

**Pregunta 8: En pacientes con Artritis Reumatoide, ¿el uso de Corticoides Sistémicos es clínicamente efectivo y seguro?**

**Introducción**

Los Corticoides Sistémicos han sido usados en AR desde hace más de 70 años, desde entonces han formado parte de la terapia hasta la actualidad. Sin embargo, a medida que fueron transcurriendo los años se identificaron varios efectos adversos. Desde entonces se ha tratado de encontrar un balance positivo entre los beneficios y los efectos adversos del uso de CS. Por tal motivo se han realizado estudios con varios tipos de CS, a diversas dosis, diferentes esquemas de administración, etc. Todo esto con el objetivo de optimizar el uso CS en AR. Es por esto, que es necesario determinar en qué momento de la enfermedad, a qué dosis, y por cuanto tiempo es más beneficioso y seguro administrar CS en AR.

**Formulación de la PICO para responder esta pregunta clínica**

Para responder a la pregunta clínica se formularon las siguientes preguntas PICO:

PICO N°	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces
8	Pacientes con AR	CS vs placebo o no tratamiento con CS	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Remisión</li> <li>• Respuesta</li> <li>• Actividad de enfermedad</li> <li>• Calidad de vida</li> <li>• Funcionalidad</li> <li>• Progresión radiológica</li> <li>• Eventos adversos</li> </ul>

**Búsqueda de RS para la PICO N°8**

Para esta PICO, se realizó una búsqueda sistemática de RS publicadas como artículos científicos (**Anexo N° 3**) o RS realizadas en GPC (**Anexo N° 2**).

A continuación, se resumen las características de las RS incluidas para los desenlaces priorizados

RS	Puntaje en AMSTAR-2	Fecha de la búsqueda (mes y año)	N° de estudios que responden la pregunta de interés	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados en la RS	Comparaciones
RS de GPC NICE (2018)	14	Octubre 2017	10 ECA	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Actividad de la enfermedad</li> <li>• Calidad de vida</li> <li>• Funcionalidad</li> <li>• Remisión</li> <li>• Respuesta</li> </ul>	GPC. RS y MA de varios tipos de intervenciones

RS	Puntaje en AMSTAR-2	Fecha de la búsqueda (mes y año)	N° de estudios que responden la pregunta de interés	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados en la RS	Comparaciones
Donahue 2018	12	Hasta Abril del 2017	41 ECA, 4 observacionales y 4 ensayo clínico de 1 brazo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Actividad de enfermedad</li> <li>• Respuesta</li> <li>• Funcionalidad: HAQ</li> <li>• Efectos adversos</li> <li>• Retiros</li> </ul>	NMA para AR temprana.
Gorter 2010	7	Hasta 2008	10 ECAs	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Remisión</li> <li>• Respuesta</li> <li>• Actividad de la enfermedad</li> <li>• Funcionalidad</li> </ul>	Análisis de los estudios de CS
Gaujoux-Viala 2013	6	2009 hasta 2013	5 ECAs	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Remisión</li> <li>• Respuesta</li> <li>• Actividad de la enfermedad</li> <li>• Funcionalidad</li> </ul>	Análisis de los estudios de CS
Chatzidionysiou 2016	6	2103 a 2016	4 ECAs	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Remisión</li> <li>• Respuesta</li> <li>• Actividad de la enfermedad</li> <li>• Funcionalidad</li> </ul>	Análisis de los estudios de CS
Dixon 2011	11	Hasta del 2010	21 ECAs y 42 observacionales	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Riesgo de infección por uso de CS a bajas dosis</li> </ul>	RS y MA
Kirwan 2007	13	Hasta el 2007	15 ECAs	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Progresión radiológica</li> </ul>	RS y MA de CS
Ruyssen-Witrand 2011	10	Hasta el 2009	37 estudios	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Riesgo cardiovascular</li> </ul>	RS y MA

**Resumen de la Evidencia por desenlaces priorizados:**

PICO 8: CS vs placebo o no tratamiento:

- Para este desenlace se contó con varias RS. Las principales RS que se tomaron en consideración fueron: la RS de la GPC de NICE (2018)(32), Gorter et al. (2010)(85), Gaujoux-Viala et al. (2013)(86), Chatzidionysiou et al. (2016)(21), y Kirwan et al. (2007)(87). Estas RS fueron las que respondieron nuestra pregunta PICO, evaluaron los desenlaces planteados y fueron las de mayor relevancia y/o calidad.
- Remisión
  - En la RS de Gaujoux-Viala et al. (2013) se encontró que el uso de CS obtuvo mejores resultados en remisión medida con los criterios de remisión del EULAR

tanto a las 12 semanas como a las 52 semanas (remisión con CS(21 a 37% versus 3 a 11% sin CS). Asimismo en otro ECA se encontró porcentajes mayores de remisión medida con el DAS28 a las 52 semanas (44% de remisión en el grupo de CS versus 27% en el grupo sin CS). Por otro lado, en la RS de Chatzidionysiou et al. (2016) se encontró un ECA que encontró un mayor porcentaje de remisión medido con DAS28 a las 16 semanas.

- Respuesta

- En general las RS encontradas, hallaron mejores resultados en relación a la respuesta con el uso de CS en comparación al placebo o no tratamiento. En la RS de Gaujoux-Viala et al. (2013) un ECA evaluó respuesta con el ACR 70 a las 104 semanas de tratamiento y encontró casi el doble de respuesta en comparación al grupo control. En la RS de Chatzidionysiou et al. (2016), encontró un ECA que evidenció un ACR 20 muy superior que el grupo control a las 12 semanas de tratamiento.

- Progresión Radiológica

- La RS que evaluó de manera más sólida este desenlace fue la RS de Kirwan et al. (2007)(87). Ellos encontraron que en los pacientes que usaron CS, el score de erosión al año fue menor (SMD: -0.39; IC 95%: -0.52 a -0.26) que en el grupo control, resultado similares se encontraron a los 2 años (SMD: -0.40; IC 95%: -0.56 a -0.24); asimismo los pacientes que usaron CS tuvieron una probabilidad 40% menor de progresión radiológica al año de seguimiento, que el grupo control (RR = 0.60; IC 95%: 0.48 a 0.74). Hallazgos similares se encontraron cuando se adicionaron a la monoterapia con FARMEsc (SMD: -0.38; IC 95%: -0.51 a -0.25) o a la terapia combinada con FARMEsc. Estos hallazgos también se encontraron ya sea con un tratamiento menor o mayor de 26 semanas.

- Efectos Adversos

- Los CS se han asociado desde hace mucho tiempo con diversos efectos adversos. A continuación, detallaremos los principales efectos adversos encontrados en las RS.
- Riesgo y mortalidad cardiovascular: Se encontró sólo una RS, fue la de Ruysen-Witrand et al. (2011)(88). Ellos evaluaron el riesgo cardiovascular con dosis bajas de corticoides (dosis < 10mg/día de prednisona). La RS encontró que los pacientes con AR que usaron CS a bajas dosis tuvieron mayor riesgo de Infarto de miocardio (IMA) (HR = 1.7; IC 95%: 1.2 a 2.3), accidentes cerebro vasculares (ACV) (OR = 4.36; IC 95%: 1.60 a 11.90), y mortalidad cardiovascular (HR = 2.03; IC 95%: 1.25 a 3.32).
- Densidad Mineral ósea (DMO) y riesgo de fracturas: Se encontró una RS de ECA, en esta RS de Blavnsfeldt et al. (2018)(89) no se encontró cambios en la DMO tanto en la columna vertebral (SMD = -0.02; IC95%: -0.16 a 0.12) como en la cadera (SMD = -0.11; IC95%: -0.25 a 0.02), pero debemos tomar en cuenta que el seguimiento fue corto y los criterios de inclusión de los ECA fueron selectivos y la RS fue auspiciada por un laboratorio. Por otro lado, en la RS de Lee (2008) (90) que incluyó pacientes con AR que recibieron dosis bajas de CS (< 10mg/d) y tuvieron un mayor tiempo de seguimiento. Se encontró una diferencia significativa de la DMO en la columna lumbar en los que recibieron CS en

comparación a los controles (SMD = -0.48; IC95%: -0.82 a -0.15), aunque esto no fue evidente en la cadera (SMD = -0.22; IC95%: -0.66 a 0.21); haciendo un análisis por subgrupos en relación al cambio de DMO; se encontraron cambios significativos tanto en la columna lumbar (SMD = -0.35; IC95%: -0.62 a -0.08) como en la cadera (SMD = -0.49; IC95%: -0.91 a -0.07).

- Riesgo de Infección: para este desenlace se identificaron 2 RS. Una RS fue la de Ruysen-Witrand et al. (2010)(91) quienes evaluaron el riesgo de infección en pacientes con AR con dosis bajas de CS, pero sólo realizaron un análisis descriptivo y abarcó pocos estudios. Dixon et al. (2011)(92), realizaron una RS de ECA y de estudios observacionales. En el MA de los ECAs, la muestra fue de tan solo 1026 pacientes, y no se encontró una asociación entre el uso de CS y el riesgo de infección (RR = 0.97; IC 95% 0.69 a 1.36).

### Certeza global de la Evidencia

Según la valoración de la certeza de la evidencia de los desenlaces críticos, se determinó que la certeza global para esta recomendación fue BAJA (**Anexo N° 5**)

### De la evidencia a la Recomendación

Para la elaboración de las recomendaciones se siguió la metodología GRADE: Marcos EtD (**Anexo N° 5**)

### Dirección y fuerza de la recomendación:

- **Dirección de la recomendación:** Considerando que se ha encontrado un beneficio favorable con el uso de CS tanto en remisión, actividad de la enfermedad, progresión radiológica, funcionalidad y dolor; pero se encontraron importantes efectos adversos con el uso de corticoides, como el aumento del riesgo cardiovascular, disminución significativa de la DMO y un aumento del riesgo de infecciones; haciendo un balance entre los beneficios y daños, el GEG-Local decidió emitir una recomendación **a favor del** uso de CS en los pacientes con AR.
- **Fuerza de la recomendación:** Considerando que la certeza de la evidencia fue de baja para los desenlaces de eficacia y seguridad, que los beneficios superan a los riesgos en dosis bajas de CS y por un tiempo corto (< 6 meses), siendo además el uso de CS aceptable por la mayoría de los pacientes y por los especialistas, y siendo factible, se decidió emitir una recomendación **condicional**.

### Planteamiento y justificación de puntos de BPC:

- Debido a las complicaciones cardio-metabólicas del uso de CS, se indica que siempre se debe evaluar las comorbilidades subyacentes y los factores de riesgo de complicaciones del uso de CS en los pacientes con AR. Esto implica una evaluación cardiológica, evaluación endocrinológica, evaluación de la DMO, evaluación nutricional, evaluación oftalmológica, así como evaluar factores como la edad, fragilidad, e interacciones medicamentosas.
- Si se decide iniciar CS, pero el paciente tiene comorbilidades importantes que podrían descompensarse por el uso de CS, se deberá realizar un monitoreo y manejo estrecho de las comorbilidades con los médicos especialistas respectivos. El tener alguna comorbilidad no contraindica el uso de CS, pero si se deberá valorar los beneficios y los riesgos de su administración.
- Si luego de 3 meses con CS, el paciente sigue usando dosis > 7.5 mg/día de prednisona, se deberá valorar el uso de suplemento de vitamina D, calcio y/o terapia con anti-resortivos. Las RS de Blavnsfeldt et al. (2018)(89) y la de Lee et al. (2008)(90) han demostrado el riesgo de cambios en la DMO y fracturas vertebrales, con el uso prolongado de dosis de 10 mg/d de prednisona; por tal motivo, es necesario valorar factores de riesgo adicionales que aumentarían el riesgo de disminución de la DMO y de fracturas, y valorar según esto suplementos para evitar los desenlaces óseos negativos.
- La metilprednisolona parenteral y el uso de dosis altas de corticoides sistémicos podría ser usado en pacientes con actividad severa y/o compromiso sistémico o extraarticular, luego de lo cual se debería utilizar una estrategia para de-escalar la dosis y no prolongar su uso por más de 6 meses.

## Formulación de las Recomendaciones

### PICO 8

#### Recomendación:

- En pacientes con diagnóstico de AR, que inicien tratamiento con FARMEsc o cambien el tratamiento a otro esquema de FARMEsc por respuesta inadecuada, se sugiere el uso de CS a bajas dosis en las mañanas (prednisona  $\leq 7.5$  mg/día), idealmente durante 2 a 3 meses, y no por más de 6 meses.

#### Recomendación Condicional a favor

Certeza de la evidencia: Baja (⊕⊕⊖⊖)

#### Puntos de BPC:

- Se debe evaluar siempre las comorbilidades subyacentes y los factores riesgo de complicaciones del uso de CS en los pacientes con AR.
- Si se decide iniciar CS, pero el paciente tiene comorbilidades importantes que podrían verse exacerbadas por el uso de CS, se deberá realizar un monitoreo y manejo estrecho de las comorbilidades con los médicos especialistas respectivos.
- Si luego de 3 meses el paciente sigue usando CS se deberá valorar el uso de suplemento de vitamina D, calcio y terapia con anti-resortivos disponibles.
- La metilprednisolona parenteral y el uso de dosis altas de corticoides sistémicos podrían ser usados en pacientes con actividad severa y/o compromiso sistémico o extraarticular, luego de lo cual se debería utilizar una estrategia para de-escalar la dosis y no prolongar su uso por más de 6 meses.