



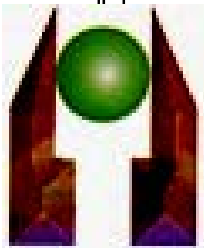
**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
SERVICIO DE REUMATOLOGÍA
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO O. D.**

**“EFECTO DE LOS GLUCOCORTICOIDES EN EL DESENLACE
CLINICO DE PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE DE RECIENTE
INICIO”**

**TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALISTA EN REUMATOLOGIA
P R E S E N T A :
DR. BERNARDO JULIAN MARTINEZ**

ASESOR DE TESIS: DRA. JANITZIA VAZQUEZ-MELLADO



HGM

JEFE DE SERVICIO: DRA. LETICIA LINO PEREZ

MÉXICO, D. F. AGOSTO 2007



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dr. Rubén Burgos Vargas
Profesor Titular del Curso de Reumatología

Dra. Janitzia Vázquez-Mellado
Asesor de Tesis

Dra. Leticia Lino Pérez
Jefe del Servicio de Reumatología

Dr. Bernardo Julián Martínez
Médico Residente de Reumatología

ÍNDICE

I.	INTRODUCCIÓN.....	1
II.	EFFECTOS ADVERSOS DE LOS GLUCOCORTICOIDES.....	5
III.	OBJETIVOS.....	8
IV.	HIPÓTESIS.....	8
V.	MATERIAL Y MÉTODOS.....	9
VI.	CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	9
VII.	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	9
VIII.	DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES CLÍNICAS.....	9
IX.	RESULTADOS.....	11
X.	DISCUSIÓN.....	16
XI.	CONCLUSIÓN.....	18
XII.	BIBLIOGRAFÍA.....	19

I.- INTRODUCCIÓN.

La artritis reumatoide es una enfermedad articular inflamatoria crónica que se manifiesta por dolor, inflamación articular, rigidez, discapacidad funcional, erosiones óseas en la interfase sinovial-cartílago y pérdida del cartílago¹. El término de artritis reumatoide es impreciso y generalmente se refiere a poliartritis simétrica, persistente y destructiva asociada a factor reumatoide y/o anticuerpos anti péptidos cíclicos citrulinados. La prevalencia a nivel mundial es de aproximadamente el 1%. Tiene predilección por el sexo femenino con respecto al masculino a una razón de 3:1. Puede ocurrir en cualquier etapa de la vida pero es más frecuente entre la tercera y cuarta década.

El término artritis reciente, tiene cierto grado de inexactitud e imprecisión en lo que concierne al tiempo de presentación así como las manifestaciones clínicas². En la mayoría de los estudios o publicaciones se refieren a este término a pacientes con menos de 2 años de evolución a partir del inicio de los síntomas³.

En la práctica clínica la artritis inflamatoria reciente es frecuentemente indiferenciada. Las primeras cohortes de pacientes con artritis reumatoide reciente fue establecida en el año de 1957 en Bath, Reino Unido, posteriormente en la década de 1960 se establecieron otras en Estados Unidos^{4,5}. Fue hasta 1980, que surgió el concepto de clínicas de artritis reciente, cuando se describió con mayor fortaleza la naturaleza destructiva e incapacitante de la artritis reumatoide. Además en la década de 1990 surge el concepto de “ventana de oportunidad”, que se refiere a la intervención temprana en el tratamiento que resulta en mejor beneficio a largo plazo⁶.

Los glucocorticoides son los antiinflamatorios más potentes utilizados en enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoide⁷. Fueron los primeros medicamentos en demostrar ser efectivos en pacientes con artritis reumatoide.

Se han utilizado durante 5 décadas y tienen un lugar especial desde la publicación de Hench y cols., que demostraron que la cortisona aliviaba dramáticamente los síntomas por inhibición de la inflamación. Después del periodo de entusiasmo siguió un gran periodo, en el que se aplicaban con precaución debido a los grandes efectos adversos y al concepto de que la supresión del proceso inflamatorio no estaba asociado necesariamente al retraso del daño articular⁸.

Sin embargo a pesar de estos efectos adversos, el interés de la utilización de estos medicamentos se ha retomado debido a datos que indican que puede retrasar el daño radiológico.

Anteriormente se utilizaba terapia escalonada para el tratamiento de la artritis reumatoide, desde la década pasada el estudio del tratamiento se enfocó sobre medicamentos con propiedades modificadoras de la enfermedad entre ellos los glucocorticoides, sobre todo cuando el tratamiento se empezaba en una etapa temprana de la enfermedad y que esto resultaba en una terapia más efectiva⁹. En estudios recientes se ha reportado que entre el 45-75% de los pacientes con artritis reumatoide toman glucocorticoides.

En 1995 Kirwan y cols. Realizaron un ensayo doble ciego aleatorizado, utilizaron prednisolona 7.5 mg diario vs placebo, en pacientes con menos de 2 años de evolución. Evaluaron el desenlace radiográfico y observaron que la diferencia en la progresión radiográfica medida por índice de Larsen a los dos años fue del 23.5% a favor del grupo con prednisolona, además hubo mayor reducción en el conteo articular, escala visual análoga del dolor y discapacidad a los 3 meses, esto último no se pudo mantener a lo largo del tiempo¹⁰.

El estudio COBRA, es un ensayo multicéntrico aleatorizado controlado en pacientes con artritis reumatoide reciente (2 años), con enfermedad activa, que comparó el grado de control de la enfermedad entre la terapia combinada con sulfasalazina, metotrexate y dosis altas de glucocorticoides contra la monoterapia con sulfasalazina y placebo. El esquema de reducción de los glucocorticoides empezó a partir de la semana 28 hasta su retiro en la semana

40. A la semana 28 había mejoría en el número de articulaciones inflamadas en el grupo de terapia combinada (-16) vs terapia con sulfasalazina (-7), así como también en los niveles de la velocidad de sedimentación globular, sin embargo en la evaluación posterior a la suspensión de los glucocorticoides el cambio no fue significativo. Se observó un mayor incremento en el daño radiológico en los pacientes con monoterapia vs terapia combinada a las semanas 28 (31% vs 13% $p=0.009$), 56 (19% vs 10% $p=0.23$) y 80 (10% vs 7% $p=0.75$). Estos datos soportaron la hipótesis que los glucocorticoides tienen propiedades modificadoras de la enfermedad¹¹.

van Everdingen y cols., evaluaron la eficacia clínica de dosis bajas de glucocorticoides (prednisona 10 mg), en pacientes con menos de un año de evolución, mayores de 18 años de edad con enfermedad activa. A los 24 meses el cambio en el área bajo la curva en el conteo de 28 articulaciones a los 2 años, fue de -2 ± 5 vs 0 ± 5 ($p=0.001$) y las diferencias más significativas fueron para el daño radiológico a los 12 meses 8 ± 13 vs 15 ± 15 ($p=0.008$) y a los 24 meses 16 ± 23 vs 29 ± 26 ($p=0.007$) medido mediante el índice radiológico de Sharp¹².

En otro estudio con dosis de 5 mg diario de prednisona durante 2 años, en pacientes con menos de 2 años de evolución. Encontraron mejoría en la rigidez articular matutina, velocidad de sedimentación globular, estado global del paciente y dolor medido por escala visual análoga, sin embargo las diferencias en los dos grupos no fue significativa, pero si hubo diferencia en la progresión radiográfica medida por el índice de Ratingen y el de Sharp/van der Heijde con significancia estadística a los 6, 12 y 24 meses¹³.

También se ha utilizado dosis de 7.5 mg de prednisolona comparado con placebo, en forma adicional a fármacos modificadores de la enfermedad, en pacientes con menos de un año de evolución y que se encontraban con actividad de la enfermedad. El desenlace clínico medido por DAS 28, disminuyó en los dos grupos pero con mayor significancia en el grupo de prednisolona, la diferencia en los dos grupos se observó a los 3 meses de

tratamiento y perduró en los demás puntos de evaluación hasta completar 2 años¹⁴.

El grupo WOSERACT en el 2004 reportó el beneficio clínico y retraso en el daño radiológico en pacientes de menos de 3 años de evolución, con enfermedad activa, aleatorizados a recibir 7 mg de prednisolona o placebo. A los dos años de seguimiento, los dos grupos mostraron importante deterioro radiológico sin encontrar diferencia significativa. La eficacia clínica fue medida por un puntaje ACR20 modificado (20% de mejoría en el índice articular de Ritchie y una de las cuatro siguientes, velocidad de sedimentación globular (VSG), escala de dolor, evaluación global del médico y paciente y el HAQ), al año 53% del grupo con prednisolona alcanzó esta meta y 39% en el grupo placebo ($p=0.07$) pero en la evaluación a los dos años no hay diferencia en el porcentaje de pacientes que alcanzó esta meta 41% vs 43%. Por lo tanto concluyen que dosis bajas de prednisolona no confieren beneficio radiológico o clínico en adición a fármacos modificadores de la enfermedad a los dos años de seguimiento¹.

En el estudio BeSt incluyeron a pacientes con artritis de menos de 2 años de evolución los asignaron a uno de cuatro grupos de tratamiento: monoterapia, terapia combinada escalonada, terapia combinada con dosis altas de prednisona y terapia combinada con infliximab. El objetivo en cada grupo de tratamiento fue alcanzar y mantener un $DAS_{44} \leq 2.4$, indicativo de actividad baja de la enfermedad. La respuesta clínica al año medido por disminución del DAS_{44} fue de 53%, 64%, 71% y 89% del grupo 1-4 respectivamente ($p=0.004$ 1 vs 3 y $p=0.001$ 1 vs 4), y media del D-HAQ a los 3 meses de 1.0 para los pacientes de los grupos 1 y 2 vs 0.6 en los grupos 3 y 4 ($p<0.001$), pero la diferencia al año fue más pequeña, media de 0.7 vs 0.5 ($p=0.01$). Estos hallazgos no tuvieron diferencia significativa en el seguimiento a los 2 años. Sin embargo en la evaluación radiográfica, la disminución en su progresión se mantuvo a los 2 años de seguimiento en los grupos 3 y 4 con respecto a 1 y 2, sin haber diferencia entre los dos grupos 3 vs 4. Así recomiendan el tratamiento con fármacos modificadores de la enfermedad con dosis altas de prednisona o con infliximab^{15,16}.

En una revisión sistemática reciente incluyeron 10 estudios y 320 pacientes en total. Encontraron un efecto marcado de prednisolona sobre el placebo en cuanto a las articulaciones hipersensibles, dolor y fuerza de prensión. La diferencia en las articulaciones dolorosas fue de 12 entre prednisolona y grupo placebo y de la fuerza de prensión medida en mm de Hg fue de 22 mmHg. También los glucocorticoides tienen mayor efecto significativamente con respecto a anti inflamatorios no esteroideos en el número de articulaciones hipersensibles dolor y fuerza de prensión. La diferencia fue de 9 articulaciones dolorosas y 12 mm Hg para la fuerza de prensión. La conclusión fue que dosis bajas de prednisolona (<15 mg día) pueden ser utilizadas en pacientes con artritis reumatoide, particularmente si la enfermedad no puede ser controlada por otras medidas¹⁷.

II. EFECTOS ADVERSOS DE LOS GLUCORTICOIDES.

Los eventos adversos que han sido asociados a los glucocorticoides se pueden dividir de acuerdo al órgano o sistema afectado¹⁸.

1. Musculo esqueléticos.
 - a) Osteoporosis: está bien establecido este efecto adverso, el cual es dependiente de la dosis y el tiempo de administración. Algunos estudios sugieren que dosis de 7.5 mg o menos al día son relativamente seguras^{19,20,21}.
 - b) Osteonecrosis: es considerada una gran consecuencia del uso de glucocorticoides a dosis altas pero los datos son escasos cuando se utilizan dosis bajas y no hay casos de necrosis avascular en cuatro ensayos con dosis bajas de glucocorticoides en artritis reumatoide.
 - c) Miopatía: los datos son escasos y no está asociada con dosis bajas de glucocorticoides.

2. Metabólicos y endocrinos

- a) Redistribución del tejido graso y aumento en el peso corporal: estos son dos de los efectos más notables del exceso de glucocorticoides endógenos y exógenos. La acumulación del tejido graso es de forma centrípeta y esto se observa con dosis altas y bajas. En dos ensayos clínicos la ganancia de peso fue mayor en el grupo con prednisolona que con placebo^{13,14}.
- b) Intolerancia a la glucosa y diabetes: los glucocorticoides incrementan la glucosa sérica debido a un incremento en la producción hepática de glucosa y cambios en la producción y resistencia a la insulina. Este efecto es dosis dependiente, sin embargo dosis bajas pueden tener este efecto.
- c) Supresión de la secreción de hormonas sexuales: los glucocorticoides a dosis altas disminuye la secreción de hormona liberadora de gonadotropina, sin embargo no causa algún efecto clínicamente relevante sobre la fertilidad.

3. Cardiovasculares.

- a) Dislipidemia, aterosclerosis y enfermedad cardiovascular: el tratamiento con glucocorticoides es considerado un factor de riesgo para el desarrollo de dislipidemia y aterosclerosis. Este efecto es dosis dependiente y se ha observado principalmente con dosis mayores a 10 mg/día de prednisona. Hay un estudio en pacientes con artritis de reciente inicio en el que se observa incremento de enfermedad arterial coronaria en pacientes que recibieron tratamiento con glucocorticoides durante el curso de la enfermedad²².
- b) Hipertensión arterial, se observa en alrededor 20% de los pacientes expuestos a glucocorticoides exógenos²³.

4. Alteraciones cutáneas.

Los estigmas de cushing se observan en alrededor del 5% de pacientes con 5 mg/día de prednisona o su equivalente durante un año.

5. Oculares.

- a) Catarata: en pacientes tratados con prednisona 5.15 mg/día, duración media de 6 años reportaron que el 15% tenía cataratas comparado con 4-5% del grupo placebo²⁴.
- b) Glaucoma: los glucocorticoides sistémicos incrementan el riesgo de glaucoma y esto puede resultar en defectos del campo visual, particularmente en pacientes con prednisona o equivalente a 7.5 mg/día por más de un año.

6. Gastrointestinales.

- a) Úlcera péptica, la asociación entre glucocorticoides y úlcera péptica ha sido sujeto de debate. El riesgo relativo estimado en usuarios de glucocorticoides es de 2.0²⁵.

7. Infecciones.

La susceptibilidad a enfermedades infecciosas que pueden ser virales, bacterianas, fúngicas y parasitarias. El riesgo incrementa con la dosis y el tiempo de duración del tratamiento, en dos estudios con dosis bajas de esteroides (<10 mg de prednisona), no hubo incremento en la incidencia de cualquier infección a los dos años de seguimiento^{1,13}.

Así tenemos que las dosis bajas de glucocorticoides en general tienen buen perfil de seguridad y son benéficos en el tratamiento de la artritis reumatoide.

III.- OBJETIVOS.

Objetivo: Determinar el efecto de los glucocorticoides sobre la evolución clínica en los pacientes de la cohorte ARRECIEN con diagnóstico de artritis reumatoide y seguimiento igual o mayor a un año.

Objetivo específico: Comparar el efecto de los glucocorticoides al año de seguimiento sobre: número de articulaciones inflamadas, clase funcional y DAS 28, en los pacientes con artritis reumatoide de reciente inicio vs aquellos pacientes que no los recibieron.

IV.- HIPOTESIS.

Los pacientes con artritis reumatoide de reciente inicio que utilizaron glucocorticoides durante el primer año de la enfermedad tienen menor número de articulaciones inflamadas, DAS 28 y mejor clase funcional al compararlos con pacientes que no utilizaron glucocorticoides.

III.- OBJETIVOS.

Objetivo: Determinar el efecto de los glucocorticoides sobre la evolución clínica en los pacientes de la cohorte ARRECIEN con diagnóstico de artritis reumatoide y seguimiento igual o mayor a un año.

Objetivo específico: Comparar el efecto de los glucocorticoides al año de seguimiento sobre: número de articulaciones inflamadas, clase funcional y DAS 28, en los pacientes con artritis reumatoide de reciente inicio vs aquellos pacientes que no los recibieron.

IV.- HIPOTESIS.

Los pacientes con artritis reumatoide de reciente inicio que utilizaron glucocorticoides durante el primer año de la enfermedad tienen menor número de articulaciones inflamadas, DAS 28 y mejor clase funcional al compararlos con pacientes que no utilizaron glucocorticoides.

V.- MATERIAL Y MÉTODOS.

La clínica ARRECIEN inició en noviembre del 2003 y a partir de entonces se han incluido prospectivamente pacientes con: Artritis indiferenciada o probable artritis reumatoide ≤ 1 año de evolución de noviembre del 2002 a diciembre de 2004 y ≤ 6 meses de evolución de diciembre del 2005 a diciembre del 2006. Revisamos los expedientes e ingresamos al estudio a los pacientes que cumplían un año de seguimiento, los agrupamos en los que habían consumido esteroides definido como la ingesta de 7.5 mg diario en al menos una semana y los que no habían consumido esteroides. Al grupo uno lo dividimos en ingesta de glucocorticoides al inicio, al inicio y al seguimiento o solo al seguimiento.

VI.- CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

- Mayor de 18 años de edad.
- Diagnóstico de artritis reumatoide (según ACR 1987)
- Menos de un año de evolución al inicio.
- Por lo menos 1 año de seguimiento.

VII.- CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

- Uso de glucocorticoides durante el año de seguimiento por una causa diferente a la artritis reumatoide.

VIII.- DEFINICION DE LAS VARIABLES CLINICAS.

Artritis o inflamación articular, en al menos una articulación corroborada por un reumatólogo de la clínica de ARRECIEN.

Articulaciones dolorosas, dolor a la palpación durante la exploración en la visita médica realizada por un reumatólogo.

V.- MATERIAL Y MÉTODOS.

La clínica ARRECIEN inició en noviembre del 2003 y a partir de entonces se han incluido prospectivamente pacientes con: Artritis indiferenciada o probable artritis reumatoide ≤ 1 año de evolución de noviembre del 2002 a diciembre de 2004 y ≤ 6 meses de evolución de diciembre del 2005 a diciembre del 2006. Revisamos los expedientes e ingresamos al estudio a los pacientes que cumplían un año de seguimiento, los agrupamos en los que habían consumido esteroides definido como la ingesta de 7.5 mg diario en al menos una semana y los que no habían consumido esteroides. Al grupo uno lo dividimos en ingesta de glucocorticoides al inicio, al inicio y al seguimiento o solo al seguimiento.

VI.- CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

- Mayor de 18 años de edad.
- Diagnóstico de artritis reumatoide (según ACR 1987)
- Menos de un año de evolución al inicio.
- Por lo menos 1 año de seguimiento.

VII.- CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

- Uso de glucocorticoides durante el año de seguimiento por una causa diferente a la artritis reumatoide.

VIII.- DEFINICION DE LAS VARIABLES CLINICAS.

Artritis o inflamación articular, en al menos una articulación corroborada por un reumatólogo de la clínica de ARRECIEN.

Articulaciones dolorosas, dolor a la palpación durante la exploración en la visita médica realizada por un reumatólogo.

V.- MATERIAL Y MÉTODOS.

La clínica ARRECIEN inició en noviembre del 2003 y a partir de entonces se han incluido prospectivamente pacientes con: Artritis indiferenciada o probable artritis reumatoide ≤ 1 año de evolución de noviembre del 2002 a diciembre de 2004 y ≤ 6 meses de evolución de diciembre del 2005 a diciembre del 2006. Revisamos los expedientes e ingresamos al estudio a los pacientes que cumplían un año de seguimiento, los agrupamos en los que habían consumido esteroides definido como la ingesta de 7.5 mg diario en al menos una semana y los que no habían consumido esteroides. Al grupo uno lo dividimos en ingesta de glucocorticoides al inicio, al inicio y al seguimiento o solo al seguimiento.

VI.- CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

- Mayor de 18 años de edad.
- Diagnóstico de artritis reumatoide (según ACR 1987)
- Menos de un año de evolución al inicio.
- Por lo menos 1 año de seguimiento.

VII.- CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

- Uso de glucocorticoides durante el año de seguimiento por una causa diferente a la artritis reumatoide.

VIII.- DEFINICION DE LAS VARIABLES CLINICAS.

Artritis o inflamación articular, en al menos una articulación corroborada por un reumatólogo de la clínica de ARRECIEN.

Articulaciones dolorosas, dolor a la palpación durante la exploración en la visita médica realizada por un reumatólogo.

V.- MATERIAL Y MÉTODOS.

La clínica ARRECIEN inició en noviembre del 2003 y a partir de entonces se han incluido prospectivamente pacientes con: Artritis indiferenciada o probable artritis reumatoide ≤ 1 año de evolución de noviembre del 2002 a diciembre de 2004 y ≤ 6 meses de evolución de diciembre del 2005 a diciembre del 2006. Revisamos los expedientes e ingresamos al estudio a los pacientes que cumplían un año de seguimiento, los agrupamos en los que habían consumido esteroides definido como la ingesta de 7.5 mg diario en al menos una semana y los que no habían consumido esteroides. Al grupo uno lo dividimos en ingesta de glucocorticoides al inicio, al inicio y al seguimiento o solo al seguimiento.

VI.- CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

- Mayor de 18 años de edad.
- Diagnóstico de artritis reumatoide (según ACR 1987)
- Menos de un año de evolución al inicio.
- Por lo menos 1 año de seguimiento.

VII.- CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

- Uso de glucocorticoides durante el año de seguimiento por una causa diferente a la artritis reumatoide.

VIII.- DEFINICION DE LAS VARIABLES CLINICAS.

Artritis o inflamación articular, en al menos una articulación corroborada por un reumatólogo de la clínica de ARRECIEN.

Articulaciones dolorosas, dolor a la palpación durante la exploración en la visita médica realizada por un reumatólogo.

Tiempo de evolución (previo), tiempo transcurrido entre el primer dato de inflamación articular y la primera consulta en el servicio de Reumatología del Hospital General de México.

Tiempo de seguimiento: tiempo transcurrido entre la primera y la última visita a la clínica de ARRECIEN.

Número de articulaciones inflamadas: conteo de articulaciones de acuerdo a la valoración del reumatólogo en cada visita.

Clase funcional: de acuerdo a la escala de Steinbrocker.

DAS28: Según referencia²⁶.

IX.- RESULTADOS.

En total hay 225 pacientes incluidos en la cohorte ARRECIEN, incluimos a 67 pacientes que cumplían con un año de seguimiento, media de edad de 36.8 años (15-74 DE ± 11.1), sexo femenino 57 (85.1%), media de tiempo de evolución de la enfermedad de 6.74 meses (1-12 DE ± 3.044). Clase funcional IV (n=1) 1.5%, III (n=22) 32.8%, II (n=37) 55.2% y I (n=4) 6.3%, 3 pacientes no tenían registrada la clase funcional a su ingreso. Las características clínicas basales se observan en la tabla 1.

Tabla 1. Características clínicas basales de todos los pacientes.

	<i>Media</i>	<i>Desviación estándar</i>
Rigidez articular (minutos)	96.36	± 101.831
Articulaciones dolorosas	8.06	± 7.371
Articulaciones inflamadas	13.02	± 8.119
EVA‡	5.29	± 2.805
DAS28	4.74	± 1.14824

‡escala visual análoga del dolor del 0-10.

En la tabla 2 observamos las características clínicas y demográficas basales de los tres grupos, grupo 1: pacientes que alguna vez utilizaron glucocorticoides (al inicio o al seguimiento), grupo 2: pacientes que utilizaron glucocorticoides al inicio y al seguimiento y grupo 3: pacientes que nunca utilizaron glucocorticoides. La media de edad de inicio es similar. Los pacientes del grupo 3, tuvieron menor tiempo de evolución medido en meses, número de articulaciones inflamadas y escala de dolor, en comparación con el grupo 2, no así con los del grupo 1 en donde los resultados fueron similares. Encontrando únicamente diferencia estadísticamente significativa en el tiempo de evolución ($p=0.03$).

Tabla 2. Características demográficas y clínicas basales de los diferentes grupos.

	<i>Glucocorticoides al inicio o seguimiento (n=27)</i>	<i>Glucocorticoides al inicio y al seguimiento (n=13).</i>	<i>Nunca utilizaron glucocorticoides (n=27).</i>
Sexo			
Femenino	25 (92.6%)	9 (69.2%)	23 (82.5%)
Edad en años, media (IC95% DE)	36.9 (32.1-41.6 ±11.9)	38.7 (31.9-45.8 11.2)	35.8 (31.6-40.0 10.5)
Tiempo de evolución en meses, media (IC95% DE)*	7.41 (6.3-8.4 ±2.5)	7.7 (6.5-9.0 ±2.0)	5.5 (4.1-6.9 ±3.5)
RAM en minutos, media (IC95% DE)	98.7 (61.4-135.1 ±91)	140.3 (39.4-241 ±167.0)	73.3 (49.8-96.8 ±59.4)
Articulaciones dolorosas (IC95% DE)	7.33 (4.3-10.3 ±7.5)	11.0 (6.2-16.7 ±7.8)	7.3(4.6-10.0 ±6.7)
Articulaciones inflamadas (IC95% DE)	13.8 (10.7-16.8 ±7.7)	12.8 (6.7-19.9 ±10.1)	12.2 (9.1-15.3 ±7.6)
Clase funcional			
I	1(3.8%)	0 (0%)	3 (12.0%)
II	15 (57.7%)	8 (61.5%)	14 (56.0%)
III	10 (38.5%)	4 (30.8%)	8 (32%)
IV	0 (0%)	1 (7.7%)	0 (0%)
DAS28, media (IC95% DE)	4.4 (4.0-4.9 ±1.0)	4.97 (4.1-5.8 ±1.4)	4.40 (3.9-4.8 ±1.1)
VSG, media (IC95% DE)	26.0 (18.7-33.0 ±18.0)	28.2 (16.6-39.7 ±19.1)	24.1 (16.8-31.6 ±18.3)
EVA, media (IC95% DE)	4.8 (3.8-5.7 ±2.3)	6.1 (4.5-7.7 ±2.6)	5.3 (4.0-6.6 ±3.2)

*p=0.03 diferencia entre los grupos 1 y 2 vs 3.

Treinta y cuatro pacientes tomaron glucocorticoides al inicio de su enfermedad (50.7%), al seguimiento 19 (28.4%). En total 40 utilizaron glucocorticoides, 36 lo suspendieron (94.7%). La dosis promedio fue de 9.3 mg de prednisona o equivalente diario (IC95% 6.2-12.3 DE ±8.7), la media de duración del consumo de glucocorticoides en días fue de 221 (IC95% 149-294 DE ±203).

Al comparar las diferencias entre las mediciones clínicas basales con las mediciones al año de seguimiento entre cada grupo, no hubo diferencia significativa entre el DAS28 y EVA (figura 1 y 2).

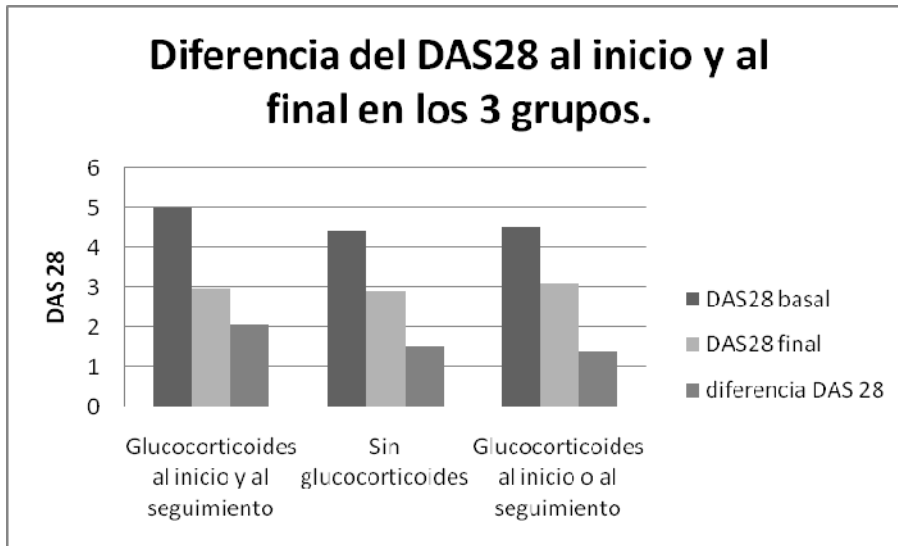


Figura 1. Media en el DAS28 al inicio, al final y la diferencia en los tres grupos. No hubo diferencia significativa ($p=0.448$)

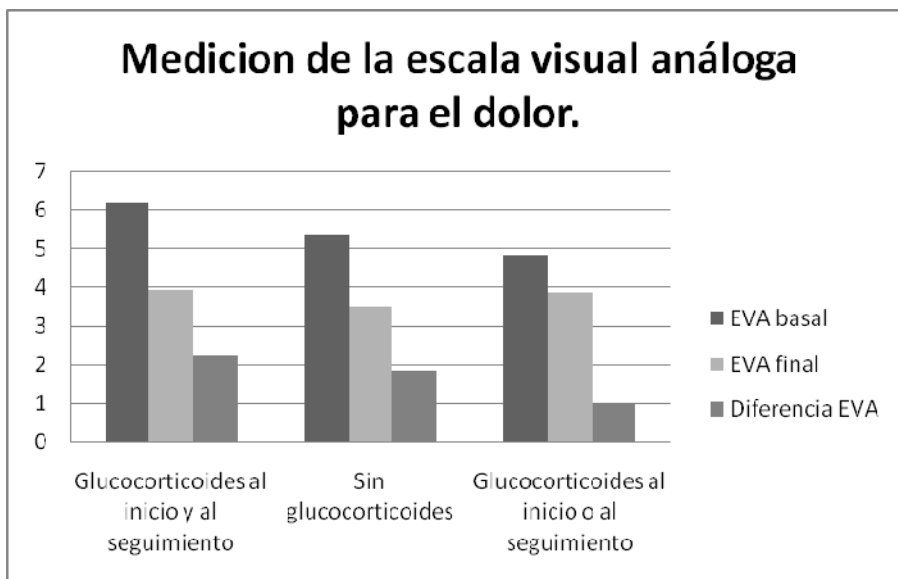


Figura 2. Media de la escala visual análoga del dolor al inicio, al final y la diferencia en los tres grupos de pacientes.

Al agrupar a los pacientes de acuerdo a diferentes puntos de corte del DAS28 ≤ 3.2 , >3.2 o ≤ 5.1 y >5.1 (figura 3), observamos que el porcentaje de pacientes con DAS28 ≤ 3.2 es mayor en los pacientes que no tomaron glucocorticoides y menor porcentaje con DAS28 >5.1 , esta diferencia no es significativa comparada con los otros dos grupos ($p=0.82$).

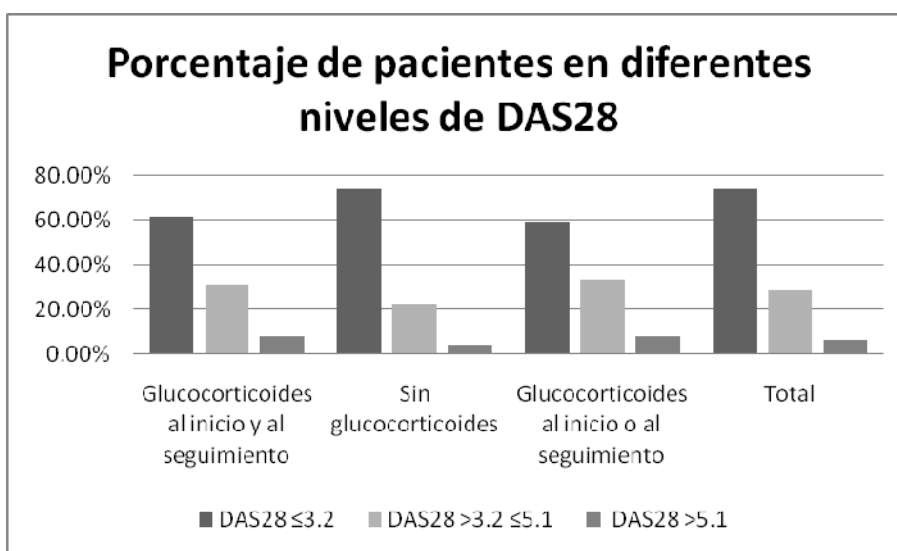


Figura 3. Porcentaje de pacientes en diferentes puntos de corte del DAS28 en cada grupo. Hay un mayor porcentaje en pacientes con baja actividad en el grupo que no ingirió glucocorticoides, sin embargo esta diferencia no fue significativa.

Tabla 3. Media de la diferencia entre el conteo de articulaciones inflamadas y dolorosas, nivel del DAS28, VSG y EVA al inicio y al año de seguimiento en los tres grupos.

	<i>Media</i>	<i>Desviación estándar</i>	<i>IC 95%</i>	<i>P</i>
Articulaciones dolorosas	6.1	7.5	4.2-8.0	0.000
Articulaciones inflamadas	7.6	9.9	5-1-10.0	0.000
DAS28	1.5	1.5	1.1-1.9	0.000
VSG	7.3	19.1	2.5-12.1	0.003
EVA	1.6	3.0	0.9-2.3	0.000

Al evaluar la diferencia en cuanto al conteo de articulaciones inflamadas y dolorosas, y el nivel del DAS28, VSG y EVA entre la medición basal y al año de los 67 pacientes si hay diferencias significativas (Tabla 3).

X.- DISCUSIÓN.

En este estudio, exploramos la diferencia en el desenlace clínico al año de evolución en pacientes con artritis reumatoide, entre los que habían ingerido glucocorticoides y los que nunca ingirieron este tipo de medicamentos. Nuestros resultados sugieren que no hay diferencia en el desenlace clínico medido por DAS28, EVA y clase funcional entre los diferentes grupos de pacientes. Estos hallazgos han sido reportados previamente por Jacobs y cols, cuando evaluaron el efecto de 10 mg de prednisona comparado con placebo, no encontraron diferencia en el puntaje de DAS 28 y otras variables clínicas, en un seguimiento a 2 años²⁷. En el estudio realizado por van Everdingen y cols., sí había mejoría clínica pero la diferencia no fue significativa a los 12 y 24 meses. A los 6 meses la mejoría se obtuvo en la escala del dolor, conteo de articulaciones dolorosas e hipersensibles y fuerza de prensión. En el estudio de Kirwan y cols. Las variables clínicas mejoraron solo durante el primer año de seguimiento, esta mejoría se observó en la escala del dolor, clase funcional y número de articulaciones inflamadas, sin embargo no hubo un efecto sostenido a los dos años de seguimiento, tiempo en el cual ya no había diferencia entre los grupos de prednisona y placebo¹¹. Hallazgos similares se han encontrado en otros estudios realizados con dosis bajas de prednisona y placebo. En el estudio BeSt la mejoría clínica se obtuvo solo durante el primer año y la única variable que fue significativa fue el HAQ, en la evaluación a los dos años esta diferencia ya no existía¹⁷. La mejor respuesta clínica es observada en el estudio de Svensson y cols, en el que administraron dosis de 7.5 mg de prednisolona y después de un año, el 51.3% de los pacientes tenían DAS28 <2.6 comparado con el 39.2% de los pacientes sin prednisolona. A los dos años aumentó a 55.5% en el grupo con prednisolona comparado con 32.8% en el grupo sin prednisolona. La reducción del HAQ fue significativamente mayor en el grupo con prednisolona en todos los puntos de evaluación¹⁵. Este estudio es el primero que demostró la eficacia clínica sostenida de los glucocorticoides a los dos años de seguimiento en pacientes con artritis de reciente inicio, a diferencia de los estudios previos en el que la eficacia solo había sido demostrada en los primeros meses de evolución. Estos hallazgos divergentes pueden ser explicados por diversas razones entre otras

las diferencias en el diseño del estudio, tipo de población y estrategias en los fármacos modificadores de la enfermedad. En lo que no hay divergencia es en el efecto de los glucocorticoides sobre la evolución radiológica. Diversos estudios han demostrado que retrasa la progresión radiológica medida por diversos índices Larsen y Sharp/van der Heijde, descritos desde 1995 hasta 2007 en que la adición de dosis bajas (<10mg de prednisona) a fármacos modificadores de la enfermedad confiere un efecto benéfico sobre la evolución radiológica. En este estudio no fue el objetivo evaluar la progresión radiológica por lo que no podemos estimar este beneficio.

En nuestro estudio, en el cual el objetivo fue evaluar el desenlace clínico medido por DAS28, clase funcional y EVA para el dolor, no existe diferencia entre los grupos citados, los hallazgos pueden ser explicados por varias causas. Primero la indicación del uso de glucocorticoides generalmente fue antes de tener la primera evaluación en el servicio de reumatología, esto ocasionó muy probablemente el retraso en la primera consulta con respecto a aquellos que no los ingirieron. Segundo, en general los pacientes que consumían glucocorticoides tenían mayor tiempo de rigidez articular matutina, mayor DAS28 basal y mayor tiempo de evolución. Si bien es cierto no fue significativa la diferencia debemos tomar en cuenta que los pacientes ya se encontraban tomando glucocorticoides, por lo tanto lo más probable es que la agresividad de la enfermedad haya sido mayor en este grupo de pacientes.

En la clínica ARRECIEN los fármacos modificadores de la enfermedad utilizados generalmente son metotrexate y azulfidina y en los pacientes en quienes se indicó el uso de glucocorticoides en el seguimiento fue por recaída o por persistencia de la actividad de la enfermedad, otro punto a favor de mayor agresividad de la enfermedad en estos pacientes. Es de llamar la atención que muy pocos pacientes tienen remisión clínica medida por DAS28 en ambos grupos.

Si bien es cierto que no existe diferencia entre los grupos evaluados, al final del análisis encontramos que si hay diferencias entre la diferencia global del DAS28, articulaciones dolorosas e inflamadas y EVA en los pacientes

atendidos en nuestra clínica y que cumplen un año de seguimiento. Habría que valorar si esto es sostenido a más tiempo de evolución. La evolución radiográfica de estos pacientes también nos daría pauta para evaluar el tratamiento que hasta este momento tienen nuestros pacientes.

XII.- CONCLUSIÓN.

En nuestro estudio no existe diferencia en el desenlace clínico de los pacientes con artritis reumatoide de reciente inicio que consumieron glucocorticoides y los que no los consumieron.

XII.- BIBLIOGRAFIA.

1. Capell HA, Madhok R, Hunter JA, Porter D, Morrison E, Larkin J, Thomson EZ, Hampson R and Poon FW. Lack radiological and clinical benefit over two years of low dose prednisolone for rheumatoid arthritis: results of a randomized trial. *Ann Rheum Dis* 2004;63:797-803.
2. Machold KP, Nell V, Stamm T, Aletaha D and Smolen JS. Early rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2006;18:282-288.
3. Townsend HB, Saag KG. Glucocorticoid use in rheumatoid arthritis: benefits, mechanisms and risks. *Clin Exp Rheumatol* 2004;22:S77-S82.
4. Jacoby RK, Jayson MV and Cosh JA. Onset, early stages and prognosis of rheumatoid arthritis: a clinical study of 100 patients with 11 years follow-up. *Br Med J* 1973;2:96-100.
5. Fleming A, Crown JM and Corbett M. Early rheumatoid disease. *Ann Rheum Dis* 1976;35:357-360.
6. Emery P, The optimal management of early rheumatoid disease: the key to preventing disability. *Br J Rheumatol* 1994;33:765-768.
7. Neeck g, Renkawitz R and Eggert M. Molecular aspects of glucocorticoid hormone action in rheumatoid arthritis. *Cyt Cell Mol Ther* 2002;7:61-69.
8. Raza K, Buckel CE, Salmon M and Buckley CD. Treating very early rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006;20:849-863.
9. Kirwan JR. Conceptual issues in scoring radiographic progression in RA. *J Rheumatol* 1999;26:720-725.
10. Kirwan JR. The effect of glucocorticoids on joint destruction in rheumatoid arthritis. The Arthritis and Rheumatism Council Low-dose Glucocorticoid Study Group. *N Eng J Med* 1995;333:142-146.
11. Boers M, Verhoeven AC, Markusse HM, van de Laar MAFJ, Westhovens r, van Denderen JC, van Zeben D, Dijkmans BAC, Peeters AJ, Jacobs P, van den Brink HR, Schouten HJA, van der Heijde DMFM, Boonen A and van der Linden S. Randomised comparison of combined step-down prednisolone, methotrexate and sulphasalazine with sulphasalazine alone in early rheumatoid arthritis. *Lancet* 1997;350:309-318.
12. van Everdingen AA, Jacobs JWJ, Siewertsz van Reesema DR and 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 clinical trial. *Ann Intern Med* 2002;136:1-12.
13. Wassenberg S, Rau R, Steinfeld P and Seidler 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;52:3371-3380.
14. Svensson B, Boonen A, Albertson K, van der Heijde D, Keller C, and Hafström I. Low-dose prednisolone in addition to the initial disease-modifying antirheumatic drug in patient with early active rheumatoid

- arthritis reduces joint destruction and increase the remission rate. *Arthritis Rheum* 2005;52:3360-3370.
15. Goekoop-Ruiterman YPM, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, van Zeben D, Kerstens PJSM, Hazes JMW, Zwinderman AH, Roday HK, Han KH, Wettedt ML, Gerards AH, van Groenendael HLM, Lems WF, van Krugten MV, Breedveld FC and Dijkmans BAC. 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;52:3381-3390.
 16. Goekoop-Ruiterman YPM, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, van Zeben D, Kerstens PJSM, Hazes JMW, Zwinderman AH, Peeters AJ, de Jonge-Bok JM, Malleé C, de Beus WM, de Sonnaville PBJ, Ewals JAPM, Breedveld FC and Dijkmans BAC. Comparison of treatment strategies in early rheumatoid arthritis a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146:406-415.
 17. Gøtzsche PC and Johansen HK. Short-term low-dose corticosteroids vs placebo and nonsteroidal antiinflammatory drugs in rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(3):CD000189.
 18. Da Silva JAP, Jacobs JWG, Kirwan JR, Boers M, Saag KG, Ines LBS, de Koning EJP, Buttgerit F, Cutolo M, Capell H, Rau R and Bijlsma JW. Safety of low dose glucocorticoid treatment in rheumatoid arthritis: published evidence and prospective trial data. *Ann Rheum Dis* 2006;65:285-293.
 19. Laan RF, van Riel PL, van de Putte LB, van Erning LJ, van't Hof MA, and Lemmens JA. Low-dose prednisone induces rapid reversible axial bone loss in patients with rheumatoid arthritis. A randomized, controlled study. *Ann Intern Med* 1993;119:963–968.
 20. de Nijs RN, Jacobs JW, Bijlsma JW, Lems WF, Laan RF, Houben HH, ter Borg EJ, Huisman AM, Bruyn GA, van Oijen PL, Westgeest AA, Algra A and Hofman DM. Prevalence of vertebral deformities and symptomatic vertebral fractures in corticosteroid treated patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2001;40:1375–1383.
 21. van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2002;13:777–787.
 22. Wallberg-Jonsson S, Johansson H, Ohman ML, and Rantapaa-Dahlqvist S. Extent of inflammation predict cardiovascular disease and overall mortality in seropositive rheumatoid arthritis. A retrospective cohort study from disease onset. *J Rheumatol* 1999;26:2562–2571.
 23. Whitworth JA. Mechanisms of glucocorticoid-induced hypertension. *Kidney Int* 1987;31:1213–24.
 24. Saag KG, Koehnke R, Caldwell JR, Brasington R, Burmeister LF, Zimmerman B, Kohler JA and Furst DE. Low dose long-term corticosteroid therapy in rheumatoid arthritis: an analysis of serious adverse events. *Am J Med* 1994;96:115–123.

25. Garcia Rodriguez LA and Hernandez-Diaz S. The risk of upper gastrointestinal complications associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs, glucocorticoids, acetaminophen, and combinations of these agents. *Arthritis Res* 2001;3:98–101.
26. Prevoo ML, van't Hof MA, and Kuper HH. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995;38:44 –48.
27. Jacobs JWG, van Everdingen AA, Verstappen SMM and Bijlsma WJ. Follow-up radiographic data on patients with rheumatoid arthritis who participated in a two-year trial of prednisone therapy or placebo. *Arthritis Rheum* 2006;54:1422-1428.