



# Seminarios de la Fundación Española de Reumatología

www.elsevier.es/semreuma



## Revisiones

## Glucocorticoides en la artritis reumatoide

Juan Miguel López Gómez\* y Paloma Vela Casasempere

Sección de Reumatología, Hospital General Universitario de Alicante, Alicante, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 22 de diciembre de 2008

Aceptado el 7 de enero de 2009

#### Palabras clave:

Artritis reumatoide  
Glucocorticoides  
Revisión

#### Keywords:

Rheumatoid arthritis  
Glucocorticoids  
Review

### RESUMEN

Uno de los aspectos más debatidos en reumatología en las últimas décadas ha sido definir la utilidad de los glucocorticoides en la artritis reumatoide. Desde los años cincuenta del siglo xx se conoce su gran poder antiinflamatorio, y son ampliamente utilizados como tratamiento sintomático en periodos de exacerbación clínica. No obstante, su utilización se ha visto condicionada y cuestionada por sus potenciales efectos adversos. Uno de los temas pendientes es su posible efectividad más allá de la mejoría clínica, esto es, actuando como auténticos fármacos modificadores de enfermedad.

Esta revisión de la relación entre los glucocorticoides y la artritis reumatoide, desde sus inicios hasta las últimas pruebas, nos permitirá recomendar su empleo con el objetivo de obtener una mayor rapidez en la respuesta clínica, una mayor capacidad funcional y una menor progresión radiológica.

© 2008 SER. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### Glucocorticoids in rheumatoid arthritis

#### ABSTRACT

Over the last few decades, one of the most widely debated issues in rheumatology has been definition of the utility of glucocorticoids in rheumatoid arthritis. The high antiinflammatory power of glucocorticoids has been known since the 1950s and these drugs are widely used as symptomatic treatment for clinical exacerbations. Nevertheless, the potential adverse effects of these drugs limit and jeopardize their use. One of the unresolved questions is their potential efficiency beyond clinical improvement, that is, whether these agents act as true disease-modifying antirheumatic drugs.

This review focuses on the use of glucocorticoids in rheumatoid arthritis, from the introduction of these drugs until the most recent evidence, which allows us to recommend glucocorticoid use to achieve more rapid clinical response, greater functional capacity and reduced radiological progression.

© 2008 SER. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

La utilización de glucocorticoides (GC) en la artritis reumatoide (AR) ha sido objeto de controversia a lo largo de las últimas décadas, tanto en aspectos referentes a su indicación y seguridad como a su potencial efectividad. Queda fuera de duda su capacidad antiinflamatoria y, con ello, de mejoría clínica a corto plazo, por lo que se emplean ampliamente como tratamiento sintomático en situaciones de exacerbación clínica, pero ¿queda el papel de los GC limitado a este

contexto o podrían resultar efectivos más allá, condicionando menores tasas de progresión radiológica y mejores resultados en parámetros de funcionalidad, calidad de vida y otros?

### Fotografía de una relación

El empleo de GC en el tratamiento de la AR forma parte del andamiaje terapéutico habitual, especialmente en los periodos de exacerbación clínica y en las etapas iniciales, si bien existe una gran hetero-

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jumilogo@hotmail.com (J.M. López Gómez).

geneidad tanto en las dosis como en las vías de administración y en la duración. Recientemente se ha publicado un amplio estudio longitudinal observacional<sup>1</sup> que analiza, en una base de más de 12.000 pacientes, las características asociadas al uso de GC, prevalencia, factores pronóstico y variables de desenlace; se estima que más del 65% de los pacientes reciben GC a lo largo de la evolución, y en el 33% se emplean de forma habitual (el 35% de éstos durante más de 5 años). El principal factor relacionado, tanto con el inicio como con la suspensión del tratamiento, es la actividad de la enfermedad, si bien del 20 al 25% de pacientes con actividad moderada-baja lo mantienen. En el análisis comparativo entre pacientes con y sin tratamiento habitual con GC se observa que el uso se asocia a mayor actividad de enfermedad, hábito tabáquico y factores de peor pronóstico (tanto sociodemográficos como clínicos y analíticos). De modo similar, tras realizar un análisis estratificado por edad, sexo, duración de enfermedad y comorbilidad, se aprecia que el uso de GC se asocia a mayor mortalidad, mayores tasas de incapacidad y mayor porcentaje de intercambio articular protésico. Uno de los aspectos reseñables es la amplia heterogeneidad en el uso de los GC condicionada por las creencias y por la actitud del prescriptor hacia ellos y, por tanto, la presencia de un gran componente subjetivo en su indicación.

### Inicio de una relación

El inicio de esta relación se podría situar en 1949, fecha en la que Hench<sup>2</sup> empleó la cortisona intramuscular en una paciente de 29 años con AR invalidante, y es ya clásica la descripción de la rápida mejoría clínica. Estos resultados se confirmaron en series posterior-

res, del mismo modo que se apreció un rápido empeoramiento clínico tras la suspensión de la administración y la pronta aparición de efectos adversos.

Inicialmente los resultados fueron poco satisfactorios. De hecho, en la década de los cincuenta del siglo xx los primeros estudios aleatorizados que empleaban cortisona frente a salicilatos, tanto en la AR precoz como en la tardía, no mostraron ventajas terapéuticas de la cortisona a 12, 24 o 36 meses<sup>3-7</sup>. Con posterioridad se publica un trabajo que demuestra superioridad de la prednisona frente a la cortisona en el tratamiento de la AR<sup>8</sup>, y en 1959 aparece un estudio pivotal que compara la prednisona frente a los salicilatos<sup>9</sup> y que muestra claras diferencias tanto clínicas como analíticas a favor de la prednisona, especialmente en las primeras semanas o meses, mantenidas a 2 años. Además se objetivan importantes diferencias en la tasa de progresión radiográfica entre ambos grupos, y se trata del primer estudio que plantea la posible utilidad de los corticoides como modificadores de la enfermedad.

### Evidencias actuales

#### Eficacia

A lo largo de las últimas décadas se ha realizado un importante esfuerzo encaminado a dilucidar cuál debería ser el papel definitivo de los GC en la AR. Buena parte de dichos esfuerzos se concreta en una serie de trabajos que han supuesto la base a partir de la cual sustentar las diferentes recomendaciones de uso de GC, algunos de los cuales quedan reflejados en esta revisión (tabla 1).

**Tabla 1**  
Diferentes recomendaciones de uso de glucocorticoides

Referencia bibliográfica	Diseño	Conclusiones
Kirwan et al <sup>12</sup>	Ensayo doble ciego, aleatorizado Prednisona, 7,5 mg/día Placebo Uso concomitante de FAME AR < 2 años de evolución Intervención de 24 meses	En pacientes con AR precoz y activa, la administración de prednisona (7,5 mg/día) durante 2 años, junto a otros tratamientos, disminuye la progresión radiológica
Boers et al <sup>13</sup>	Ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego SSZ SSZ + MTX + prednisona AR < 2 años de evolución	El esquema de triple terapia permite un mejor control de la enfermedad, que persiste un año después de la suspensión de la prednisona
Everdingen et al <sup>14</sup>	Ensayo doble ciego, aleatorizado Prednisona, 10 mg/día Placebo Tras 6 meses permite SSZ "de rescate" AR < 1 año de evolución sin tratamiento previo Intervención de 2 años	La prednisona a 10 mg/día aporta beneficio clínico, especialmente en los primeros 6 meses, y frena significativamente la progresión radiológica en pacientes con AR precoz y activa sin tratamiento previo. Los glucocorticoides deben administrarse junto con otros FAME en la AR
Capell et al <sup>15</sup>	Estudio aleatorizado, doble ciego, inicio de sulfasalazina más: Prednisona, 7 mg/día Placebo AR < 3 años de evolución Intervención de 2 años	La administración de corticoides a dosis bajas no aporta beneficio clínico ni radiográfico en pacientes con AR que reciben tratamiento con FAME durante 2 años
Wassenberg et al <sup>16</sup>	Estudio multicéntrico, doble ciego, aleatorizado: Prednisona, 5 mg/día Placebo Administración concomitante de FAME (MTX o sales de oro) AR < 2 años de evolución Intervención de 2 años	La administración de prednisona a dosis bajas (5 mg/día) durante 2 años, junto con FAME, disminuye significativamente la progresión radiológica en pacientes con AR precoz
Goekoop-Ruiterman et al <sup>17</sup>	Estudio aleatorizado: Monoterapia secuencial Esquema <i>step-up</i> Triple terapia SSZ + MTX + prednisona MTX + IFX AR < 2 años de evolución	En pacientes con AR precoz el tratamiento combinado inicial, incluyendo IFX o prednisona, propicia una mejoría funcional con mayor rapidez y menor afectación radiológica a 12 meses, en la comparación con esquemas de monoterapia secuencial o esquemas <i>step-up</i>

Dos metaanálisis que incluyen varios de estos trabajos concluyen que la prednisona a dosis bajas ( $< 15$  mg/día) es superior, tanto a corto como a medio plazo, frente a placebo y a antiinflamatorios no esteroideos (AINE)<sup>10,11</sup>, si bien la ocurrencia de efectos adversos enturbia estos resultados.

El estudio de Kirwan et al<sup>12</sup> es para muchos autores el primer trabajo doble ciego, controlado frente a placebo, que intenta responder a la cuestión de si los GC pueden considerarse modificadores de la enfermedad. En él se compara prednisona (7,5 mg/día) frente a placebo en pacientes con AR de menos de 2 años de evolución, permitiendo la administración concomitante de fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME), con una duración de la intervención de 24 meses; los resultados obtenidos reflejaron respuestas clínicas y funcionales claramente mejores para el grupo que recibe prednisona, especialmente en los primeros meses de intervención, así como marcadas diferencias en la progresión radiográfica a los 2 años, con aumentos medios, según el índice de Larsen, a los 12 meses de 0,73 frente a 3,73 y a los 24 meses de 0,72 frente a 5,37. Del mismo modo, el desarrollo de nuevas erosiones en manos en pacientes basalmente carentes de ellas fue del 22 frente al 45,6%. La principal crítica que se plantea a este trabajo es la importante diferencia en el daño radiográfico que existía basalmente, con un índice de Larsen en el grupo tratado con prednisona de 2,65 frente a 6,23 en el grupo de control, lo que podía indicar que ambas poblaciones no eran, de entrada, comparables en cuanto a la gravedad de la enfermedad.

En el estudio COBRA<sup>13</sup> se evaluaron los resultados del esquema de tratamiento combinado (sulfasalazina más metotrexato y prednisona) frente a sulfasalazina en monoterapia en pacientes con AR precoz. Se objetivaron diferencias significativas en la semana 28, en respuestas ACR (American College of Rheumatology) 20 y 50, así como en porcentaje de pacientes en remisión, a favor del grupo combinado. En el análisis en la semana 56 seguían manteniéndose diferencias en el porcentaje de pacientes que presentaban criterios de remisión (32 frente al 24%). Desde el punto de vista radiográfico se observaron igualmente diferencias significativas a favor del grupo de tratamiento combinado en las semanas 28, 56 y 80; en un posterior análisis tras 4 años se ha observado una menor progresión radiológica en el grupo de pacientes de tratamiento combinado, independientemente del tratamiento seguido tras la finalización del estudio. Algunos autores han planteado, a la luz de estos resultados y partiendo de estudios previos en los que no se detectaron diferencias significativas entre el tratamiento en monoterapia con sulfasalazina frente a la combinación sulfasalazina más metotrexato, que las diferencias de respuesta observadas en este trabajo podrían atribuirse a la adición de los corticoides al esquema terapéutico.

Probablemente el estudio que mayor evidencia aporta en cuanto al potencial uso de GC como modificadores de enfermedad sea el de van Everdingen et al<sup>14</sup>; se realizó en pacientes con AR de menos de un año de evolución que no habían recibido previamente FAME. Los pacientes fueron aleatorizados en 2 grupos: uno con prednisona (10 mg/día) y el otro con placebo. Tras 6 meses de tratamiento se plantea la opción de administrar sulfasalazina como "rescate" en función de la situación clínica. En los primeros 6 meses había diferencias significativas en los ítems clínicos y analíticos evaluados a favor del grupo de intervención con prednisona; a los 12 y 24 meses únicamente los ítems referidos a la fuerza de prensión y el número de articulaciones dolorosas presentaban diferencias significativas a favor del grupo de intervención, y en el resto de parámetros la tendencia era favorable pero no estadísticamente significativa. Quizá los hallazgos más relevantes sean los referidos a la progresión radiológica, con diferencias significativas a favor de la prednisona ya en los primeros 6 meses, que se mantienen a los 24 meses (cambio medio, índice de Sharp modificado, respecto al valor basal,  $8 \pm 13$  frente a  $15 \pm 15$ ,  $p = 0,008$ , a los 12 meses. A los 24 meses:  $16 \pm 23$  frente a  $29 \pm 26$ ,  $p = 0,007$ ).

No todos los estudios muestran resultados favorables al uso de GC: el trabajo publicado por Capell et al<sup>15</sup> se realizó en pacientes con

AR de menos de 3 años de evolución, en tratamiento con sulfasalazina y aleatorizados a la administración de prednisona (7 mg/día) frente a placebo, con una duración de la intervención de 2 años. En este caso no se apreciaron diferencias clínicas ni analíticas en ambos grupos a los 12 y a los 24 meses, ni tampoco diferencias en la progresión radiológica, medida de desenlace primaria de este trabajo.

Otro estudio que evalúa el efecto de los GC sobre la progresión radiológica es el de Wassenberg et al<sup>16</sup>; pacientes con AR de menos de 2 años de evolución que inician la administración de FAME (sales de oro o metotrexato) son aleatorizados a la administración de prednisona (5 mg/día) frente a placebo. Los cambios respecto a los valores basales, en el índice de Sharp modificado, fueron significativamente menores en el grupo de intervención ( $4 \pm 1,15$  frente a  $9,4 \pm 1,84$ ,  $p = 0,005$ , a 12 meses;  $5,3 \pm 1,63$  frente a  $11,4 \pm 2,63$ ,  $p = 0,022$ , a 24 meses). La aparición de nuevas erosiones radiográficas en pacientes previamente sin erosiones se observó en el 25% del grupo con prednisona frente al 50% del grupo placebo ( $p = 0,011$ ). La respuesta clínica mostró una tendencia favorable a la prednisona, así como una mayor tasa de remisión, aunque sin significación estadística.

El estudio BeST<sup>17</sup> se planteó con el objetivo de evaluar la mejor estrategia terapéutica para prevenir el daño radiológico a largo plazo y maximizar la capacidad funcional; pacientes con AR de menos de 2 años de evolución fueron distribuidos de forma aleatoria en 4 grupos de intervención: grupo 1, monoterapia secuencial con FAME; grupo 2, pauta *step-up*; grupo 3, empleo del esquema COBRA, metotrexato más sulfasalazina y prednisona; grupo 4, grupo de combinación metotrexato más infliximab. Los pacientes fueron evaluados de forma periódica, y en función de la respuesta obtenida se planteaba la modificación de tratamiento e incluso de esquema terapéutico. En cuanto a la consecución de uno de los objetivos, el mantenimiento de DAS (Disease Activity Score)  $44 \leq 2,4$  de forma continuada durante un mínimo de 6 meses, en los grupos 1 a 4 fue del 53, 64, 71 y 74%, respectivamente, y las diferencias entre los grupos 1-3 y 1-4 presentaron significación estadística; el mantenimiento del esquema terapéutico inicial, como medida indirecta de respuesta al tratamiento fue, del 39, del 37, del 73 y del 81%, respectivamente. En cuanto a la ausencia de progresión radiográfica significativa a los 12 meses, los resultados fueron del 67, del 73, del 87 y del 93% para los grupos 1 a 4, respectivamente, con significación estadística en la evaluación conjunta de grupos 1-3, 1-4, 2-3 y 2-4.

### Seguridad

La aparición de efectos adversos asociada al uso de GC no debe menospreciarse. No obstante, es oportuno mencionar que dichos efectos y su gravedad aparecen de forma muy variable en los diferentes trabajos, y no parecen existir globalmente diferencias significativas respecto a los grupos control, salvo en lo que se refiere a ganancia de peso, desarrollo de Cushing iatrógeno y efectos cutáneos. Los datos referidos a osteoporosis corticoidea son variables y, en todo caso, el empleo de tratamiento preventivo puede minimizar su significado. En cuanto al riesgo cardiovascular, tampoco se aprecian datos consistentes y, de hecho, el teórico aumento de dicho riesgo podría quedar compensado por la disminución de "carga inflamatoria", otro importante factor relacionado con esta situación. Respecto a la tasa de infecciones, no existe un claro aumento asociado al empleo de GC orales a dosis bajas.

### Guías y recomendaciones

Parece demostrado que el papel de los GC en el tratamiento de la AR podría ir más allá de la consecución en un plazo más o menos corto de una mejoría clínica y funcional. De hecho, en la mayoría de estudios se observa una mejoría en los grupos de tratamiento que incluyen GC claramente mayor durante las primeras semanas-meses, con tendencia a la disminución de dichas diferencias a medida

que el tratamiento se prolonga, mientras que sus efectos sobre la progresión radiológica parecen ser mantenidos. La recomendación de su empleo queda claramente plasmada en diversas guías de manejo: O'Dell<sup>18</sup>, en una reciente revisión de las estrategias terapéuticas en la AR, incluye la utilización de corticoides dentro de sus recomendaciones como "tratamiento puente", siempre asociado a FAME, con la precaución de su empleo a la mínima dosis posible y durante el menor tiempo preciso, así como considerando la profilaxis frente a la osteoporosis corticoidea en tratamientos previsiblemente prolongados. En el mismo sentido se pronuncian tanto la GUIPCAR<sup>19</sup> como las recomendaciones EULAR<sup>20</sup> y las realizadas a partir de revisiones sistemáticas en Cochrane<sup>21</sup>, que no sólo apuntan a la utilización de los corticoides como tratamiento sintomático, sino que hacen hincapié en su papel en la disminución de la progresión radiológica en el contexto de la AR precoz, incluso, como se cita textualmente en la revisión llevada a cabo por Kirwan para Cochrane, "en las estimaciones más conservadoras".

## Conclusiones

En resumen, se puede afirmar que el empleo de GC orales en la AR precoz es recomendable si ello permite conseguir mayor rapidez en la respuesta clínica, y por tanto mayor funcionalidad, junto a la menor progresión radiológica.

Sería de utilidad disponer de estudios que permitan conocer con mayor precisión los potenciales efectos adversos de los GC empleados a dosis bajas, así como el establecimiento de pautas de administración más efectivas y seguras.

## Bibliografía

1. Caplan L, Wolfe F, Russell A, Michaud K. Corticosteroid use in rheumatoid arthritis: prevalence, predictors, correlates and outcomes. *J Rheumatol*. 2007;34:696-705.
2. 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 adrenocorticotrophic hormone on rheumatoid arthritis. *Proc Staff Meet Mayo Clin*. 1949;24:181-97.
3. Comparison of cortisone and codeine medication as an adjuvant to manipulation in rheumatoid arthritis; a report to the Joint Committee on cortisone and ACTH in chronic rheumatic diseases of the Medical Research Council and the Nuffield Foundation. *Br Med J* 1954;1:233-5.
4. 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, ACTH, and other therapeutic measures in chronic rheumatic diseases. *Br Med J*. 1954;1:1223-7.
5. 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, ACTH, and other therapeutic measures in chronic rheumatic diseases. *Br Med J*. 1955;2:695-700.
6. 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.
7. Empire Rheumatism Council: multi-centre controlled trial comparing cortisone acetate and acetylsalicylic acid in the long-term treatment of rheumatoid arthritis; results of three years' treatment. *Ann Rheum Dis*. 1957;16:277-89.
8. 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, ACTH and other therapeutic measures in chronic rheumatic diseases. *Br Med J*. 1957;2:199-202.
9. 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. A comparison of prednisolone with aspirin or other analgesics in the treatment of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1959;18:173-88.
10. Gotzsche PC, Johansen HK. Meta-analysis of short-term low dose prednisolone versus placebo and non-steroidal anti-inflammatory drugs in rheumatoid arthritis. *BMJ*. 1998;316:811-8.
11. Criswell LA, Saag KG, Sems KM, et al. Low-dose corticosteroids in rheumatoid arthritis. A meta-analysis of their moderate-term effectiveness. *Arthritis Rheum*. 1996;39:1818-25.
12. Kirwan JR, and The Arthritis And Rheumatism Council Low Dose Glucocorticoid Study Group. The effect of glucocorticoids on joint destruction in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 1995;333:142-6.
13. Boers M, Verhoeven AC, Markuse HM, van de Laar MAFJ, Westhovens R, van Denderen JC. Randomised comparison of combined step-down prednisolone, methotrexate and sulphasalazine with sulphasalazine alone in early rheumatoid arthritis. *Lancet*. 1997;350:309-18.
14. van Everdingen A, Jacobs JW, 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: a randomized, double blind, placebo controlled trial. *Ann Intern Med*. 2002;136:1-12.
15. Capell HA, Madhok R, Hunter JA, Porter D, Morrison M, Larkin J. Lack of radiological benefit over two years of low dose prednisolone for rheumatoid arthritis: results of a randomized controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2004;63:797-803.
16. Wassenberg S, Rau R, Steinfeld P, Zeidler H, for the Low-Dose Prednisolone Therapy Study Group. Very low-dose prednisolone in early rheumatoid arthritis retards radiographic progression over two years. *Arthritis Rheum*. 2005;52:3371-80.
17. 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 strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeST study). *Arthritis Rheum*. 2005 52;11:3381-90.
18. O'Dell JR. Therapeutic strategies for rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2004;350:2591-602.
19. [http://www.ser.es/practicaClinica/GUIPCAR\\_2007/T\\_Farmacologico/Menu5\\_TFarmacologico\\_Glucorticoides\\_V3.php](http://www.ser.es/practicaClinica/GUIPCAR_2007/T_Farmacologico/Menu5_TFarmacologico_Glucorticoides_V3.php)
20. Hoes JN, Jacobs JW, Boers M, Boumpas D, Buttgeit F, Caeyers N, et al. EULAR evidence base recommendations on the management of systemic glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:1560-7.
21. Kirwan JR, Bijlsma JW, Boers M, Shea BJ. Effects of glucocorticoids on radiological progression in rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007.