado que el riesgo relativo de eventos cardiovasculares (ECV) es 2,56 (IC del 95%, 2,18-2,99)⁴⁴. Con respecto a la dislipemia, la situación es parecida a la acción de los corticoides y la AR en el metabolismo óseo. La actividad inflamatoria de la AR altera el perfil lipídico incrementando el riesgo de ECV. El tratamiento de la enfermedad, incluidos los GC, al reducir la actividad inflamato-

ria, puede revertir estos cambios y, por tanto, actúa como cardioprotector⁴⁵. En un estudio⁴⁶ retrospectivo con 211 pacientes, se puso de manifiesto que la hipertensión, el inicio tardío de la enfermedad y el sexo masculino incrementaban el riesgo de ECV. En cuanto a los GC, el riesgo cardiovascular aumentaba si se los había utilizado al principio de la enfermedad, pero su administración prolongada (más de 1 año) no aumentaba el riesgo. Al tratarse de estudios observacionales, sin asignación aleatoria del tratamiento con GC, cabe la posibilidad de que el uso de GC al inicio de la AR fuera un marcador de enfermedad grave, lo que ya de por sí supondría un mayor riesgo cardiovascular. Por lo tanto, se podría concluir que, más que los GC, parece que es la propia enfermedad la que eleva el riesgo de complicaciones cardiovasculares en los pacientes con AR.

Otras complicaciones

Por regla general, se ha observado que todos estos efectos secundarios no se pueden evitar con la administración en días alternos³⁴. Otras complicaciones, como la necrosis ósea avascular, la miopatía esteroidea, la hipertensión o la psicosis esteroidea, son más infrecuentes y únicamente se han relacionado con dosis altas de GC^{34,35}. 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 al uso de GC no se encuentra exenta de crítica.

Conclusiones y recomendaciones prácticas

Existe evidencia sólida, generada en ensayos clínicos de alta calidad metodológica, de que los GC a dosis bajas poseen efecto modificador de daño estructural en la AR de corta evolución. La dosis y sobre todo la duración ideal para alcanzar un efecto modificador de enfermedad óptimo son desconocidas. Asimismo, tampoco se sabe si este efecto modificador de enfermedad también se produce al asociar las dosis bajas de GC no a un FME convencional, sino a los nuevos agentes antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa.

Desde un punto de vista práctico, en la AR de reciente comienzo y con una carga inflamatoria relevante, la pauta de glucocorticoides del estudio COBRA propor-

ciona un rápido y efectivo control de la actividad inflamatoria, mientras el FME, típicamente metotrexato en escalada rápida de dosis, ejerce su efecto controlador de la enfermedad. El mantenimiento de dosis inferiores a 10 mg/día de prednisona durante los primeros 2 años de tratamiento también parece recomendable, ya que añade un efecto beneficioso al FME convencional en la evolución del daño radiológico. No está justificado utilizar los GC de forma aislada y siempre se debería usarlos junto a un FME convencional o biológico.

El tratamiento con GC en estas condiciones presenta escasos efectos secundarios, como el desarrollo de cataratas, hiperglucemia y aumento transitorio de peso. El efecto en el metabolismo óseo, así como en los factores de riesgo cardiovascular, sigue siendo controvertido, ya que al reducir los GC la carga inflamatoria de la enfermedad, podrían poseer un efecto incluso beneficioso. Es recomendable la utilización de calcio, vitamina D y un bisfosfonato para prevenir la osteoporosis inducida por GC.

Bibliografía

1. 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.
2. 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.
3. Harris ED Jr, Emkey RD, Nichols JE, Newberg A. Low dose prednisone therapy in rheumatoid arthritis: a double blind study. *J Rheumatol.* 1983;10:713-21.
4. Kirwan JR. The effect of glucocorticoids on joint destruction in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 1995;333:142-6.
5. Hickling P, Jacoby RK, Kirwan JR, and 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.
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.
7. 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.
8. 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. Erratum in: *Lancet.* 1998;351:220.
9. 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.
10. 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.
11. Dougados M, Combe B, Cantagrel A, Goupille P, Olive P, Schattenkirchner M, et al. Combination therapy in early rheumatoid arthritis: a randomised, controlled, double blind 52 week clinical trial of sulphasalazine and methotrexate compared with the single components. *Ann Rheum Dis.* 1999;58:220-5.
12. Maillefer JF, Combe B, Goupille P, Cantagrel A, Dougados M. Long term structural effects of combination therapy in patients with early rheu-

- matoid arthritis: five year follow up of a prospective double blind controlled study. *Ann Rheum Dis.* 2003;62:764-6.
13. Goekoop-Ruiterman YPM, De Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, Van Zeben D, Kerstens PJS, 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.
 14. 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.
 15. 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.
 16. 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:II/90-6.
 17. Zeidler HK, Kvien TK, Hannover P, Wollheim FA, Forre O, Geidel H, et al. Progression of joint damage in early active severe rheumatoid arthritis during 18 months of treatment: Comparison of low-dose cyclosporin and parenteral gold. *Br J Rheumatol.* 1998;37:847-82.
 18. Van Everdingen AA, Jacobs JWG, Siewertsz van Reesema DR, Bijlsma JWJ. Low-dose prednisone therapy for patients with early active rheumatoid arthritis: Clinical efficacy, disease-modifying properties, and side effects. *Ann Intern Med.* 2002;136:1-12.
 19. 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.
 20. 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.
 21. 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.
 22. 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.
 23. 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.
 24. Gotzsche PC, Johansen HK. Short-term low-dose corticosteroids vs placebo and nonsteroidal antiinflammatory drugs in rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;3.
 25. 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.
 26. Sambrook PN, Lane NE. Corticosteroid osteoporosis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2001;15:401-13.
 27. 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.
 28. 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.
 29. Van Staa TP, Leufkens HGM, Abenham L, Zhang B, Cooper C. Oral corticosteroids and fracture risk: relationship to daily and cumulative doses. *Rheumatology.* 2000;39:1383-9.
 30. De Nijs RN, Jacobs JW, Bijlsma JW, Lems WF, Laan RF, Houben HH, et al. Prevalence of vertebral deformities and symptomatic vertebral fractures in corticosteroid treated patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2001;40:1375-83.
 31. Saag KG, Koehnke R, Caldwell JR, Brasington R, Burmeister LF, Zimmerman B, et al. Low dose long-term corticosteroid therapy in rheumatoid arthritis: An analysis of serious adverse events. *Am J Med.* 1994;96:115-23.
 32. Reid DM, Cooper C, Kirwan JR. Effects of corticosteroids on bone mass over two years when used in the management of early rheumatoid arthritis. *Br J Rheum.* 1996;35 Suppl 1:210.
 33. 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.
 34. Da Silva JAP, Jacobs JWG, Kirwan JR, Boers M, Saag KG, Inés 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.
 35. Bijlsma JWJ, Boers M, Saag KG, Furst DE. Glucocorticoids in the treatment of early and late RA. *Ann Rheum Dis.* 2003;62:1033-7.
 36. Yeap SS, Hosking DJ. Management of corticosteroid-induced osteoporosis. *Rheumatology (Oxford).* 2002;41:1088-94.
 37. ACR. Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: 2001 update. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis Rheum.* 2001;44:1496-503.
 38. Stuck AE, Minder CE, Frey FJ. Risk of infectious complications in patients taking glucocorticosteroids. *Rev Infect Dis.* 1989;11:954-63.
 39. Conn HO, Poynard T. Corticosteroids and peptic ulcer: a meta-analysis of adverse events during steroid therapy. *J Intern Med.* 1994;236:619-32.
 40. Piper JM, Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR. Corticosteroid use and peptic ulcer disease: role of non-steroidal antiinflammatory drugs. *Ann Intern Med.* 1991;114:735-40.
 41. García-Rodríguez LA, Hernández-Díaz S. The risk of upper gastrointestinal complications associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs, glucocorticoids, acetaminophen, and combinations of these agents. *Arthritis Res.* 2001;3:98-101.
 42. 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.
 43. McDougall R, Sibley J, Haga M, Russell A. Outcome in patients with rheumatoid arthritis receiving prednisone compared to matched controls. *J Rheumatol.* 1994;21:1207-13.
 44. Wei L, MacDonald TM, Walker BR. Taking glucocorticoids by prescription is associated with subsequent cardiovascular disease. *Ann Intern Med.* 2004;141:764-70.
 45. Boers M, Nurmohamed MT, Doelman CJA, Lard LR, Verhoeven AC, Voskuyl AE, et al. Influence of glucocorticoids and disease activity on total and high density lipoprotein cholesterol in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2003;62:842-5.
 46. Wallberg-Jonsson S, Johansson H, Ohman ML, Rantapaa-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.