



Artritis reumatoide en el paciente mayor

Jorge Alberto Barragán Garfías*

Resumen

La artritis reumatoide (AR) en el paciente mayor es un tema interesante a discutir, ya que existen varios tabúes que hacen más complejo el diagnóstico y el tratamiento. Desde hace algunas décadas el tema sobre el diagnóstico ha generado varias interrogantes tales como: ¿El cuadro clínico es igual que en pacientes con AR de inicio en la juventud? ¿Existen varias formas de inicio de la enfermedad? ¿Se considera una forma más benigna comparada con el inicio más temprano de la enfermedad? ¿Son diferentes los factores pronósticos de este grupo de pacientes? ¿Varía el tratamiento en el paciente mayor? ¿Aumentan los efectos adversos de los medicamentos en estos pacientes? Trataremos de comentar lo que está publicado en la literatura referente a cada pregunta con la finalidad de establecer un panorama más amplio de la enfermedad en el paciente mayor y se pueda establecer el tratamiento más indicado con fundamentos de lo que se conoce hoy en día.

Palabras clave: Artritis reumatoide.

Summary

The rheumatoid arthritis (RA) in the elderly patient is an interesting subject to discuss now that various taboos exist that makes the diagnosis and treatment more complex. Since a few decades ago the subject of the diagnosis has generated various questions such as: Is the clinical picture the same as in patients with RA onset in youth? Are there various forms of initiating the disease? Is one form more benign than another that starts sooner? Are the prognostic factors different for this group of patients? Does the treatment vary for older patients? Are the side effects more adverse for those patients? We will try to discuss what is published in the literature relating to each question with the purpose of establishing a more comprehensive picture of the disease in the elderly and provide the best treatment with basics of what is known today.

Key words: Rheumatoid arthritis.

EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES GENÉTICOS IMPLICADOS EN LA ENFERMEDAD

La AR es una enfermedad crónica, multisistémica, progresiva que se caracteriza por sinovitis destructiva y en algunas ocasiones manifestaciones extraarticulares. Su prevalencia varía en base a la región estudiada y la edad de inicio de la enfermedad considerada entre 0.5 y 1% en pacientes menores de 60 años y 2% en personas mayores de 60 años,¹ al parecer con una mayor prevalencia del género

masculino comparado con inicio más temprano (relación hombre:mujer 1:3 alrededor de la 5ta década de la vida y 1.2:2.2 después de los 65 años de edad²). Dentro de alguna forma de clasificación en base a la edad de inicio de los pacientes podríamos dividirlos en AR de inicio en el paciente mayor (ARPM) que se considera después de los 60 años y AR en el paciente menor (ARPM) previo a esta edad.³

Se han estudiado de forma exhaustiva los enigmas de la etiología y fisiopatología de la enfermedad. Al parecer los factores genéticos y ambientales tienen un porcentaje alto dentro del origen de la enfermedad.

Dentro de los factores genéticos el HLA (antígeno leucocitario humano) clase II locus DRB1 (dentro de los subtipos de este locus se ha observado una mayor incidencia del DRB1*04 en pacientes con ARPM comparado con los pacientes con ARPM en donde se ha observado más el DRB1*01⁴) ha demostrado su presencia en un porcentaje alto en los pacientes con AR, y se ha relacionado con inicio de la enfermedad a edades más tempranas,⁵ mayor gravedad del padecimiento (presenta erosiones articulares más

* Médico Reumatólogo, Hospital Ángeles México.

Correspondencia:
Jorge Alberto Barragán Garfías
Correo electrónico: barragan81@hotmail.com

Aceptado: 22-12-2010.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/actamedica>

tempranas⁶) y mayor riesgo de manifestaciones extraarticulares.⁷ Otro gen que se ha visto implicado es el PTPN22, el cual ha demostrado un riesgo de 1.5-2 veces más de desarrollar la enfermedad en portadores de este gen.⁸

En lo que respecta a factores ambientales, se ha calculado un riesgo relativo de 15.7 veces de desarrollar la enfermedad en pacientes fumadores que porten el HLA-DRB1 y presenten positividad al factor reumatoide.⁹ Otros factores de riesgo ambientales que se han relacionado son: Antecedente de producto macrosómico (3 veces más riesgo de padecer AR), bajo nivel de estudios, raza afro-americana y zonas geográficas como el noreste y medio oeste de los Estados Unidos de Norteamérica y regiones de baja latitud.¹⁰

Dentro de la fisiopatología se ha implicado la actividad de los linfocitos T activados (principalmente CD4+ CD25-¹¹), macrófagos, fibroblastos (los cuales liberan citoquinas proinflamatorias tales como factor de necrosis tumoral e interleucina-1), sobreexpresión de receptores Toll-like (principalmente el tipo 3 y 4¹²), moléculas de adhesión y enzimas (metaloproteinasas y catepsinas) las cuales son factores determinantes para producir sinovitis, pannus y destrucción tisular dentro del espacio articular.¹³ Al parecer el desencadenante de toda la cascada de eventos es un antígeno que se ha catalogado como "artrítogénico", el cual aún no se ha establecido; no obstante, hay estudios que tratan de implicar a los péptidos citrulinados, las glucoproteínas del cartílago articular, los proteoglicanos, el colágeno II o antígenos exógenos.¹⁴

CUADRO CLÍNICO

Dentro de las manifestaciones clínicas de la enfermedad en algunos estudios se han descrito diferencias entre la ARPM y ARPM, tal como en la revisión publicada por Tutuncu Z et al.¹⁵ en donde se comenta que los pacientes con ARPM presentan mayor rigidez articular matutina así como mayores artralgiás, principalmente en miembros torácicos, lo cual limita en gran medida sus actividades diarias. A la exploración física se detecta mayor inflamación articular principalmente en hombros, carpos, metacarpofalángicas e interfalángicas proximales. En otra publicación se comenta que los pacientes con ARPM tienen más compromiso de grandes articulaciones en comparación con ARPM que compromete más articulaciones pequeñas,¹⁶ aunque muy cercana a esta publicación Healey propone 3 tipos de ARPM: el primero lo describió como "AR clásica" el cual se expresa como el inicio y la evolución de la enfermedad seropositiva en cualquier otra etapa de la vida; el segundo tipo es "artritis simétrica asociada a síndrome de Sjögren" el cual se caracteriza por sinovitis leve, mejor respuesta al manejo y por ende mejor pronóstico; el tercer tipo es "la

similar a la polimialgia reumática" la cual se caracteriza por cuadro de poliartritis con factor reumatoide negativo aunque con reactantes de fase aguda positivos, este tipo de AR suele tener un buen control con el tratamiento con pocos cambios radiográficos y evolución lenta de la enfermedad.¹⁷

Una de las comparaciones más recientes de la ARPM y la ARPM es la publicada por Bajocchi et al. en donde se comenta que los pacientes con ARPM presentan más síntomas constitucionales (tales como fatiga, pérdida de peso y fiebre), mayor afección de grandes articulaciones y cuadro clínico más súbito en comparación con los pacientes con ARPM.¹⁸

ESTUDIOS PARACLÍNICOS

Los estudios de laboratorio que se requieren tanto para el diagnóstico como para el seguimiento de la enfermedad son los mismos en los pacientes con ARPM como en pacientes con ARPM. Éstos incluyen factor reumatoide, reactantes de fase aguda como velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva, conteo plaquetario y probablemente los anticuerpos antipéptido cíclico-citrulinados (anti-CCP), sin embargo este último no se ha estudiado específicamente en el adulto mayor.

Aunque los estudios paraclínicos que se solicitan para el protocolo de la enfermedad son iguales en ambos grupos al parecer existen diferentes características que debemos tomar en cuenta: al parecer los valores del factor reumatoide son menores en los pacientes con ARPM¹⁸ pero debemos considerar que a mayor edad es más probable detectar factor reumatoide aun sin cuadro clínico compatible con el padecimiento.

En lo que respecta a reactantes de inflamación, los pacientes con ARPM presentan cifras mayores incluyendo la velocidad de sedimentación globular y la proteína C reactiva¹⁸ y esto se puede explicar por la edad *per se*.

PRONÓSTICO

Existen pocos estudios que hagan la comparación pronóstica entre estos grupos, en lo publicado concluyen que el pronóstico es similar en ambos grupos.¹⁹ En un estudio prospectivo se realizó la comparación funcional, clínica y radiológica en pacientes con AR antes y después de los 65 años detectando que la positividad del factor reumatoide (OR = 8.17), mayores valores de HAQ (Health Assessment Questionnaire OR = 7.42) y uso crónico de esteroides (OR = 4.09) son de peor pronóstico en los pacientes mayores de 65 años sin demostrar significancia estadística en el resto de marcadores analizados.²⁰ En este mismo estudio se comenta que los pacientes mayores de 65 años tienden

más a la remisión y presentan periodos más prolongados de remisión, principalmente en pacientes seronegativos.

El tratamiento oportuno influye de igual manera en el pronóstico de la enfermedad, el inicio de fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad al momento del diagnóstico se debe introducir tanto en los pacientes mayores como menores de 65 años, que al parecer también influye como predictor de mortalidad cardiovascular.²¹

TRATAMIENTO

El tratamiento en los pacientes con ARPM es más complejo en comparación a los pacientes con ARPm, ya que tenemos que tomar en cuenta que suelen presentar más comorbilidades y por ende más fármacos que provocan interacciones entre éstos y que el aclaramiento renal y hepático puede ser menor.²² Sin embargo los objetivos en la terapéutica de la enfermedad son muy similares a los propuestos en pacientes con ARPm con la finalidad de mejorar el pronóstico de la enfermedad: 1. Diagnóstico temprano de la enfermedad para tratamiento oportuno de la misma, 2. Disminución de los signos y síntomas de la enfermedad, 3. Prevenir cambios radiográficos, afección a tejidos y progresión de la enfermedad, 4. Retardar o evitar la discapacidad, 5. Documentar en el menor tiempo posible la remisión de la enfermedad.²³

Es importante considerar que no todos los pacientes con ARPM se manejan igual, ya que hay varios factores que nos traducen la gravedad y el pronóstico de la enfermedad los cuales debemos tomar en cuenta para individualizar el tratamiento. Por ejemplo pacientes con factor reumatoide o anticuerpos antipeptido cíclico citrulinado positivos o portadores de los alelos HLA-DRB1*0401 ó *0404, presencia de erosiones en etapas tempranas de la enfermedad, alteraciones funcionales, manifestaciones extraarticulares o actividad persistente de la enfermedad y retraso en el diagnóstico traducen un peor pronóstico, por lo que el tratamiento debe ser más agresivo.²⁴

En primer lugar el uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) requiere de estudios básicos que nos permitan administrarlos evitando en lo posible sus efectos adversos, ya que a mayor edad disminuye la función hepática y renal lo que traduciría complicaciones con menores dosis. El simple hecho de ser mayor de 60 años ya es un factor de riesgo para gastropatía por AINEs, esto aunado a historia de enfermedad ulceropéptica previa, infección por *H. pylori* o el uso concomitante de anticoagulantes o corticoesteroides son factores que debemos tomar en cuenta previo a la administración de estos medicamentos.^{25,26} Por otro lado, el grupo de medicamentos COX-selectivos han demostrado ser igual de eficaces que el grupo de AINEs

no selectivos²⁷ con la ventaja de tener menor afección de la mucosa gástrica (disminución del riesgo de sangrado del tubo digestivo alto y perforación) y que no interfiere con la agregación plaquetaria.²⁸ Aunque últimamente se ha publicado con respecto al aumento de riesgo cardiovascular al utilizar AINes selectivos llegando a retirar ciertos medicamentos del mercado, sin embargo otros fármacos como el celecoxib, en un metaanálisis relativamente reciente, no demostró aumento del riesgo de eventos cardiovasculares en pacientes que lo ingieren,²⁹ esto se puede explicar por la menor selectividad relativa COX-2/COX-1.

El siguiente grupo de medicamentos a analizar son los corticoesteroides, los cuales se recomiendan principalmente en recaídas de la enfermedad o como terapia “puente” en lo que inicia el efecto de los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARMES).³⁰ Al parecer la eficacia de la prednisona en la ARPM en más del 80% de los pacientes y en cierta medida tiene acción modificadora de la enfermedad disminuyendo la progresión radiográfica,³¹ sin embargo hay que tener presentes sus efectos adversos que pueden agregar o agravar comorbilidades en el paciente mayor, por lo que es recomendable tomar medidas preventivas en pacientes que requieren o han requerido uso crónico de corticoesteroides.³²

Otro grupo de tratamiento en la AR incluye a los FARMES no biológicos, los cuales han modificado el curso y pronóstico de la enfermedad, siendo el metotrexato el más utilizado y más estudiado; sin embargo, por sus efectos adversos y necesidad de un monitoreo más estricto, en los pacientes con progresión radiográfica lenta o actividad leve de la enfermedad podemos tomar en cuenta a la sulfasalazina o los antimaláricos (cloroquina o hidroxyclozoquina) con una eficacia similar pero menos efectos adversos.¹⁵ Otros FARMES que se encuentran disponibles en el mercado son la leflunomide, azatioprina o ciclosporina los cuales se pueden considerar en AR refractaria a manejos de primera elección.³³ Al parecer la combinación de FARMES ha demostrado mayor eficacia, sin embargo hay que tomar en cuenta que este estudio se llevó en pacientes de distintas edades y no existe evidencia de que esto sea equiparable a la población mayor.³⁴

Por último, los FARMES biológicos, los cuales han marcado una nueva era en el manejo de la AR. Este grupo de medicamentos tiene como blanco la neutralización del proceso inflamatorio, bloqueando la acción de ciertas citocinas o receptores celulares de gran importancia en la fisiopatología de la enfermedad.³⁵ Un grupo importante de estos fármacos son los anti-FNT (factor de necrosis tumoral) los cuales son anticuerpos dirigidos ya sea a la citocina proinflamatoria o a su receptor, siendo de enorme importancia para disminuir el cuadro clínico y radiográfico de la enfermedad.³⁶ Dentro de este grupo encontramos

principalmente al infliximab, etanercept y adalimumab, los cuales, aunque farmacocinéticamente son similares tienen diferencias en cuanto a eficacia, seguridad, vida media, forma de aplicación y tiempos de administración.

Su estudio en pacientes con ARPM es limitado, no obstante existe un estudio retrospectivo con etanercept en donde se incluyeron 197 pacientes mayores de 65 años, donde se comprobó una mejoría mayor del 50%, resultados que fueron comparables a pacientes con ARPM, al parecer con adecuada tolerancia y menos efectos adversos leves. Los efectos adversos graves, mortalidad y malignidad fueron similares a los pacientes con ARPM.³⁷

Este grupo de medicamentos es una adecuada alternativa en pacientes con AR grave, pero hay que tomar en cuenta sus efectos adversos, los cuales pueden ser más graves y más frecuentes en este grupo de población, aunque no hay estudios que comprueben estos datos.

Otros FARMES biológicos como la anakinra es un anticuerpo que bloquea el receptor de la interleucina-1,³⁸ abatacept que bloquea un coestimulador de las células T (evitando la unión CD28-CD80/86)³⁹ o rituximab el cual es un anticuerpo monoclonal quimérico anti-CD20⁴⁰. Estos fármacos se consideran opción en pacientes refractarios a anti-FNT.

Actualmente el tocilizumab (anti-IL6) es un nuevo biológico que está demostrando eficacia tanto en pacientes con falla a anti-TNF como a FARMES no biológicos, siendo una adecuada opción como primer biológico a utilizar, aunque no hay estudios en población mayor que demuestre su eficacia como en otros grupos de edad.^{41,42}

En el estudio CORRONA⁴³ se realizó un análisis en pacientes con AR divididos por edades en 2 grupos (ARPM, ARPM) demostrando que en pacientes mayores fue menos frecuente el uso de biológicos así como menos FARMES y/o menores dosis en comparación a pacientes con ARPM, probablemente esto tenga algo que ver con el cuidado que se tiene en este grupo de edad pensando en la polifarmacia, en los cambios funcionales en ciertos órganos y las comorbilidades.

DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES

Este apartado es muy importante, ya que el diagnóstico definitivo se debe basar en criterios clínicos, radiográficos y de gabinete; no es infrecuente que se asigne a un paciente cierto diagnóstico con un tratamiento que probablemente nunca requirió y que lo expondrá a sus efectos adversos sin esperar algún beneficio.

El diagnóstico diferencial más importante es la osteoartritis degenerativa (OAD); más del 50% de los pacientes mayores de 65 años tendrán cambios radiográficos típicos de gonartritis,⁴⁴ esto aunado a que el paciente presente

factores de riesgo como obesidad, traumatismos frecuentes, raza y género que aumentan la prevalencia de osteoartritis en ciertas articulaciones.

Clínicamente los pacientes reportan dolores articulares que se exacerban con las actividades físicas y presentan rigidez articular matutina menor a 20 minutos. Entre los tipos de OAD encontramos la forma nodal, la cual por osteoproliferación forma los famosos nódulos de Heberden y Bouchard. Este tipo de OAD es más frecuente en el género femenino.¹⁵

Otro tipo de OAD es la erosiva (AOE) la cual provoca un proceso inflamatorio muy importante que suele hacer difícil el diagnóstico diferencial con AR. Algunos datos clínicos de la OAE que pueden ayudar a diferenciarla de la AR es que generalmente cursa con rigidez articular matutina menor a 1 hora, compromete interfalángicas distales y rara vez metacarpofalángicas, suele presentar subluxaciones de interfalángicas distales y las erosiones son centrales en el estudio radiográfico.⁴⁵

Otro diagnóstico diferencial importante por el grupo de edad estudiado es la artritis gotosa, la cual es causada por reacción inflamatoria local, tanto en compartimiento articular como tejidos adyacentes a la articulación, debida a depósitos de cristales de urato monosódico, aunque en etapas avanzadas pueden depositarse en cualquier órgano o estructura del cuerpo.¹⁵ Generalmente, el primer síntoma de este padecimiento es un cuadro de monoartritis principalmente en la primera metatarsofalángica (podagra) en el 50% de los casos y se presenta entre los 40 y 60 años de edad y es más frecuente en el género masculino.⁴⁶ La artritis gotosa tiene varias fases, desde la hiperuricemia asintomática hasta la artritis tofácea crónica si no se realizó un diagnóstico y tratamiento de manera oportuna. El diagnóstico se basa en la visualización directa de los cristales. En etapas avanzadas de la enfermedad es cuando puede ser difícil hacer el diagnóstico diferencial con AR, aunque tomando en cuenta la evolución de la enfermedad, la presencia de tofos y los cambios radiográficos típicos como las erosiones en sacabocados podemos diferenciar estos dos padecimientos.⁴⁷

Por último, el diagnóstico diferencial con la pseudogota que es otro padecimiento de gran importancia en este grupo de edad. Este tipo de artropatía se debe al depósito de cristales de pirofosfato de calcio dihidratado en las estructuras articulares, generalmente en grandes articulaciones. La prevalencia de esta artropatía aumenta con la edad, presentándose en el 60% de las personas mayores de 70 años.⁴⁸ Generalmente en etapas iniciales se presenta como monoartritis de grandes articulaciones (siendo más frecuente en hombros, rodillas, carpos, tobillos y codos) y su diagnóstico se basa de igual forma que la gota en la visualización de los cristales de pirofosfato de calcio por microscopía.^{49,50}

Para diferenciar de la AR hay que notar que la pseudogota generalmente es mono u oligoarticular y por estudio radiográfico se observa la presencia de condrocalcinosis, lo cual inclina la balanza hacia artropatía por cristales.¹⁵

CONCLUSIÓN

La ARPM es un padecimiento frecuente que debe diagnosticarse y tratarse de forma oportuna y adecuada, ya que el pronóstico y la calidad de vida dependerán de éstos. Es importante que los médicos de primer contacto conozcan las manifestaciones y las características que suelen presentar estos pacientes para que sean derivados de manera oportuna al especialista y evitemos dentro de las posibilidades las secuelas de la enfermedad.

El tratamiento en este grupo de pacientes es una situación compleja en la que tenemos que tomar en cuenta las comorbilidades, la polifarmacia y la función de ciertos órganos como el hepático y renal para, de ser necesario, ajustar las dosis de los medicamentos y disminuir sus efectos adversos. Es importante considerar los diagnósticos diferenciales para evitar manejos erróneos que pongan en riesgo la salud y probablemente la vida del paciente.

Todavía quedan muchas incógnitas sobre la enfermedad y más sobre la ARPM, sin embargo es importante tomar en cuenta lo que se sabe hoy en día para ampliar nuestra visión y que con el paso del tiempo se profundice más en los distintos subtemas de la enfermedad.

REFERENCIAS

- Rasch EK, Hirsch R, Paulose-Ram R et al. Prevalence of rheumatoid arthritis in persons 60 years of age and older in the United States. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 917-926.
- Laiho K, Tuomilehto J, Tilvis R. Prevalence of rheumatoid arthritis and musculoskeletal diseases in the elderly population. *Rheumatol Int* 2001; 20: 85-87.
- Villa-Blanco JJ, Calvo-Alén J. Elderly onset rheumatoid arthritis. *Drugs Aging* 2009; 26(9): 739-750.
- Gonzalez-Gay MA, Hajeer AH, Dababneh A et al. Seronegative rheumatoid arthritis in elderly and polymyalgia rheumatic have similar patterns of HLA association. *J Rheumatol* 2001; 28: 122-125.
- Fries JF, Wolfe F, Apple R et al. HLA-DRB1 genotype associations in 793 white patients from a rheumatoid arthritis inception cohort: frequency, severity, and treatment bias. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 2320-2329.
- Mattey DL, Hassell AB, Dawes PT et al. Independent association of rheumatoid factor and the HLA-DRB1 shared epitope with radiographic outcome in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 1529-1533.
- Weyand CM, Hicok KC, Conn DL et al. The influence of HLA-DRB1 genes on disease severity in rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 1992; 117: 801-806.
- Gregersen PK, Batliwalla F. PTPN22 and rheumatoid arthritis: Gratifying replication. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 1952-1955.
- Padyukov L, Silva C, Stolt P et al. A gene-environment interaction between smoking and shared epitope genes in HLA-DR provides a high risk of seropositive rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 3085-3092.
- Liao K, Alfredsson L, Karlson EW. Environmental influences on risk for rheumatoid arthritis. *Curr Op Rheum* 2009; 21: 279-283.
- Tak PP, Bresnihan B. The pathogenesis and prevention of joint damage in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 2619-2633.
- Ospelt C, Bretano F, Rengel Y et al. Overexpression of tloo-like receptors 3 and 4 in synovial tissue from patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 3684-3692.
- Feldman M, Brennan FM, Maini RN. Role of cytokines in rheumatoid arthritis. *Annu Rev Immunol* 1996; 43: 28-38.
- Choy E, Panayi GS. Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2001; 344: 907-916.
- Tutuncu Z, Kavanaugh A. Rheumatic disease in the elderly: Rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin N Am* 2007; 33: 57-70.
- Deal CL, Meenan RD, Goldenberg DL et al. The clinical features of elderly-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1985; 28: 987-994.
- Healey LA. Rheumatoid arthritis in the elderly. *Clin Rheum Dis* 1986; 12: 173-179.
- Bajocchi G, La Corte R, Locaputo A et al. Elderly onset rheumatoid arthritis: clinical aspects. *Clin Exp Rheumatol* 2000; 18 Suppl. 20: S49-50.
- Van der Heijde DMFM, van Reil PLCM, van Leeuwen MA et al. Older versus younger onset rheumatoid arthritis: results at onset and after 2 years of a prospective follow-up study of early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1991; 18: 1285-1289.
- Pease CT, Bhakta BB, Devlin J et al. Does the age of onset of rheumatoid arthritis influence phenotype? A prospective study of outcome and prognostic factors. *Rheumatology (Oxford)* 1999; 38: 228-234.
- Naz SM, Farragher TM, Bunn DK et al. The influence of age at symptom onset and length of follow-up on mortality in patients with recent-onset inflammatory polyarthritis. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 985-989.
- Villa-Blanco JJ, Calvo-Alén J. Elderly onset rheumatoid arthritis. *Drug Aging* 2009; 26(9): 739-750.
- Combe B. Early rheumatoid arthritis: Strategies for prevention and management. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2007; 21: 27-42.
- Smolen JS, van der Heijde DMFM, St Clair W. Predictors of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis treated with high-dose methotrexate with or without concomitant infliximab: results from the ASPIRE trial. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 702-710.
- Aithal GP, Day CP. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced hepatotoxicity. *Clin Liver Dis* 2007; 11: 563-575.
- Taber SS, Mueller BA. Drug-associated renal dysfunction. *Crit Care Clin* 2006; 22: 357-374.
- Bijlsma JWJ. Analgesia and the patient with osteoarthritis. *Am J Ther* 2002; 9: 189-197.
- Becker JC, Domschke & Thorsten W. Current approaches to prevent NSAID-induced gastropathy – COX selectivity and beyond. *Br J Clin Pharmacol* 2004; 58: 587-600.
- White WB, West ChR, Borer JS et al. Risk of cardiovascular events in patients receiving celecoxib: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Am J Cardiol* 2007; 99: 91-98.
- Lockie LM, Gomez E, Smith DM. Low dose adrenocorticosteroids in the management of elderly patients with rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1983; 12: 373-381.
- Gorter SL, Bijlsma JW, Cutolo M et al. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with glucocorticoids: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 1010-1014.
- Van Schaardenburg D, Valkema R, Dijkman BAC et al. Prednisone for elderly-onset rheumatoid arthritis: efficacy and bone mass at one year. *Arthritis Rheum* 1993; 36: S269.
- Kremer JM, Genovese MC, Cannon GW et al. Concomitant leflunomide therapy in patients with active rheumatoid arthritis despite

- stable doses of methotrexate. *Ann Intern Med* 2002; 137: 726-733.
34. O'Dell JR, Haire CE, Erikson N. Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate sulfasalazine and hydroxychloroquine alone, or a combination of all three medications. *N Engl J Med* 1996; 334: 1287-1291.
 35. Maini R, St Clair EW, Breedveld F et al. Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor a monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomized phase III trial. *Lancet* 1999; 354: 1932-1939.
 36. Moreland LW, Baumgartner SW, Schiff MH et al. Treatment of rheumatoid arthritis with a recombinant human tumour necrosis factor receptor (p75)-Fc fusion protein. *N Engl J Med* 1997; 337: 141-147.
 37. Fleischman RM, Baumgartner SW, Tindall EA et al. Response to etanercept (enbrel) in elderly patients with rheumatoid arthritis: a retrospective analysis of clinical trials. *J Rheumatol* 2003; 30(4): 691-696.
 38. Bresnihan B, Alvaro-Garcia JM, Cobby M et al. Treatment of rheumatoid arthritis with recombinant human interleukin-1 receptor antagonist. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 2196-2204.
 39. Kremer JM, Westhovens R, Leon M et al. Treatment of rheumatoid arthritis by selective inhibition of T-cell activation with fusion protein CTLA4Ig. *N Engl J Med* 2003; 20: 1907-1915.
 40. Edwards JCW, Szczepanski L, Szechinski J et al. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2004; 350: 2572-2581.
 41. Emery P, Keystone E, Tony H et al. IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologicals: results from a 24-weeks multicentre randomized placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 1516-1523.
 42. Maini R, Taylor P, Szechinski J et al. Double-blind randomized controlled clinical trial of the interleukin-6 receptor antagonist, tocilizumab, in European patients with rheumatoid arthritis who had an incomplete response to methotrexate. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 2817-2829.
 43. Tucuntu Z, Reed G, Kremer J et al. Do patients with older-onset rheumatoid arthritis receive less aggressive treatment? *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 1226-1229.
 44. Peyron JC. Epidemiologic and etiologic approach to osteoarthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1979; 8: 288-306.
 45. Banks S. Erosive osteoarthritis: a current review of clinical challenge. *Clin Rheumatol* 2010; 29: 697-706.
 46. Lawrence RC, Hochberg MD et al. Estimates of the prevalence of selected arthritic and musculoskeletal diseases in the United States. *J Rheumatol* 1989; 16: 427-441.
 47. Cobb KL, Mendez EA, Espinoza LR. Gouty arthritis mimicking rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol* 1998; 4: 225.
 48. Michet CJ, Evans JM, Fleming KC et al. Common rheumatologic diseases in elderly patients. *Mayo Clin Proc* 1995; 70: 1205-1214.
 49. Aletaha D, Funovits J, Breedveld FC et al. Rheumatoid arthritis joint progression in sustained remission is determined by disease activity levels preceding the period of radiographic assessment. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 1242-1249.
 50. Aletaha D, Smolen JS. The definition and measurement of disease modification in inflammatory rheumatic disease. *Rheum Dis Clin North Am* 2006; 32: 9-44, vii.