



Sociedad Española
de Reumatología -
Colegio Mexicano
de Reumatología

Reumatología Clínica

www.reumatologiaclinica.org



Original

Eficacia y seguridad de los glucocorticoides en la artritis reumatoide: revisión sistemática de la literatura



Raimon Sanmartí^{a,*}, Jesús Tornero^b, Javier Narváez^c, Alejandro Muñoz^d, Elena Garmendia^e, Ana M. Ortiz^f, Miguel Angel Abad^g, Patricia Moya^h, María Lourdes Mateoⁱ, Delia Reina^j, Juan Salvatierra-Ossorio^k, Sergio Rodriguez^l, Natalia Palmou-Fontana^m, Ana Ruibal-Escribanoⁿ y Jaime Calvo-Alén^o

^a Servicio de Reumatología, Hospital Clínic, Barcelona, España

^b Servicio de Reumatología, Departamento de Medicina y Especialidades Médicas, Hospital Universitario de Guadalajara, Universidad de Alcalá, Guadalajara, España

^c Servicio de Reumatología, Hospital de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

^d Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

^e Servicio de Reumatología, Hospital Universitario de Cruces, Barakaldo, Vizcaya, España

^f Servicio de Reumatología, Hospital Universitario La Princesa, Instituto de Investigación Sanitaria La Princesa (IIS-IP), Madrid, España

^g Servicio de Reumatología, Hospital Virgen del Puerto, Plasencia, Cáceres, España

^h Sección de Reumatología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

ⁱ Servicio de Reumatología, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España

^j Servicio de Reumatología, Hospital Moisès Broggi, Sant Joan Despí, Barcelona, España

^k Servicio de Reumatología, Complejo Hospitalario Universitario de Granada, Granada, España

^l Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Virgen de Valme, Sevilla, España

^m Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Instituto de Investigación Sanitaria Valdecilla (IDIVAL), Universidad de Cantabria, Santander, Cantabria, España

ⁿ Sección de Reumatología, Hospital Alfredo Espinosa, Urduliz, Vizcaya, España

^o Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Araba, Vitoria-Gasteiz, Álava, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 10 de abril de 2018

Aceptado el 21 de junio de 2018

On-line el 26 de julio de 2018

Palabras clave:

Artritis reumatoide

Glucocorticoides

Revisión sistemática de la literatura

R E S U M E N

Objetivos: 1) Revisar sistemática y críticamente la evidencia sobre las características de uso, eficacia y seguridad de los glucocorticoides (GC) en la artritis reumatoide (AR); 2) emitir recomendaciones prácticas sobre su utilización.

Métodos: Se realizó una revisión sistemática de la literatura con una estrategia de búsqueda bibliográfica sensible en Medline, Embase y Cochrane Library. Se seleccionaron ensayos clínicos aleatorizados que analizaran la eficacia y/o la seguridad de los GC en pacientes con AR. Dos revisores realizaron la primera selección por título y abstract y 10, la selección tras lectura en detalle y la recogida de datos. La calidad se evaluó con la escala de Jadad. En una reunión de grupo nominal con base en sus resultados se consensaron una serie de recomendaciones.

Resultados: Se incluyeron 47 artículos. Los GC, en combinación con los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad, ayudan a controlar la actividad de la enfermedad y a inhibir la progresión radiográfica, especialmente en el corto-medio plazo y en las AR de inicio. Los GC pueden mejorar la función y el dolor. Distintos tipos y vías de administración son eficaces, sin que exista un esquema de tratamiento estandarizado (dosis de inicio, desescalada y duración del tratamiento con los GC) superior a otro. Los acontecimientos adversos de los GC son muy frecuentes, dependientes de la dosis, de gravedad variable, muchos de ellos leves. Se generaron 7 recomendaciones sobre el uso y la gestión del riesgo de los GC.

Conclusiones: Estas recomendaciones pretenden resolver algunos interrogantes clínicos habituales y facilitar la toma de decisiones con respecto al uso de GC en la AR.

© 2018 Elsevier España, S.L.U. y

Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: SANMARTI@clinic.cat (R. Sanmartí).

Efficacy and safety of glucocorticoids in rheumatoid arthritis: Systematic literature review

A B S T R A C T

Keywords:
Rheumatoid arthritis
Glucocorticoids
Systematic literature review

Objectives: 1) To systematically and critically review the evidence on the characteristics, efficacy and safety of glucocorticoids (CS) in rheumatoid arthritis (RA); 2) to generate practical recommendations.

Methods: A systematic literature review was performed through a sensitive bibliographic search strategy in Medline, Embase and the Cochrane Library. We selected randomized clinical trials that analyzed the efficacy and/or safety of CS in patients with RA. Two reviewers performed the first selection by title and abstract. Then 10 reviewers selected the studies after a detailed review of the articles and data collection. The quality of the studies was evaluated with the Jadad scale. In a nominal group meeting, based on the results of the systematic literature review, related recommendations were reached by consensus.

Results: A total of 47 articles were finally included. CS in combination with disease-modifying antirheumatic drugs help control disease activity and inhibit radiographic progression, especially in the short-to-medium term and in early RA. CS can also improve function and relieve pain. Different types and routes of administration are effective, but there is no standardized scheme (initial dose, tapering and duration of treatment) that is superior to others. Adverse events when using CS are very frequent and are dose-dependent and variable severity, although most are mild. Seven recommendations were generated on the use and risk management of CS.

Conclusions: These recommendations aim to resolve some common clinical questions and aid in decision-making for CS use in RA.

© 2018 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. All rights reserved.

Introducción

Los glucocorticoides (GC) son una de las terapias más empleadas en el campo de la Reumatología^{1–4}, y su eficacia y perfil de seguridad están extensamente descritos^{5–10}. Se ha demostrado que pueden ayudar en el control de la inflamación y la sintomatología de estas enfermedades. Sin embargo, su mecanismo de acción, efectividad y papel dentro de la estrategia terapéutica de la mayoría de las enfermedades inmunomediadas es muy distinto comparado, por ejemplo, con los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME). De igual manera, su perfil de seguridad, especialmente en el medio y largo plazo o con el uso de dosis altas, genera dudas importantes, ya que se asocia a acontecimientos adversos (AA) relevantes como la osteoporosis o el riesgo cardiovascular.

Por otro lado, en el caso concreto de la artritis reumatoide (AR), una de las primeras experiencias se remonta a 1949, cuando Philip Hench comunicó un efecto clínico espectacular tras administrar GC en pacientes con AR¹¹. Aunque desde entonces el arsenal terapéutico ha aumentado enormemente con el inicio del uso de los FAME sintéticos y la posterior llegada de las terapias biológicas, los GC siguen siendo una terapia muy empleada en la AR^{12,13}.

Curiosamente, más de 60 años después todavía existen dudas respecto al papel exacto que juegan los GC actualmente en el manejo de la AR. Así, existe cierta variabilidad en las recomendaciones dadas por sociedades científicas, tanto nacionales como internacionales. En todas se recomienda su uso en la AR de inicio como tratamiento coadyuvante de los FAME sintéticos^{14–19}. Sin embargo, no todas hacen referencia a su uso en las AR establecidas; algunas recomiendan su uso en este tipo de pacientes como tratamiento sintomático¹⁵, o si hay fallo a FAME o biológico¹⁴, o en caso de reactivaciones¹⁷. A partir de aquí, las indicaciones muchas veces son poco precisas, especialmente en relación con las dosis, los plazos y las suspensiones, aunque en general se recomienda el uso de GC a las dosis más bajas posible con el objetivo de ir disminuyéndolas hasta su suspensión, en el menor tiempo posible^{14,16,18,19}. En cuanto a la definición de dosis bajas, en ocasiones simplemente se indica «dosis bajas»¹⁶; en otras, se definen como ≤ 10 mg/día, como en el documento de la ACR¹⁴, o de 7,5 mg/día en el de EULAR¹⁹. En

cuanto a los plazos, nos podemos encontrar, por ejemplo, con recomendaciones de un uso temporal (<6 meses)¹⁸, o en ciclos cortos al iniciar o cambiar de FAME¹⁹. La guía de APLAR, por otro lado, incluye las dosis altas para manifestaciones extraarticulares¹⁷, y las de EULAR, las infiltraciones locales con GC para los síntomas locales de inflamación¹⁸, así como la dosis única intramuscular (120 mg de metilprednisolona) y la dosis única intravenosa (250 mg de metilprednisolona)¹⁹. Por otro lado, el documento de consenso de PANLAR sobre el manejo de la AR no hace mención del uso de GC²⁰.

Con base en lo anteriormente descrito, y en el contexto del proyecto NEXUS, el objetivo de esta revisión sistemática fue básicamente el de analizar la eficacia y la seguridad del uso de los GC en la AR para, con ello, emitir una serie de recomendaciones prácticas que sirvan de guía a los clínicos en la práctica diaria.

Métodos

Proyecto NEXUS

Esta publicación forma parte del proyecto NEXUS, compuesto por 2 coordinadores nacionales, 8 grupos de trabajo con un coordinador regional cada uno y 2 o 3 revisores (dependiendo del grupo), para un total de 22 revisores. Cada año se analizan distintos temas de interés en el ámbito de la AR; los de la presente edición han sido el uso de GC y de la terapia combinada con FAME sintéticos en la AR. La Sociedad Española de Reumatología garantiza que la metodología usada es adecuada, pero no avala las conclusiones, puesto que tiene posiciones oficiales al respecto.

Protocolo de la revisión

En un primer momento el coordinador generó las siguientes preguntas para que fueran contestadas mediante una RSL: ¿cuál es la dosis efectiva de GC? (dosis a la que disminuye e, incluso, controla totalmente la actividad AR u otros parámetros de eficacia), ¿a qué dosis (y/o dosis acumuladas) de GC aparecen AA, qué tipo de AA?, ¿qué son bajas dosis de GC? (las definiciones dadas por los artículos, especialmente si es que la definen), ¿cuál es el patrón, esquema,

protocolo de uso de los GC en la AR? (en las AR de inicio, establecidas o en caso de brote, a qué dosis se inician, mantienen, cómo se disminuye la dosis, en qué plazos, etc.). Con las mismas se definió un protocolo de la RSL.

PICO y criterios de selección de estudios

Las preguntas anteriormente mencionadas se transformaron en el PICO con el que se definieron los criterios de inclusión y exclusión. Se seleccionaron estudios que incluyesen pacientes con AR (criterios internacionales o a juicio del clínico), adultos (≥ 18 años), independientemente de la duración de la enfermedad o los tratamientos previos?P?; en tratamiento con GC?I? con o sin FAME (sintético o biológico), independientemente del tipo, la dosis, el esquema de tratamiento, la vía de administración, etc. Como comparador?C?, los estudios podían utilizar el placebo o un comparador activo (AINE, FAME, etc.). Además, se buscaron artículos que en sus resultados?O, por *outcomes*? analizasen las características de los GC empleados, la dosis y/o el tiempo de uso de GC a los que se produce eficacia (cualquier parámetro utilizado habitualmente para medir eficacia clínica en la AR), dosis y/o tiempo de uso de GC con AA y tipos de AA. También aquellos que definiesen qué es dosis baja de GC, dosis acumuladas y efecto sobre el paciente, etc. Finalmente, solo se incluyeron estudios con los siguientes diseños: metaanálisis, revisiones sistemáticas y ensayos clínicos aleatorizados (ECA). Se excluyeron los estudios en animales y de ciencia básica.

Estrategia de búsqueda

Con la ayuda de una experta documentalista se generaron las estrategias de búsqueda para las distintas bases de datos. Para ello se utilizaron términos MeSH y términos en texto libre. Como límites se buscaron solo artículos en humanos, y en inglés o español.

Para esta revisión se han cribado las siguientes bases de datos bibliográficas: Medline, Embase y Cochrane Library (todas, desde su inicio hasta julio de 2017). Dado el volumen de citas que se recuperó, se decidió no revisar la literatura gris de los principales congresos de Reumatología, nacionales e internacionales. Posteriormente, se realizó una búsqueda manual secundaria de la bibliografía de los artículos que finalmente se incluyeron. En el material suplementario se muestran las estrategias de búsqueda en Medline, Embase y Cochrane, así como el número de citas que se recuperaron.

Todas las citas resultantes de las búsquedas se introdujeron en el programa EndNote para facilitar su gestión.

Selección de artículos

A continuación, 2 revisores realizaron la primera selección de artículos resultantes de la estrategia de búsqueda con su lectura por título y *abstract*, siguiendo los criterios de inclusión y exclusión, de forma independiente. En caso de discrepancia, una tercera revisora se encargó de decidir. Posteriormente, 10 revisores realizaron la segunda selección de artículos con su lectura en detalle, de forma independiente y aplicando los mismos criterios de inclusión y exclusión. Para ello, el número de citas recuperadas se distribuyó equitativamente entre los 10 revisores. Además, uno de los revisores de la fase anterior también revisó todos los artículos de esta fase actuando como el comparador de los 10 revisores. En caso de discrepancia, el otro revisor de la fase anterior resolvió el problema. En la [figura 1](#) mostramos el diagrama de flujo del proceso de selección de los artículos, y en el material suplementario, las características de los estudios incluidos y excluidos.

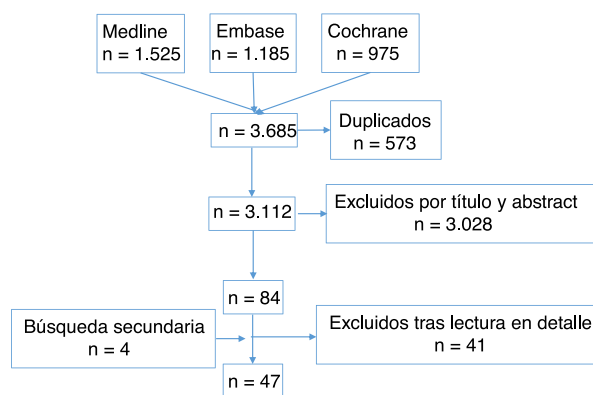


Figura 1. Diagrama de flujo de los estudios.

Recogida de datos y evaluación de la calidad de los estudios

Los 10 revisores, así como uno de los revisores de la primera fase de selección, recogieron los datos de los estudios incluidos utilizando plantillas específicas prediseñadas para esta revisión (CRD). Para evaluar la calidad metodológica de los estudios incluidos, se utilizó la escala de Jadad²¹. De nuevo, en casos de discrepancia el otro revisor de la fase anterior resolvió el problema.

Análisis y presentación de los datos

Se crearon tablas de evidencia y de resultados en las que se describen las principales características y resultados de los estudios incluidos. Algunos de estos se expresan como número y porcentaje, media y desviación estándar, mediana y rango intercuartílico (p25-p75); otros, como *odds ratio*, riesgo relativo o *hazard ratio*, y sus intervalos de confianza al 95%. Solo se valoró la posibilidad de realizar un metaanálisis en caso de homogeneidad.

Reunión de grupo nominal y generación de las recomendaciones

En una reunión de grupo nominal de 2 días a la que asistieron todos los integrantes del proyecto NEXUS, se presentaron y discutieron los resultados de la RSL. Con ello se consensaron una serie de recomendaciones. A cada una de las recomendaciones, con asistencia de la metodóloga, se les asignó un nivel de evidencia y un grado de recomendación según las recomendaciones para medicina basada en la evidencia del *Centre for Evidence-Based Medicine* de Oxford²².

Resultados

Las estrategias de búsquedas recuperaron 3.112 citas ([fig. 1](#)), de las que finalmente se incluyeron 47 ECA^{23–69}, de calidad variable (Jadad 1 a 5), la mayoría moderada. La duración también fue variable, desde 12 semanas²⁷ hasta 4 años³⁹. El artículo más antiguo es del año 1954 y el más reciente se publicó en 2016. Se analizaron más de 5.000 pacientes con AR, tanto de inicio^{23,25,55,58} como establecida^{26,27,29,40,64}. En cuanto a las variables de resultado analizadas y sus instrumentos, en los estudios se incluye la actividad de la AR (recuentos articulares, índices compuestos, rigidez matutina), función (*Health Assessment Questionnaire*), daño radiográfico (Sharp van der Heijde, Sharp, Larsen, Ratingen), calidad de vida (SF-36, EuroQol), dolor (escala analógica visual), calidad del sueño (escala analógica visual), valoración global del paciente y valoración global del médico con escala analógica visual, o variables relacionadas con su empleo.

Tabla 1
Conclusiones principales y recomendaciones de la revisión

Conclusiones	
1	Se consideran dosis bajas de corticoides las iguales o inferiores a 7,5 mg/día de prednisona o su equivalente (NE 5; GR D)
2	Los corticoides en combinación con los FAME ayudan a controlar la actividad de la enfermedad e inhibir la progresión radiográfica, especialmente en el corto-medio plazo y en las AR de inicio (NE 1b; GR A)
3	Los corticoides pueden mejorar otras variables como la función y el dolor (NE 1b; GR B)
4	Distintos tipos de corticoides y vías de administración son eficaces (NE 1a; GR A)
5	Con la evidencia disponible no es posible definir una pauta estandarizada que sea claramente superior en la relación eficacia/seguridad en la dosis de inicio, desescalada y duración del tratamiento con los corticoides (NE 5; GR D)
6	Los AA con el uso de corticoides son muy frecuentes, dependen de la dosis y el tiempo de administración y su gravedad es muy variable (NE 1a; GR A)
Recomendaciones	
1	En pacientes con AR de inicio se recomienda el tratamiento con corticoides en combinación con FAME sintéticos (NE 1b; GR A)
2	En AR establecidas se recomienda individualizar el uso de corticoides como tratamiento sintomático (NE 5; GR D)
3	Se recomienda como terapia puente en la AR de inicio tanto el uso de corticoides a dosis bajas ($\leq 7,5$ mg/día de prednisona o equivalente) como a dosis medias (30 mg/día) en pauta descendente rápida (NE 1b; GR A)
4	En pacientes con AR se recomienda utilizar corticoides a la menor dosis eficaz y durante el menor tiempo posible (NE 1b; GR B)
5	Si se plantea el uso de corticoides en pacientes con AR se recomienda evaluar a los pacientes antes de iniciar el tratamiento para descartar comorbilidades y riesgo de infección (NE 5; GR D)
6	Si se pautan corticoides a medio-largo plazo en pacientes con AR se recomienda una monitorización estrecha de los factores de riesgo cardiovascular y de la densidad mineral ósea (NE 5; GR D)
7	Si se pautan corticoides a medio-largo plazo en pacientes con AR se recomienda la profilaxis de osteoporosis inducida por corticoides (de acuerdo con las recomendaciones de las guías internacionales) (NE 5; GR D)

AR: artritis reumatoide; FAME: fármacos modificadores de la enfermedad; GR: grado de recomendación; NE: nivel de evidencia.

La **tabla 1** resume las conclusiones y las recomendaciones de la RSL. Se puede consultar también el material suplementario.

Dosis bajas de glucocorticoides

No existe una definición universal aceptada de dosis bajas de GC. Dependiendo del estudio, se consideran generalmente dosis de hasta 15 mg/día^{5,6}; 5 mg/día^{68,70}; 6,25 mg/día^{51,71}; 7 mg/día²⁸; 7,5 mg/día^{23,24,33,47,54,72,73}; 10 mg/día^{48,57,74,75}; 15 mg/día^{76,77}. En un estudio se consideran dosis de 5 mg/día o inferiores como dosis muy bajas⁶¹.

Características del uso de los GC

Los que más frecuentemente se prescribieron fueron prednisona y prednisolona, pero también otros como metilprednisolona, dexametasona, acetato de cortisona o deflazacort. Se administraron principalmente por vía oral, pero también intramuscularmente²⁹ e, incluso, en bolos intravenosos²³ o como infiltración intraarticular^{40,49}.

Se usaron en monoterapia o asociados a otros FAME (a su vez, en monoterapia^{23–25,41,51,58,60} o en terapia combinada^{23,25,32,49,62}), a dosis muy variables, tanto de inicio como de mantenimiento. Las dosis de inicio variaron desde < 15 mg/día⁶ hasta un mínimo de 1–4 mg/día⁵²; hubo estudios donde comienzan con dosis altas de 60 mg/día y van bajando la dosis hasta los 7,5 mg/día^{25,36}. Las dosis de mantenimiento son también muy variables, pero generalmente $< 7,5$ mg/día.

En cuanto a los esquemas de tratamiento, se han publicado distintos tipos. En general, al usar dosis más altas de inicio el descenso se realiza también con dosis mayores, describiéndose reducciones de hasta 10 mg/sem. La dosis de descenso más baja encontrada ha sido de 2,5 mg/sem. En muchos estudios se va disminuyendo la dosis progresivamente hasta llegar a lo que se considera como mínima dosis efectiva (criterio generalmente no definido)^{34,35,78}. La **tabla 2** describe los principales esquemas encontrados en la RSL^{23,25,30,31,36,38,48,51,53,55,58–60,64,79}.

Eficacia de los GC

En cuanto a la actividad de la AR, los GC producen un mejor control en comparación con el placebo o los AINE (como ibuprofeno o AAS), al menos en el corto-medio plazo^{6,27,42,43,65,66}.

Además, su combinación con los FAME sintéticos (monoterapia o terapia combinada), en AR precoz (≤ 2 años), consigue una mejora mayor y más rápida^{23,25,51}, aunque en la AR establecida también ayudan en el control de la actividad^{26,27,29,40,64}. Este control se consigue incluso con dosis bajas ($\leq 7,5$ mg/día de prednisona o equivalente)²⁷ y desde el primer mes (efecto rápido)²⁹, aunque los GC a dosis medias (20–30 mg/día prednisona o equivalente)⁶⁰ o altas (60 mg/día) con reducción de dosis rápida^{30,36} también han demostrado eficacia como terapia puente. A largo plazo también hay datos que evidencian su eficacia clínica^{30,39,54}. Una alternativa a los GC orales con reducción de dosis rápida puede ser una inyección intramuscular de 120 mg de metilprednisolona o un bolo intravenoso de 250 mg^{23,29}. Las infiltraciones intraarticulares también pueden ayudar en el control de la actividad en pacientes con FAME^{38,40,49}. Finalmente, en términos del control de la actividad, no se ha demostrado que una dosis de inicio, un esquema de descenso o una dosis de mantenimiento sea mejor que otra³¹, aunque se ha visto que en AR controladas, dosis de 5 mg/día de mantenimiento producen un efecto positivo⁵².

Por otro lado, al analizar la progresión del daño radiográfico, los GC ayudan a los FAME en la inhibición de la misma como mínimo durante los primeros 2–3 años de tratamiento^{7,23,24,29,30,36,37,53,54,57,61}; algunos estudios demuestran que este efecto protector continúa hasta los 4–5 años³⁹, tanto con dosis de inicio medias-altas^{25,30,53} como bajas (< 10 mg/día)^{24,39,54,57,61}. Sin embargo, hay que indicar que no todos los ECA confirman su capacidad para prevenir el daño radiográfico^{58,59}.

En relación con la función, el uso de GC al inicio de la AR junto con FAME ayuda a mejorarla sobre todo en el corto plazo^{26,29,30,36,37,54}, donde la mejoría en más rápida (mejor que si no se asocian), tanto con dosis de inicio medias-altas (15–60 mg/día)^{30,36,37} como bajas (≤ 10 mg/día)^{26,39,54}. A largo plazo también puede contribuir positivamente, hasta los 4 años^{23,24,39}.

Se ha visto también que en pacientes con AR controlada, las dosis de mantenimiento bajas (< 5 mg/día) pueden contribuir al control del dolor⁵². La calidad de vida puede mejorar con el uso de GC^{26,30,53}, pero su eficacia en relación con otras variables como la valoración global del médico, la valoración global del paciente o las relacionadas con el ámbito laboral actualmente está poco analizada^{29,52}. Y al igual que en el control de la actividad de la AR, no existe una dosis de inicio, un esquema de reducción de dosis o una dosis de mantenimiento mejor que otra.

Tabla 2
Esquemas de tratamiento con corticoides

1	Prednisolona, 1. ^a semana 60 mg/día, 2. ^a semana 40 mg/día, 3. ^a semana 25 mg/día, 4. ^a semana 20 mg/día, 5. ^a semana 15 mg/día, 6. ^a semana 10 mg/día, 7. ^a semana 7,5 mg/día. Esta pauta algunos autores la consideran en la estrategia COBRA clásica
2	Esta es, según los autores, una estrategia COBRA Light. Prednisolona semana 30 mg/día, 1. ^a semana 27,5 mg/día, 2. ^a semana 25 mg/día, 3. ^a semana 22,5 mg/día, 4. ^a semana 20 mg/día, 5. ^a semana 17,5 mg/día, 6. ^a semana 15 mg/día, 7. ^a semana 12,5 mg/día, 8. ^a semana 10 mg/día, 9. ^a semana 7,5 mg/día
3	Esta es la incluida en las estrategias COBRA Slim y COBRA Avant-Garde. Prednisolona semana 30 mg/día 1. ^a semana, 20 mg/día 2. ^a semana, 12,5 mg/día 3. ^a semana, 10 mg/día 4. ^a semana, 7,5 mg/día 5. ^a semana, 5 mg/día 6. ^a semana
4	Prednisona 60 mg/día 1. ^a semana → 40 mg/día 2. ^a sem → 25 mg/día 3. ^a semana → 20 mg/día 4. ^a semana → 15 mg/día 5. ^a semana → 10 mg/día 6. ^a semana → 7,5 mg/día hasta la semana 28, con posterior retirada de un día a la semana de prednisona, 2 días por semana, 3 días por semana, 4 días por semana, 5 días por semana, 6 días por semana y 7 días por semana, hasta suspensión total la semana 35
5	Prednisolona 60 mg/día inicialmente, reducido hasta 7,5 mg/día a las 6 semanas, 7,5 mg/día de la semana 6 a la 28, se suspende a la semana 34
6	Prednisona 60 mg/día durante una semana, descendiendo hasta 7,5 mg/día en la semana 7 hasta la 28 y finalmente se reduce hasta suspender en la semana 36
7	Prednisona 20 mg/día (días 1-5), 10 mg/día (días 6-10), 5 mg/día (días 11-14), luego ajuste según actividad de la enfermedad
8	Prednisona 30 mg/día por 15 días → 20 mg/día por 15 días → hasta 2,5-15 mg/día para controlar la actividad de la AR
9	Prednisona 20 mg/día (días 1-5), 10 mg (días 6-10), 5 mg/día a partir de entonces ajustado según clínica
10	Prednisona 15 mg/día un mes, si respuesta clínica (según criterio del paciente) se bajaba en 2,5 mg/día a intervalos de 4 semanas hasta mínima dosis eficaz
11	Prednisona 20 mg/día 15 días → 10 mg/día 90 días
12	Deflazacort 24 mg/día 15 días → 13 mg/día 90 días
13	Prednisona 10 mg/día durante 12 semanas y reducción a 7,5 mg/día las semanas 13 y 14, luego a 5 mg/día semanas 15 y 16, a 2,5 mg/día semanas 17 y 18 para suspender con lo que no hay prednisona las semanas 19 y 20
14	Prednisona 12,5 mg/día durante 2 semanas, con descenso progresivo (pauta no especificada) a 6,25 mg/día

AR: artritis reumatoide.

Seguridad

La aparición de AA con el uso de GC (cualquier tipo y vía de administración) en pacientes con AR es muy frecuente; la tasa de cualquier AA varía desde menos del 50%²⁷ hasta casi el 100% según el artículo³¹. La mayoría son dependientes de la dosis y pueden aparecer (muchos) con ciclos muy cortos de GC^{27,32,37,38,44,49}. Por otro lado, la tasa de AA graves es baja, generalmente inferior al 5%, las muertes, excepcionales, y la tasa de interrupción también es baja, al menos en el corto plazo^{23,24,26,27,29,30,43,44,53}.

Los AA más frecuentes, especialmente a corto plazo, son digestivos (náuseas, vómitos, dispepsia, gastritis, etc.), cefalea, ansiedad, hipertensión arterial, hiperglucemia y trastornos cutáneos^{27,31,32,36–38,43,44,49}; a medio-largo plazo, osteoporosis, infecciones, eventos cardiovasculares y otros factores de riesgo cardiovascular^{28–30,36,43,44,50,51,53,54,57,60,61}.

Por otro lado, en relación con el metabolismo óseo y la osteoporosis, existe una clara asociación con una disminución de la densidad mineral ósea a nivel lumbar y de cadera (menos claro, depende del estudio)^{33,80}, dependiente de la dosis, cuyo proceso comienza desde el inicio del tratamiento⁸¹. El uso a largo plazo está asociado a fracturas vertebrales incluso con dosis bajas (< 10-15 mg/día)⁶.

En cuanto al riesgo cardiovascular, los GC incrementan el riesgo de cualquier evento cardiovascular (riesgo relativo 1,47; intervalo de confianza del 95% 1,34-1,60; $p < 0,001$), así como de IAM, ACVA, insuficiencia cardíaca y AA mayor cardiovascular^{82,83}.

Respecto a las infecciones, con base en los datos de los ECA no se ha podido objetivar una clara asociación con las mismas, quizá debido a su diseño, el tipo de pacientes incluidos y el número tan pequeño de AA de este tipo⁸⁴. Sin embargo, en estudios observacionales sí que se ha visto claramente como un factor de riesgo para las infecciones^{85,86}, especialmente en pacientes de mayor edad.

Finalmente, es imposible determinar si dosis o esquemas de administración concretos implican una clara mejoría en términos de seguridad, salvo el uso de dosis lo más bajas posible y el tratamiento preventivo de la osteoporosis⁴¹.

Discusión

Los GC actualmente tienen un papel muy importante en el manejo de los pacientes con AR, avalado por la evidencia y muchos años de experiencia clínica^{5–10}. Sin embargo, especialmente su perfil de seguridad hace que puedan existir limitaciones en cuanto a

su uso^{5–10}. Es por ello que las recomendaciones emitidas por sociedades científicas nacionales e internacionales van encaminadas, en general, a un uso de los GC en la AR a las dosis más bajas y durante el menor tiempo posible^{14,16,18,19}.

Las conclusiones expuestas en este documento pretenden ayudar al clínico con el uso de GC, bien reforzando (por su trascendencia) los mensajes ya emitidos, bien concretando otros aspectos donde pudiesen existir más dudas. En resumen, con base en su demostrada eficacia, pero también en sus AA, hemos recomendado su uso especialmente en AR de inicio, siempre a las dosis más bajas y durante el tiempo más corto posible. También queremos señalar que no hemos encontrado ninguna dosis de inicio, esquema de tratamiento o vía de administración mejor que otra.

Esta RSL presenta algunas limitaciones. A pesar del gran número de ECA analizados, existe una gran variabilidad entre ellos, en relación, por ejemplo, con la calidad de los estudios, sus contextos, es decir, se han analizado artículos con más de medio siglo de diferencia, con las desigualdades tan abismales que existen respecto a nuestra praxis. También el hecho de que se utilicen los GC a dosis, vías de administración, descenso de dosis y duraciones diferentes limita o complica en ocasiones la estandarización de los resultados. De igual manera, el uso concomitante de otros fármacos en muchos estudios puede influir en los resultados globales, haciendo difícil a veces calcular la verdadera magnitud de los efectos de los GC. Además, el diseño de los ECA no siempre permite una correcta evaluación del perfil de seguridad de los fármacos, en este caso de los GC.

Pero, a pesar de estas limitaciones, y ayudados por muchos años de experiencia en el uso de los GC en la AR, esperamos que los resultados, las conclusiones y las recomendaciones emitidos en este documento puedan contribuir positivamente al uso racional de estos fármacos en la AR.

Financiación

El proyecto NEXUS estuvo financiado por Roche, que no participó en la elección de los temas ni en el desarrollo de la revisión, las conclusiones o las recomendaciones.

Conflicto de intereses

Los autores refieren no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

A Roche, por su implicación en el proyecto NEXUS. A los integrantes del grupo NEXUS, por su participación en la revisión: Rosa Gonzalez Crespo y Alejandro Escudero. Y a las Dras. Liliانا Ercole y Estíbaliz Loza, por su coordinación metodológica y logística.

Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en [doi:10.1016/j.recesp.2010.04.001](https://doi.org/10.1016/j.recesp.2010.04.001).

Bibliografía

- Luijten RK, Fritsch-Stork RD, Bijlsma JW, Derksen RH. The use of glucocorticoids in systemic lupus erythematosus. After 60 years still more an art than science. *Autoimmun Rev*. 2013;12:617–28.
- Gorter SL, Bijlsma JW, Cutolo M, Gomez-Reino J, Kouloumas M, Smolen 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.
- Dejaco C, Singh YP, Perel P, Hutchings A, Camellino D, Mackie S, et al. 2015 recommendations for the management of polymyalgia rheumatica: A European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:1799–807.
- Duru N, van der Goes MC, Jacobs JW, Andrews T, Boers M, Buttgerit F, et al. EULAR evidence-based and consensus-based recommendations on the management of medium to high-dose glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:1905–13.
- Criswell L, Saag K, Sems KM, Welch V, Shea B, Wells GA, et al. Moderate-term, low-dose corticosteroids for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 1998;3:CD001158.
- Götsche PC, Johansen HK. Short-term low-dose corticosteroids vs placebo and nonsteroidal antiinflammatory drugs in rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;3:CD000189.
- Kirwan JR, Bijlsma JW, Boers M, Shea BJ. Effects of glucocorticoids on radiological progression in rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;1:CD006356.
- McCabe PS, Maricar N, Parkes MJ, Felson DT, O'Neill TW. The efficacy of intra-articular steroids in hip osteoarthritis: A systematic review. *Osteoarthritis Cartilage*. 2016;24:1509–17.
- Roncoroni C, Baillet A, Durand M, Gaudin P, Juvin R. Efficacy and tolerance of systemic steroids in sciatica: A systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50:1603–11.
- Janssens HJ, Lucassen PL, van de Laar FA, Janssen M, van de Lisdonk EH. Systemic corticosteroids for acute gout. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;2:CD005521.
- Hench PS, Kendall EC, Slocumb CH, Polley HF. The effect of a hormone of the adrenal cortex (17-hydroxy-11-dehydrocorticosterone; compound E) and of pituitary adrenocorticotropic hormone on rheumatoid arthritis. *Mayo Clin Proc*. 1949;24:181–97.
- Sokka T, Toloza S, Cutolo M, Kautiainen H, Makinen H, Gogus F, et al. Women, men, and rheumatoid arthritis: Analyses of disease activity, disease characteristics, and treatments in the QUEST-RA study. *Arthritis Res Ther*. 2009;11:R7.
- Ibanez M, Ortiz AM, Castrejon I, Garcia-Vadillo JA, Carvajal I, Castaneda S, et al. A rational use of glucocorticoids in patients with early arthritis has a minimal impact on bone mass. *Arthritis Res Ther*. 2010;12:R50.
- Singh JA, Saag KG, Bridges SL Jr, Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. 2015 American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68:1–26.
- Sociedad Española de Reumatología. Actualización de la guía de práctica clínica para el manejo de la artritis reumatoide en España. Diciembre 2011 [consultado 4 Abr 2018]. Disponible en: www.ser.es/wp-content/uploads/2015/09/GUIPCAR_2011_V7_definitiva.pdf
- Sanmartí R, García-Rodríguez S, Alvaro-Gracia JM, Andreu JL, Balsa A, Caliz R, et al. 2014 update of the Consensus Statement of the Spanish Society of Rheumatology on the use of biological therapies in rheumatoid arthritis. *Reumatol Clin*. 2015;11:279–94.
- Lau CS, Chia F, Harrison A, Hsieh TY, Jain R, Jung SM, et al. APLAR rheumatoid arthritis treatment recommendations. *Int J Rheum Dis*. 2015;18:685–713.
- Combe B, Landewe R, Daïen CI, Hua C, Aletaha D, Alvaro-Gracia JM, et al. 2016 update of the EULAR recommendations for the management of early arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:948–59.
- Smolen JS, Landewe R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:960–77.
- Massardo L, Suarez-Almazor ME, Cardiel MH, Nava A, Levy RA, Laurindo I, et al. Management of patients with rheumatoid arthritis in Latin America: A consensus position paper from Pan-American League of Associations of Rheumatology and Grupo Latino Americano de Estudio de Artritis Reumatoide. *J Clin Rheumatol*. 2009;15:203–10.
- Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17:1–12.
- Centre for Evidence-based Medicine. Levels of evidence. March 2009 [consultado 4 Abr 2018]. Disponible en: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>
- Allaart CF, Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Breedveld FC, Dijkmans BA, FARR study group. Aiming at low disease activity in rheumatoid arthritis with initial combination therapy or initial monotherapy strategies: The BeSt study. *Clin Exp Rheumatol*. 2006;24 6 Suppl 43:S77–82.
- 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.
- 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.
- Buttgerit F, Doering G, Schaeffler A, Witte S, Sierakowski S, Gromnica-Ihle E, et al. Efficacy of modified-release versus standard prednisone to reduce duration of morning stiffness of the joints in rheumatoid arthritis (CAPRA-1): A double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;371:205–14.
- Buttgerit F, Mehta D, Kirwan J, Szechinski J, Boers M, Alten RE, et al. Low-dose prednisone chronotherapy for rheumatoid arthritis: A randomised clinical trial (CAPRA-2). *Ann Rheum Dis*. 2013;72:204–10.
- Capell HA, Madhok R, Hunter JA, Porter D, Morrison E, Larkin J, et al. 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.
- Choy EH, Kingsley GH, Khoshaba B, Pipitone N, Scott DL, Intramuscular Methylprednisolone Study Group. A two year randomised controlled trial of intramuscular depot steroids in patients with established rheumatoid arthritis who have shown an incomplete response to disease modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:1288–93.
- Choy EH, Smith CM, Farewell V, Walker D, Hassell A, Chau L, et al. Factorial randomised controlled trial of glucocorticoids and combination disease modifying drugs in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:656–63.
- Den Uyl D, ter Wee M, Boers M, Kerstens P, Voskuyl A, Nurmohamed M, et al. A non-inferiority trial of an attenuated combination strategy ('COBRA-light') compared to the original COBRA strategy: Clinical results after 26 weeks. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:1071–8.
- Ding CZ, Yao Y, Feng XB, Fang Y, Zhao C, Wang Y. Clinical analysis of Chinese patients with rheumatoid arthritis treated with leflunomide and methotrexate combined with different dosages of glucocorticoid. *Curr Ther Res Clin Exp*. 2012;73:123–33.
- Engvall I, Svensson B, Tengstrand B, Brismar K, Hafstrom I, The BARFOT studu group. Impact of low-dose prednisolone on bone synthesis and resorption in early rheumatoid arthritis: Experiences from a two-year randomized study. *Arthritis Res Ther*. 2008;10:R128.
- EMPIRE Rheumatism Council; multi-centre controlled trial comparing cortisone acetate and acetyl salicylic acid in the long-term treatment of rheumatoid arthritis; results up to one year. *Ann Rheum Dis*. 1955;14:353–70.
- EMPIRE Rheumatism Council; Multi-centre controlled trial comparing cortisone acetate and acetyl salicylic acid in the long-term treatment of rheumatoid arthritis; results of three years' treatment. *Ann Rheum Dis*. 1957;16:277–89.
- Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, van Zeben D, Kerstens PJ, Hazes JM, et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): A randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2005;52:3381–90.
- Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, van Zeben D, Kerstens PJ, Hazes JM, et al. Comparison of treatment strategies in early rheumatoid arthritis: A randomized trial. *Ann Intern Med*. 2007;146:406–15.
- Gray RE, Doherty SM, Galloway J, Coulton L, de Broe M, Kanis JA. A double-blind study of deflazacort and prednisone in patients with chronic inflammatory disorders. *Arthritis Rheum*. 1991;34:287–95.
- Hafstrom I, Albertsson K, Boonen A, van der Heijde D, Landewe R, Svensson B, et al. Remission achieved after 2 years treatment with low-dose prednisolone in addition to disease-modifying anti-rheumatic drugs in early rheumatoid arthritis is associated with reduced joint destruction still present after 4 years: An open 2-year continuation study. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:508–13.
- Hajjalilo M, Ghorbanhaghjo A, Valaee L, Kolahi S, Rashtchizadeh N, Amirkhiz MB, et al. A double-blind randomized comparative study of triamcinolone hexacetonide and dexamethasone intra-articular injection for the treatment of knee joint arthritis in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2016;35:2887–91.
- Jacobs JW, Bijlsma JW, van Laar JM. Glucocorticoids in early rheumatoid arthritis: Are the benefits of joint-sparing effects offset by the adverse effect of osteoporosis? The effects on bone in the Utrecht study and the CAMERA-II study. *Neuroimmunomodulation*. 2015;22:66–71.
- A COMPARISON of cortisone and aspirin in the treatment of early cases of rheumatoid arthritis; a report by the Joint Committee of the Medical Research Council and Nuffield Foundation on Clinical Trials of Cortisone, A.C.T.H., and Other Therapeutic Measures in Chronic Rheumatic Diseases. *Br Med J*. 1954;1:1223–7.
- A COMPARISON of cortisone and aspirin in the treatment of early cases of rheumatoid arthritis; a second report by the Joint Committee of the Medical Research Council and Nuffield Foundation on Clinical Trials of Cortisone, A.C.T.H., and other therapeutic measures in chronic rheumatic diseases. *Br Med J*. 1955;2:695–700.

44. A COMPARISON of cortisone and prednisone in treatment of rheumatoid arthritis; a report by the Joint Committee of the Medical Research Council and Nuffield Foundation on Clinical Trials of Cortisone, A.C.T.H. and other therapeutic measures in chronic rheumatic diseases. *Br Med J.* 1957;2:199–202.
45. A COMPARISON of prednisolone with aspirin on other analgesics in the treatment of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1959;18:173–88.
46. A comparison of prednisolone with aspirin or other analgesics in the treatment of rheumatoid arthritis. A second report by the joint committee of the Medical Research Council and Nuffield Foundation on clinical trials of cortisone, ACTH, and other therapeutic measures in chronic rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 1960;19:331–7.
47. Kirwan JR. The effect of glucocorticoids on joint destruction in rheumatoid arthritis. *The Arthritis and Rheumatism Council Low-Dose Glucocorticoid Study Group. N Engl J Med.* 1995;333:142–6.
48. Laan RF, van Riel PL, van de Putte LB, van Erning IJ, van't Hof MA, Lemmens JA. Low-dose prednisone induces rapid reversible axial bone loss in patients with rheumatoid arthritis. A randomized, controlled study. *Ann Intern Med.* 1993;119:963–8.
49. Menon N, Kothari SY, Gogna A, Sharma R. Comparison of intra-articular glucocorticoid injections with DMARDs versus DMARDs alone in rheumatoid arthritis. *J Assoc Physicians India.* 2014;62:673–6.
50. Messina OD, Barreira JC, Zanchetta JR, Maldonado-Cocco JA, Bogado CE, Sebastian ON, et al. Effect of low doses of deflazacort vs prednisone on bone mineral content in premenopausal rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1992;19:1520–6.
51. Montecucco C, Todoerti M, Sakellariou G, Scire CA, Caporali R. Low-dose oral prednisone improves clinical and ultrasonographic remission rates in early rheumatoid arthritis: Results of a 12-month open-label randomised study. *Arthritis Res Ther.* 2012;14:R112.
52. Pincus T, Swearingen CJ, Luta G, Sokka T. Efficacy of prednisone 1–4 mg/day in patients with rheumatoid arthritis: A randomised, double-blind, placebo controlled withdrawal clinical trial. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:1715–20.
53. Seegobin SD, Ma MH, Dahanayake C, Cope AP, Scott DL, Lewis CM, et al. ACPA-positive and ACPA-negative rheumatoid arthritis differ in their requirements for combination DMARDs and corticosteroids: Secondary analysis of a randomized controlled trial. *Arthritis Res Ther.* 2014;16:R13.
54. Svensson B, Boonen A, Albertsson K, van der Heijde D, Keller C, Hafstrom I. 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: A two-year randomized trial. *Arthritis Rheum.* 2005;52:3360–70.
55. Ter Wee MM, den Uyl D, Boers M, Kerstens P, Nurmohamed M, van Schaardenburg D, et al. Intensive combination treatment regimens, including prednisolone, are effective in treating patients with early rheumatoid arthritis regardless of additional etanercept: 1-year results of the COBRA-light open-label, randomised, non-inferiority trial. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:1233–40.
56. Van der Kooij SM, Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Guler-Yuksel M, Zwinderman AH, Kerstens PJ, et al. Drug-free remission, functioning and radiographic damage after 4 years of response-driven treatment in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:914–21.
57. Van Everdingen AA, Jacobs JW, Siewertsz van Reesema DR, Bijlsma JW. Low-dose prednisone therapy for patients with early active rheumatoid arthritis: Clinical efficacy, disease-modifying properties, and side effects: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Ann Intern Med.* 2002;136:1–12.
58. 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.
59. Van Schaardenburg D, Valkema R, Dijkman BA, Papapoulos S, Zwinderman AH, Han KH, et al. Prednisone treatment of elderly-onset rheumatoid arthritis. Disease activity and bone mass in comparison with chloroquine treatment. *Arthritis Rheum.* 1995;38:334–42.
60. Verschuereen P, de Cock D, Corluy L, Joos R, Langenaken C, Taelman V, et al. Patients lacking classical poor prognostic markers might also benefit from a step-down glucocorticoid bridging scheme in early rheumatoid arthritis: Week 16 results from the randomized multicenter CareRA trial. *Arthritis Res Ther.* 2015;17:97.
61. Wassenberg S, Rau R, Steinfeld P, Zeidler H. Very low-dose prednisolone in early rheumatoid arthritis retards radiographic progression over two years: A multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2005;52:3371–80.
62. Verhoeven AC, Boers M, te Koppele JM, van der Laan WH, Markusse HM, Geusens P, et al. Bone turnover, joint damage and bone mineral density in early rheumatoid arthritis treated with combination therapy including high-dose prednisolone. *Rheumatology (Oxford).* 2001;40:1231–7.
63. Guler-Yuksel M, Bijsterbosch J, Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Hulsmans HM, de Beus WM, et al. Changes in bone mineral density in patients with recent onset, active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:823–8.
64. 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.
65. Haugeberg G, Strand A, Kvien TK, Kirwan JR. Reduced loss of hand bone density with prednisolone in early rheumatoid arthritis: Results from a randomized placebo-controlled trial. *Arch Intern Med.* 2005;165:1293–7.
66. Jacobs JW, van Everdingen AA, Verstappen SM, Bijlsma JW. Followup radiographic data on patients with rheumatoid arthritis who participated in a two-year trial of prednisone therapy or placebo. *Arthritis Rheum.* 2006;54:1422–8.
67. Kirwan J, Byron M, Watt I. The relationship between soft tissue swelling, joint space narrowing and erosive damage in hand X-rays of patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2001;40:297–301.
68. Rau R, Wassenberg S, Zeidler H, LDPT-Study Group. Low dose prednisolone therapy (LDPT) retards radiographically detectable destruction in early rheumatoid arthritis—Preliminary results of a multicenter, randomized, parallel, double blind study. *Z Rheumatol.* 2000;59 Suppl 2:II/90–6.
69. Tait T, Le Gallez P, Astbury C, Bird H. A clinical and biochemical evaluation of prednisolone in patients with active rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 1994;13:241–5.
70. 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.
71. Todoerti M, Scire CA, Boffini N, Bugatti S, Montecucco C, Caporali R. Early disease control by low-dose prednisone comedication may affect the quality of remission in patients with early rheumatoid arthritis. *Ann N Y Acad Sci.* 2010;1193:139–45.
72. Ajeganova S, Svensson B, Hafstrom I, BARFOT Study Group. Low-dose prednisolone treatment of early rheumatoid arthritis and late cardiovascular outcome and survival: 10-year follow-up of a 2-year randomised trial. *BMJ Open.* 2014;4:e004259.
73. Boardman PL, Hart FD. Clinical measurement of the anti-inflammatory effects of salicylates in rheumatoid arthritis. *Br Med J.* 1967;4:264–8.
74. Caldwell JR, Furst DE. The efficacy and safety of low-dose corticosteroids for rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 1991;21:1–11.
75. Dick WC, Nuki G, Whaley K, Deodhar S, Buchanan WW. Some aspects in the quantitation of inflammation in joints of patients suffering from rheumatoid arthritis. *Rheumatol Phys Med.* 1970;10 Suppl 10:40–7.
76. Berry H, Huskisson EC. Isotopic indices as a measure of inflammation in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1974;33:523–5.
77. Jasani MK, Downie WW, Samuels BM, Buchanan WW. Ibuprofen in rheumatoid arthritis. Clinical study of analgesic and anti-inflammatory activity. *Ann Rheum Dis.* 1968;27:457–62.
78. Million R, Kellgren JH, Poole P, Jayson MI. Long-term study of management of rheumatoid arthritis. *Lancet.* 1984;1:812–6.
79. Stenberg VI, Fiechtner JJ, Rice JR, Miller DR, Johnson LK. Endocrine control of inflammation: Rheumatoid arthritis double-blind, crossover clinical trial. *Int J Clin Pharmacol Res.* 1992;12:11–8.
80. Siu S, Haraoui B, Bissonnette R, Bessette L, Roubille C, Richer V, et al. Meta-analysis of tumor necrosis factor inhibitors and glucocorticoids on bone density in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis trials. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2015;67:754–64.
81. Lee YH, Woo JH, Choi SJ, Ji JD, Song GG. Effects of low-dose corticosteroids on the bone mineral density of patients with rheumatoid arthritis: A meta-analysis. *J Investig Med.* 2008;56:1011–8.
82. Roubille C, Richer V, Starnino T, McCourt C, McFarlane A, Fleming P, et al. The effects of tumour necrosis factor inhibitors, methotrexate, non-steroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids on cardiovascular events in rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:480–9.
83. Daïen CI, Hua C, Combe B, Landewe R. Non-pharmacological and pharmacological interventions in patients with early arthritis: A systematic literature review informing the 2016 update of EULAR recommendations for the management of early arthritis. *RMD Open.* 2017;3:e000404.
84. Dixon WG, Suissa S, Hudson M. The association between systemic glucocorticoid therapy and the risk of infection in patients with rheumatoid arthritis: Systematic review and meta-analyses. *Arthritis Res Ther.* 2011;13:R139.
85. Dixon WG, Abrahamowicz M, Beauchamp ME, 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.
86. Widdifield J, Bernatsky S, Paterson JM, Gunraj N, Thorne JC, Pope J, et al. Serious infections in a population-based cohort of 86,039 seniors with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2013;65:353–61.