



EL USO DE GLUCOCORTICOIDES EN LA ARTRITIS REUMATOIDE TEMPRANA

CRISTINA ESTRACH-ROIG

Rheumatology Department. Aintree University Hospital. Liverpool. Reino Unido.

RESUMEN

El reciente concepto de "ventana de oportunidad" en el tratamiento de la artritis reumatoide (AR) temprana nos obliga a revisar el uso de los tratamientos tradicionales para utilizarlos de modo eficaz según los datos publicados, tempranamente y con agresividad. Los glucocorticoides (GC) se han utilizado durante años con grandes controversias por su papel en el manejo de los síntomas en la AR y por las limitaciones marcadas por su toxicidad. Este artículo revisa la literatura médica en el campo concreto de la AR temprana e intenta clarificar la evidencia que hay detrás del uso de GC en la práctica clínica y sugerir una pauta de utilización en los primeros estadios de la enfermedad.

Palabras clave: Artritis reumatoide temprana. Glucocorticoides. Ventana de oportunidad.

ABSTRACT

The recently introduced term of window of opportunity in the management of early rheumatoid arthritis (RA) lead us to review the effective and aggressive use of traditional therapies very early in the disease, following published evidence. The corticoids have been used for years, always with controversy, both because their role in the symptom management of RA and the limitations caused by their toxicity. This paper revises the medical literature in the field of early RA and attempts to clarify the evidence behind the use of corticosteroids in clinical practice and to suggest a guideline in the early stages of the disease.

Key words: Early rheumatoid arthritis. Corticosteroids. Window of opportunity.

INTRODUCCIÓN

El tratamiento de la artritis reumatoide (AR) ha cambiado espectacularmente en los últimos años. Se ha pasado de utilizar sólo antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y glucocorticoides (GC) hasta que la minusvalía se hacía evidente, a la práctica actual de empezar agresivamente con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) desde el momento del diagnóstico. Han aparecido nuevos tratamientos, como los agentes biológicos, que aportan esperanzas renovadas a los pacientes con AR temprana.

Recientemente, el concepto de la "ventana de oportunidad" (*window of opportunity*) ha puesto de manifiesto el reducido período en el que el tratamiento puede cambiar efectivamente el curso de la enfermedad, y se sugiere que la total supresión de la inflamación en los primeros meses puede parar el proceso patológico totalmente¹.

Pero ¿qué papel tienen en este reducido período los GC? ¿Son un tratamiento obsoleto o están

renaciendo como una herramienta efectiva y segura?

Desde su introducción en 1959, el papel de los GC en el tratamiento de la AR ha sido motivo de debate. La preocupación por su toxicidad en tratamientos prolongados y la limitada evidencia en su papel como modificadores de la enfermedad los han convertido en una terapia común pero controvertida.

La mayoría de los estudios sobre GC son antiguos y con muestras muy reducidas. Sólo unos pocos artículos son específicos de AR temprana y la mayoría de ellos estudian poblaciones heterogéneas o comparan diferentes medidas y valores.

Mientras los estudios más antiguos comparan GC con placebo, los más recientes intentan demostrar el efecto de combinaciones de tratamientos, incluyendo GC, por lo que es difícil aislar los efectos de estos fármacos en los resultados.

Para analizar la posición actual de los GC en la AR temprana, se ha revisado la literatura médica en las

bases de datos de Cochrane y Pub-Med, y se ha hecho un recuento manual de las listas de referencias.

LOS GC COMO MODIFICADORES DE LA ENFERMEDAD

Los GC son un grupo terapéutico que ejercen un poderoso efecto antiinflamatorio a través de múltiples acciones inhibidoras en la cascada de la inflamación. Un estudio publicado en 1997² explica los efectos de los GC en la AR por su rápida reducción de los valores de IL-8 y de anti-TNF alfa en el compartimento sinovial y en sangre. Esto explicaría su valor en el control de los síntomas.

Pero parece ser que también habría un efecto beneficioso en la progresión de daño articular que sería independiente de los efectos sintomáticos.

Kirwan³ mostró en 1995, en un estudio de distribución aleatorizada, que el uso oral de GC durante 2 años en la AR temprana podía retardar la progresión radiológica de la enfermedad a pesar de no mantener necesariamente la mejora clínica.

Hickling⁴ continuó este trabajo para mostrar que este efecto antierosivo se detenía cuando se interrumpía el tratamiento con GC. Pero estos trabajos hacen un uso subóptimo de los FARME, a la vez que incluyen una enorme heterogeneidad en el uso de estos tratamientos. El estudio de Hickling sólo fue capaz de reanalizar un pequeño número de pacientes. Otros trabajos que parecen confirmar estos resultados se basan también en un número de pacientes muy reducido⁵.

Otro ensayo clínico publicado en 2002⁶ también estudió el papel de los GC en la supresión de la progresión radiológica en comparación con placebo. Se demostró un efecto beneficioso radiográfica y clínicamente. Sin embargo, los pacientes no tenían permitido ningún FARME durante el estudio, y el grupo tratado con GC terminó con un peor índice de masa corporal, valores de glucosa más altos, más infecciones cutáneas y más fracturas vertebrales, a pesar de los suplementos de calcio.

Contrariamente a estos estudios, el grupo WOSE-RACT, en 2004, no pudo probar ninguna diferencia significativa en la progresión de erosiones o en la reducción del espacio interarticular al compa-

rar el uso de GC con placebo en AR temprana tratada inicialmente con sulfasalacina⁷. Durante el estudio, los FARME podían cambiarse según la respuesta clínica. Se demostró un beneficio clínico marginal que duraba menos de un año en el grupo tratado con glucocorticoïdes y un ligero incremento de la masa corporal y de la presión arterial en estos pacientes. En comparación con el estudio de Kirwan, hay más pacientes con erosiones al inicio en el grupo WOSERACT, pero están mejor equilibrados. Podría darse un trasfondo genético diferente en las 2 poblaciones y un uso más agresivo en los tratamientos que anularía las diferencias.

Finalmente, algunos estudios añaden GC a otros FARME en combinaciones más agresivas en el manejo de la AR temprana. El estudio COBRA⁸, en 1997, mostraba la superioridad de un régimen combinatorio agresivo comparado con sulfasalacina sola. La combinación incluía prednisolona, metotrexato y sulfasalacina, y era reducida progresivamente. Esta combinación mostró una clara reducción de la progresión radiográfica que persistía después de 5 años en un estudio de seguimiento⁹. De todas formas, es difícil aislar el efecto de los glucocorticoïdes del de los otros fármacos y saber si dosis de GC más bajas hubieran ofrecido un resultado similar. En la práctica, es interesante constatar que no hubo más efectos secundarios en el grupo tratado con esta combinación y no se encontraron con problemas cuando los glucocorticoïdes se interrumpieron.

En la misma línea, en un importante estudio¹⁰ publicado en *The Lancet* en 2004 se distribuyó aleatoriamente a pacientes con AR temprana a recibir tratamiento agresivo o manejo rutinario. El grupo tratado activamente recibió GC intraarticulares (i.a.) en toda articulación inflamada o GC intramusculares a dosis similares. Propusieron un régimen escalado, y si la triple combinación fallaba se añadía prednisolona. El grupo tratado activamente consiguió una clara ventaja radiológica. Otra vez se comparan aquí diferentes FARME y se hace difícil aislar el papel de los GC. De todas formas, este manejo imitaría la práctica clínica de muchos reumatólogos y confirma la baja toxicidad de estos regímenes a corto plazo.

La base de datos Cochrane contiene 2 revisiones actualizadas en 2004, pero no son específicas para

AR temprana y estudian trabajos antiguos. Se basan más en mejoría clínica que en cambios radiográficos. Una revisión se centra en la efectividad clínica de los GC a bajas dosis y a corto plazo, y concluye que los GC pueden ser usados de forma efectiva intermitentemente por períodos cortos sin toxicidad¹¹. La segunda revisa el uso de GC a medio plazo (3-6 meses) a dosis bajas. A pesar de la mejoría clínica, la toxicidad era lo suficientemente importante para sugerir que el uso rutinario a estas dosis no es aceptable sin más investigación al respecto¹².

Los protocolos publicados en 2002 por el Royal College of Physicians en el Reino Unido para el uso de profilaxis de la osteoporosis sugieren que no hay dosis seguras de GC¹³.

GC UTILIZADOS COMO PUENTE AL EMPEZAR NUEVOS FARME

Muchos trabajos han confirmado el beneficio de los GC al introducir un nuevo FARME para controlar la sintomatología mientras se espera el inicio del efecto del fármaco. Uno de los estudios iniciales (1985) analizaba el uso de 3 dosis intravenosas (i.v.) de metilprednisolona al introducir penicilamina y sulfasalacina, y concluyó que este manejo podría llenar el hueco entre inicio y efecto¹⁴. Con base en este concepto, otros trabajos han demostrado el efecto puente de los GC. Un ensayo clínico en 1990 demostró que 120 mg intramusculares (i.m.) de metilprednisolona al iniciar sales de oro tenían un enorme impacto en la reducción de la actividad inflamatoria que duraba de 4 a 8 semanas, y este efecto era mantenido por el FARME iniciado¹⁵. Un seguimiento de este grupo¹⁶ mostró que los 120 mg i.m. eran más efectivos que 3 dosis orales de 500 mg orales al iniciar sales de oro. Se concluyó que la vía i.m. era más duradera que la forma oral y aseguraba el cumplimiento.

De todas formas, ha habido trabajos que han rebatido estos resultados. Uno de ellos¹⁷ comparó el uso de metilprednisolona i.v. o placebo una vez al mes durante 6 meses al iniciar penicilamina o azatioprina, pero no encontró diferencias en la progresión radiológica ni en la mejoría clínica de los pacientes. Este estudio evaluaba una población con artritis más avanzada.

COMPARACIÓN DE DIFERENTES VÍAS Y DOSIS DE GC

La vía de administración sigue siendo un punto controvertido. No hay resultados claros en comparaciones directas entre alternativas.

El trabajo de Choy¹⁵ sugiere la superioridad de la vía i.m. sobre la oral. Otros estudios¹⁸⁻²⁰ comparan la eficacia de diferentes dosis y las vías i.m. e i.v., sin encontrar diferencias significativas.

Estos resultados sugerirían que no se precisan necesariamente dosis altas para un buen efecto terapéutico, y esto repercutiría en una limitación de la toxicidad. Para pulsos, la ruta i.m. parece tan efectiva como la i.v. y puede utilizarse más fácilmente en el contexto de consultas externas. La forma oral estaría indicada para regímenes más prolongados o dosis de mantenimiento.

EL USO INTRAARTICULAR DE LOS GC

Parece claro el beneficioso efecto de esta vía de administración, así como su baja toxicidad. En un interesante ensayo (2003) se aleatorizó a los pacientes a recibir metotrexato solo o con GC intraarticulares en AR temprana y se realizaron resonancias magnéticas de articulaciones metacarpofalángicas al inicio del estudio y a los 3 meses. Se observaron diferencias significativas entre los valores de actividad inflamatoria y el número de erosiones desarrolladas. Las articulaciones donde la sinovitis fue suprimida por la infiltración no desarrollaron erosiones²¹.

Los casos de oligoartritis, donde hay pocas articulaciones afectadas, serían los más indicados para esta vía de administración. Green²², en 2001, describió cómo los GC infiltrados cuando hay menos de 5 articulaciones afectadas podían suprimir la actividad inflamatoria y predecir el pronóstico. Este manejo se ve reforzado en estudios más recientes¹⁰ que confirman la efectividad y seguridad de este método cuando menos de 5 articulaciones muestran sinovitis.

TOXICIDAD

Algunos estudios del metabolismo óseo durante pulsos intermitentes de GC han indicado que este modo de tratamiento no causaría cambios del me-

tabolismo óseo a corto plazo, por lo que no habría problemas de osteoporosis a largo plazo²³. Pero hay indicios de un efecto acumulativo de los GC y se ha descrito toxicidad con dosis de menos de 7,5 mg de prednisolona al día. El riesgo de fractura aumenta rápidamente al iniciar el tratamiento y disminuye, también con rapidez, al interrumpirlo^{13,24}.

La mayoría de los estudios revisados no indica si se utiliza algún tipo de protección ósea, y varios son claramente previos a la era de los bifosfonatos. Un estudio británico analizó en 2003 una amplia población de mujeres de más de 50 años en tratamiento con GC orales durante un mínimo de un año, y demuestra que las pacientes mayores con AR tienen más a menudo fracturas de cadera y son menos propensas a tomar protección²⁵. Es interesante constatar que, a pesar de la clara evidencia que demuestra la necesidad de profilaxis cuando se mantiene un tratamiento con GC orales a largo plazo, los estudios sugieren un bajo uso de estos agentes, tanto en el Reino Unido como en España^{26,27}.

La mayoría de los estudios utilizan GC por un corto plazo y no se manifiesta toxicidad significativa con los pulsos i.v. Contrariamente a esta línea general, el estudio de Weusten²⁰ observó efectos secundarios. Los efectos más comúnmente descritos eran hipertensión y disminución temporal de la tolerancia a la glucosa. El seguimiento de estos pacientes a largo plazo mostró una incidencia incrementada de úlceras pépticas y osteoporosis. De todas maneras, la mayoría de estos pacientes tomaba GC orales de mantenimiento.

Frediani²⁴ comentaba que la combinación de metotrexato, sulfasalacina y pulsos i.v. de GC era menos tóxica que la misma combinación con GC orales (16 mg/d) durante 3 meses con una mejora clínica similar. La densidad ósea se redujo significativamente en el grupo oral, mientras que el índice de masa corporal aumentó en los 2 grupos.

Con GC orales parece más claro que los efectos secundarios aparecerían muy pronto en el tratamiento, y el límite tradicional de 7,5 mg de prednisolona se ha visto cuestionado en revisiones tan completas como el protocolo británico¹³. Pero un interesante ensayo comparativo publicado este año²⁸ muestra que la actividad y la pérdida de densidad debida a la AR puede ser decelerada con prednisolona oral (7,5 mg durante 2 años), con lo que sugiere que los efectos indeseables de los esteroides se verían con-

trarrestados por su efecto antiinflamatorio en el inicio de la enfermedad.

CONCLUSIONES

A pesar del uso frecuente de los GC en reumatología, su papel en el manejo de la AR, y específicamente en la AR temprana, sigue siendo controvertido.

Este tratamiento ofrece una opción útil y efectiva usado como puente al inicio de cualquier tratamiento con FARME, con un efecto rápido que cubre las necesidades de suprimir la inflamación hasta que el fármaco de mantenimiento empieza su efecto. Hay datos que demuestran que una rápida supresión de la inflamación local podría evitar el desarrollo de erosiones. En el contexto de la "ventana de oportunidad", la supresión de la inflamación inicial puede ser crítica, y el uso de GC i.a. o i.m., y a veces i.v., como inductores de remisión al empezar el tratamiento tendría que ser considerado en todo protocolo de manejo de AR temprana. El uso de GC como terapia puente al inicio y, por extensión, cuando se incrementa la dosis de un FARME, se debería plantear rutinariamente.

Hay cierta evidencia de que los GC i.m. e i.v. serían más seguros que por vía oral, con la vía i.m. tan efectiva como la i.v. y tal vez menos tóxica. Para la inducción de remisión al inicio de tratamiento, 120 mg i.m. parecen ser una buena opción.

La vía i.a. sería la de elección cuando hay pocas articulaciones afectadas.

Las dosis bajas de GC orales siguen siendo controvertidas. La mayoría de estudios parece coincidir en el riesgo de toxicidad a pesar de que las dosis sean muy bajas y hay consenso en utilizar dosis bajas durante períodos muy cortos. También prometen mucho las combinaciones iniciales agresivas de FARME y esteroides, pero la vía de administración de los GC y sus dosis en estos regímenes están aún por determinar. Los estudios más recientes que sugieren que el efecto antiinflamatorio contrarrestaría el proceso desmineralizante de la AR temprana son muy atractivos, pero se necesita más evidencia en este campo.

Como norma, la densidad mineral ósea se debe evaluar según las guías locales e internacionales, y se debe promover activamente la protección ósea. Esto requiere un esfuerzo departamental, con revisión de

pautas y protocolos, y nacional, con la mejor difusión de estas guías. Cuando utilicemos GC, la toxicidad debe evaluarse y controlarse individualmente, con un seguimiento de la presión arterial, glucosa y masa corporal, y revisar efectos gastrointestinales y alertar al paciente del riesgo de infección.

Necesitamos que se promueva más investigación que evalúe cuáles son las vías de administración más adecuadas y qué dosis son las más seguras y efectivas, así como profundizar en nuestro conocimiento del papel fisiopatológico de los GC en la AR muy temprana.

Bibliografía

1. Nell VPK, Machold KP, Eberl G, Stamm TA, Uffmann M, Smolen JS. Benefit of very early referral and very early therapy with disease-modifying anti-rheumatic drugs in patients with early rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2004; 43:906-14.
2. Youssef P, Haynes D, Triantaifillou S, Parker A, Gamble JR, Roberts-Thomson PJ, et al. Effects of pulse methylprednisolone on inflammatory mediators in peripheral blood, synovial fluid and synovial membrane in RA. *Arthritis Rheum*. 1997;40:1400-8.
3. Kirwan J. The effect of glucocorticoids on joint destruction in RA. *N Engl J Med*. 1995;7:142-6.
4. Hickling P, Jacoby R, Kirwan J. Joint destruction after glucocorticoids are withdrawn in early RA. *Br J Rheum*. 1998; 37:930-6.
5. Harris E, Emkey R, Nicholas J, Newberg A. Low dose prednisolone therapy in RA. A double blind study. *J Rheumatol*. 1983;10:713-21.
6. Van Everdingen A, Johannes W, Jacobs M, Siewertsz Van Reesema DR, Bijlsma JW. Low-dose prednisolone therapy for patients with early active RA: clinical efficacy, disease-modifying properties, and side effects. *Ann Intern Med*. 2002; 136:1-12.
7. Capell H, Madhok R, Hunter J, et al, on behalf of the WOSE-RACT Group. Lack of radiological and clinical benefit over two years of low dose prednisolone for RA: results of a randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2004;63:797-803.
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.
9. Landewe R, Boers M, Verhoeven A, Westhovens R, Van de Laar MA, Markusse HM, et al. COBRA combination therapy in patients with early RA. *Arthritis Rheum*. 2002;46:347-56.
10. Grigor C, Capell H, Stirling A, McMahon A, Lock P, Vallance R, et al. Effect of a treatment strategy of tight control for RA (the TICORA study): a single-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2004;363:263-9.
11. Gotzsche P, Johansen H. Short term low dose corticosteroids vs placebo and nonsteroidal antiinflammatory drugs in RA. *The Cochrane Library*, Issue 3, 2004.
12. Criswell L, Saag K, Sems K, Welch V, Shea B, Wells G, et al. Moderate term, low dose corticosteroids for RA. *The Cochrane Library*, Issue 3, 2004.
13. Glucocorticoid induced osteoporosis. Guidelines for prevention and treatment. Royal College of Physicians. December 2002.
14. Neumann V, Hokins R, Dixon J, Watkins A, Bird H, Wright V. Combination therapy with pulse methylprednisolone in RA. *Ann Rheum Dis*. 1985;44:747-51.
15. Corkill M, Kirkham B, Chikanza I, Gibson T, Panayi G. Intramuscular depot methylprednisolone induction of chrysotherapy in RA: a 24 week randomised controlled trial. *Br J Rheumatol*. 1990;29:274-9.
16. Choy E, Kingsley G, Corkill M, Panayi G. Intramuscular methylprednisolone is superior to pulse oral methylprednisolone during induction phase of chrysotherapy. *Br J Rheumatol*. 1993;32:734-39.
17. Hansen T, Kruger P, Elling H, Haar D, Kreutzfeldt M, Ingemann-Nielsen MW. Double blind placebo controlled trial of pulse treatment with MP combinade with disease modifying drugs in RA. *BMJ*. 1990;301:268-70.
18. Radia M, Furst D. Comparison of 3 pulse methylprednisolone regimens in the treatment of RA. *J Rheumatol*. 1988;15:242-6.
19. Inglehart I, Sutton J, Bender J, Shaw R. Intravenous pulse steroids in RA: a comparative dose study. *J Rheumatol*. 1990;17:159-62.
20. Weusten B, Jacobs J, Bijlsma W. Corticosteroid pulse therapy in active RA. *Sem Arthr Rheum*. 1993;23:183-92.
21. Conaghan P, O'Connor P, McGonagle D, Astin P, Wakefield RJ, Gibbon WW, et al. Elucidation of the relationship between synovitis and Bone damage. *Arthritis Rheum*. 2003;48: 64-71.
22. Green M, Marzo-Ortega H, Wakefield RJ, Astin P, Proudman S, Conaghan PG, et al. Predictors of outcome in patients with oligoarthritis. *Arthritis Rheum*. 2001;44:1177-83.
23. Lems WF, Gerris ML, Jacobs JWG, Van Vugt RM, Van Rijn HJM, Bijlsma JWJ. Changes in bone metabolism during high dose corticosteroid pulse treatment in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1996;55:288-93.
24. Frediani B, Falsetti P, Bisogno S, Baldi F, Acciai C, Filippou G, et al. Effects of high dose methylprednisolone pulse therapy on bone mass and biochemical markers of bone metabolism in patients with active RA: a 12 month randomised prospective controlled study. *J Rheumatol*. 2004;31:1083-7.
25. Chantler I, Davie M, Evans S, Rees J. Oral corticosteroid prescribing in women over 50, use of fracture prevention therapy and bone densometry service. *Ann Rheum Dis*. 2003;62:350-2.
26. Ruiz-Zorrilla A, Picazo M, Garcoa-Vadillo A, González-Álvaro I, Hernández-García C. ¿Es adecuada la profilaxis de osteoporosis que hacemos en pacientes con artritis reumatoide en España? Resultados del estudio emAR. *Rev Esp Reumatol*. 2002;29:161-288.
27. Van Staa T, Leufkens H, Abenhaim L, Begaud B, Zhang B, Cooper C. Use of oral corticosteroids in the United Kingdom. *QJM*. 2000;93:105-11.
28. Haugeberg G, Strand A, Kvien TK, Kirwan JR. Reduced loss of hand bone density with prednisolone in early rheumatoid arthritis: results from a randomised placebo-controlled trial. *Arch Intern Med*. 2005;165:1293-7.