



Seminarios de la Fundación Española de Reumatología

www.elsevier.es/semreuma



Revisión

Tratamiento de la artritis reumatoide del anciano

María Jesús García Arias y Jesús Alberto García Vadillo*

Servicio de Reumatología, Hospital Universitario de la Princesa, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 27 de junio de 2011

Aceptado el 5 de julio de 2011

Palabras clave:

Artritis reumatoide del anciano
Tratamiento de la artritis reumatoide del anciano
Anti-factor de necrosis tumoral en los ancianos
Ancianos
Seguridad

R E S U M E N

En la bibliografía médica internacional se considera artritis reumatoide (AR) del anciano la que afecta a las personas mayores de 65 años. Este grupo poblacional es el mayoritario en las series de pacientes con AR e incluye tanto a los pacientes que desarrollan la enfermedad a partir de los 65 años como a los enfermos crónicos que iniciaron su AR hace años. La AR de inicio a partir de los 65 años se conoce con el nombre de *elderly onset rheumatoid arthritis* (EORA) y presenta manifestaciones clínicas algo diferentes respecto a la AR de inicio a edades anteriores.

El arsenal terapéutico empleado y los objetivos del tratamiento de la AR del anciano no son muy diferentes respecto al de los pacientes más jóvenes. Se emplean las mismas terapias teniendo en cuenta las características particulares de esta población como son el envejecimiento, que se asocia con cambios farmacocinéticos, las comorbilidades y una mayor susceptibilidad a padecer infecciones. El objetivo del tratamiento es el mismo que en los pacientes más jóvenes: la remisión de la enfermedad. Una excesiva precaución en la administración de fármacos puede conducir a no alcanzar el tratamiento óptimo, sobre todo al inicio, cuando la enfermedad está más activa, y dejar secuelas irreversibles. El tratamiento se debe realizar ajustando individualmente la terapia a las características del paciente y efectuando un correcto seguimiento del mismo. Tradicionalmente, el paciente anciano recibía con más frecuencia glucocorticoides y menos fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME) o agentes biológicos. Las personas mayores de 65 años están poco representadas en los ensayos clínicos, pero se ha observado que no existen contraindicaciones para el uso de FAME tradicionales y anti-factor de necrosis tumoral alfa (anti-TNF). Los datos obtenidos en los registros nacionales de diferentes países confirman una eficacia y una seguridad similares a la de los pacientes más jóvenes tanto en el uso de metotrexato como en el de los anti-TNF. Actualmente existen escasos datos sobre la administración de otros agentes biológicos en la población anciana con AR. En el seguimiento es importante tener en cuenta el riesgo aumentado de episodios adversos, especialmente con los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), y reconocer la necesidad de ajustar la terapia a las características y a las comorbilidades de cada paciente.

© 2011 SER. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Treatment of rheumatoid arthritis of the elderly

A B S T R A C T

In the international literature, rheumatoid arthritis (RA) of the elderly is considered to be that affecting persons aged over 65 years. Currently, this population comprises most series of patients with RA and includes both persons with disease onset after this age and those with chronic RA developing years previously. RA with onset after the age of 65 is called *elderly onset rheumatoid arthritis* (EORA) and shows slightly different clinical manifestations from RA developing in younger individuals. However, both the therapeutic arsenal used and the objectives proposed for the treatment of RA of the elderly differ little from those employed in younger patients. The same therapies are employed but are adapted to the particular characteristics of this population, such as pharmacokinetic changes, comorbidities, and an increased susceptibility to infection. The aim of treatment—disease remission—is the same as in younger patients. Excessive caution in the use of drugs may lead to suboptimal treatment, especially in the initial stages when the disease is more active, and leave irreversible sequelae. Treatment should be individually tailored to the patient's characteristics, with adequate monitoring. Traditionally, elderly patients more frequently received glucocorticoids and were rarely treated with disease-modifying antirheumatic drugs

Keywords:

Rheumatoid arthritis of the elderly
Treatment of rheumatoid arthritis of the elderly
Anti-tumor-necrosis factor therapy in elderly patients
The elderly
Safety

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jgarcia.v.hlpr@salud.madrid.org (J.A. García Vadillo).

(DMARDs) or biological agents. People over 65 years are underrepresented in clinical trials but there seem to be no particular contraindications to the use of methotrexate or anti-tumor-necrosis factor (anti-TNF) agents in this population. Data from national registries in several countries have confirmed the similar safety and efficacy of DMARDs and anti-TNF agents in elderly patients. Data on the administration of other biological agents in the elderly are limited. Rheumatologists should be aware of the higher risk of adverse events in this population, especially when using non-steroidal anti-inflammatory drugs, and should recognize the need to adjust treatment to the individual characteristics and comorbidities of each patient.

© 2011 SER. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad multisistémica autoinmune crónica de causa desconocida. Su principal manifestación es la afectación articular, caracterizada por la inflamación de las articulaciones diartrodiales con tendencia a la simetría y que en ocasiones se acompaña de manifestaciones sistémicas extraarticulares^{1,2}.

La prevalencia de la AR se encuentra entre el 0,5 y el 1% de la población²⁻⁴. La enfermedad reumatoide se puede iniciar a cualquier edad de la vida, aunque habitualmente se manifiesta en la edad adulta. Su prevalencia y su incidencia aumentan con la edad hasta alrededor de los 70 años. El 20-30% de los pacientes con AR inician la sintomatología a partir de los 60 años y en los países occidentales la AR puede afectar hasta al 5% de las mujeres mayores de 70 años^{2,5-7}. Estos hechos junto con el carácter crónico de la enfermedad y el mejor pronóstico de esta, gracias al mejor control de la AR, hacen que en las series de pacientes con AR exista un elevado porcentaje de enfermos que sobrepasan los 60 años y que la edad media de los pacientes en muchas de estas series se encuentre entre los 60-65 años^{6,7}. A pesar de que los ancianos con AR probablemente sea el grupo más numeroso de pacientes con AR, con frecuencia este grupo de edad se ha excluido de los ensayos clínicos, por lo que no se dispone de datos de eficacia y seguridad de la máxima evidencia. Además, la población anciana presenta frecuentemente comorbilidades asociadas que requieren múltiples tratamientos concomitantes y una mayor probabilidad de interacciones medicamentosas. Asimismo, las alteraciones debidas a cambios en el metabolismo asociados a la edad pueden alterar la farmacocinética de los fármacos e incrementar los efectos adversos.

En este artículo se indican las principales características del tratamiento de la AR del anciano. Según el diccionario de la Real Academia de la Lengua Española, anciano es «aquel que tiene muchos años», sin que especifique cuántos son necesarios para el correcto uso del término. Obviamente, el ser humano no es eterno y suelen encuadrarse en este concepto los años finales de la vida de un individuo, y por lo general se equipara a la edad de jubilación habitual. En el caso que nos ocupa, la mayoría de trabajos sobre AR del anciano utilizan conceptual y arbitrariamente la edad de 65 años. Este límite quizás es demasiado bajo y se arrastra desde épocas anteriores, cuando las perspectivas de supervivencia eran más bajas, en especial para los pacientes con enfermedades crónicas como la AR. Además, las limitaciones, comorbilidades y perspectivas de supervivencia son muy diferentes entre una persona de 65 años frente a otra de 75 o 90 años. Al aplicar este límite de edad, en la práctica clínica nos encontramos con dos situaciones: el paciente que padece la enfermedad desde edades más tempranas y el paciente en el que la enfermedad se inicia a partir de estas edades, y ambas situaciones son motivo de nuestro estudio.

Manifestaciones clínicas

En el sujeto anciano con AR podemos diferenciar dos grupos: el de los pacientes con AR que iniciaron la enfermedad antes de los 65 años y el de los enfermos que presentan la enfermedad a partir

de esta edad. Este segundo grupo es conocido a escala internacional con el acrónimo EORA (*elderly onset rheumatoid arthritis*).

En el primer caso, en la evaluación clínica se observan fundamentalmente las secuelas físicas relacionadas con la duración y la actividad de la enfermedad, que son muy variables según el tiempo de evolución, la agresividad y el control de la enfermedad.

En el segundo caso es habitual observar diferencias con respecto a la AR que aparece en individuos más jóvenes. Tradicionalmente, se ha indicado que la AR de inicio en el anciano tiene menor predominio femenino, el inicio de la enfermedad suele ser más agudo, se acompaña en muchas ocasiones de síntomas constitucionales y rigidez articular incapacitante, y es frecuente la afectación de grandes articulaciones, en especial las de los hombros, pudiendo ser estas las primeras articulaciones afectadas⁸. Otras de las características es que suele cursar con velocidad de sedimentación globular (VSG) y otros reactantes de fase aguda muy elevados, aunque no debe olvidarse que en la población anciana es frecuente que los reactantes estén asociados a problemas no reumatológicos⁸. En cuanto a la positividad del factor reumatoide (FR), es necesario tener en cuenta que la población anciana puede presentar positividad para el FR a título bajo. La positividad de los anticuerpos anti péptidos citrulinados cíclicos es de gran utilidad en el diagnóstico diferencial con otros procesos y su presencia debe interpretarse como que nos encontramos ante una AR de inicio en el anciano⁹.

El diagnóstico se ha realizado aplicando los antiguos criterios de clasificación del ACR¹⁰ y en la actualidad hay que aplicar los nuevos criterios conjuntos de EULAR y ACR¹¹. El diagnóstico diferencial de la AR de inicio en el anciano en ocasiones es más complicado, porque procesos como la polimialgia reumática, el síndrome RS₃PE y las artritis cristalinas crónicas producen síntomas y signos similares.

Actualmente se considera que la AR del anciano tiene un pronóstico igual o peor que en el paciente más joven y se recomienda iniciar el tratamiento de forma potente y precoz aprovechando la ventana terapéutica⁸. En los últimos años se ha comprobado la importancia de iniciar de forma precoz el tratamiento con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME) y/o biológicos que logran reducir la progresión radiológica y la discapacidad^{12,13}.

Tratamiento

El tratamiento de la AR del anciano persigue los mismos objetivos que en el paciente más joven, esto es, la remisión de la enfermedad y el control de las manifestaciones clínicas, previniendo el daño estructural, conservando la función articular y reduciendo la morbilidad y la mortalidad asociadas. Para conseguir estos objetivos, el arsenal terapéutico disponible es el mismo que en los pacientes jóvenes.

Hasta hace unas décadas ha existido una tendencia hacia un tratamiento más conservador en el paciente anciano con AR empleando más los glucocorticoides (GC) y los analgésicos, y administrando menos los FAME, las terapias combinadas, los agentes biológicos y los antiinflamatorios no esteroideos (AINE)

tradicionales^{6,12}. Actualmente se considera cada vez más la necesidad de un tratamiento similar al de los pacientes más jóvenes, es decir, precoz e intenso, buscando la remisión de la enfermedad según los nuevos criterios de remisión conjuntos de EULAR y ACR¹⁴. No se debe obviar la presencia de comorbilidades en este tipo de pacientes, además de los cambios farmacocinéticos (absorción, distribución, metabolismo y eliminación) inherentes a la edad e influidos por la función renal. A este respecto hemos de tener en cuenta que se debe valorar el aclaramiento de creatinina y no la cifra de creatinina sérica, pues esta no constituye un buen marcador de la función renal en los ancianos, ya que la masa muscular disminuye con la edad y es frecuente que ancianos con valores séricos normales o levemente aumentados de creatinina presenten un deterioro importante del filtrado glomerular.

En el seguimiento de la enfermedad en pacientes mayores de 65 años se recomienda utilizar los mismos métodos que en las personas más jóvenes, aunque la relevancia de la monitorización mediante el DAS28 ha sido cuestionada en ocasiones, pues con la edad la VSG se suele elevar, y de forma más acusada en el sexo femenino¹⁵. Esto se puede evitar realizando el DAS28 con los valores séricos de PCR en lugar de la VSG¹⁶.

En cuanto a los ensayos clínicos, estos incluyen pocos pacientes mayores de 65 años. Además, es frecuente que existan criterios de exclusión por comorbilidades y tratamientos concomitantes, de modo que los datos obtenidos proporcionan, en general, información limitada en eficacia y seguridad con respecto a los pacientes de esta edad que se ven en la práctica clínica diaria. Sin embargo, gracias a la introducción de las terapias biológicas se han creado múltiples registros sanitarios para evaluar la seguridad y la eficacia de los diferentes tratamientos en los pacientes con AR que están produciendo abundante información sobre todos los pacientes con AR, incluidos los ancianos^{13,17–19}.

Tratamiento sintomático

Antiinflamatorios no esteroideos

Los AINE ejercen su actividad antiinflamatoria a través de la inhibición de la COX-1, que se expresa de forma constitutiva en casi todas las células, y de la COX-2, inducible y casi exclusiva de células inflamatorias estimuladas. Los inhibidores específicos de la ciclooxigenasa-2, o coxibs, tienen una eficacia comparable a la de los AINE tradicionales pero una mayor seguridad gastrointestinal, por lo que son los preferidos en las situaciones de riesgo elevado de hemorragia digestiva.

Todos los AINE disminuyen la inflamación y mejoran el dolor, pero no evitan la progresión del daño estructural de la enfermedad. En los ancianos los AINE tienen un riesgo aumentado de toxicidad, por lo que se recomienda utilizarlos a las dosis más bajas recomendadas y durante el menor tiempo posible, valorando de forma individualizada el riesgo gastrointestinal, cardiovascular, hepático y renal^{8,20}. El simple hecho de tener más de 65 años de edad se considera un factor de riesgo de hemorragia digestiva asociado a la ingesta de AINE y a sobrepasar los 60 años de toxicidad renal²⁰. Los AINE selectivos y no selectivos se asocian con un alto riesgo de sangrado gastrointestinal y están contraindicados en pacientes con úlceras o hemorragia gastrointestinal activas, con historia de sangrado gastrointestinal o perforación durante el tratamiento con AINE, así como en pacientes con insuficiencia cardíaca. Los inhibidores de la COX-2 están contraindicados en pacientes con enfermedad coronaria documentada, arteriopatía periférica o con historia de ictus o de accidente isquémico transitorio. Ambos tipos de AINE se deben evitar en pacientes con hepatopatía, enfermedad renal asociada a la edad, anticoagulados o en tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o antagonistas del receptor de angiotensina II.

Glucocorticoides

El papel de los GC en el tratamiento de la AR es controvertido, pues los efectos en cuanto a sintomatología y daño estructural se ven contrarrestados por los numerosos efectos secundarios que pueden provocar. Varios estudios dicen que utilizados durante periodos cortos enlentecen el daño estructural en AR de reciente comienzo^{21,22}. Sin embargo, se desconocen sus efectos sobre la enfermedad a largo plazo^{22,23} y existen datos que indican que al usar GC en el anciano con AR, el riesgo de infecciones puede superar los beneficios clínicos²⁴.

Tradicionalmente los GC se han utilizado en la AR del anciano en mayor proporción que en los pacientes más jóvenes⁶. En la actualidad se recomienda utilizarlos igual que en los pacientes jóvenes, es decir, a la mínima dosis efectiva y durante el menor tiempo posible tras la correcta evaluación del riesgo frente al beneficio. La dosis máxima suele ser de 7,5 mg/día de prednisona o equivalente. Se suelen administrar durante los periodos de brote o como terapia puente hasta que actúan los FAME o los agentes biológicos administrados.

Los efectos secundarios de los GC son frecuentes en los ancianos. El riesgo de diabetes mellitus aumenta de 2 a 3 veces en 6 meses de tratamiento y el riesgo de insuficiencia cardíaca se incrementa. La ingesta crónica de GC también se asocia a discrasias sanguíneas, glaucoma, cataratas, aumento del riesgo de infecciones, osteonecrosis y osteoporosis. La osteoporosis inducida por GC, con y sin fracturas, es muy frecuente en los ancianos y se asocia con una alta morbilidad, por lo que es obligatorio controlar la densidad mineral ósea y, desde el inicio de la administración de GC, instaurar medidas preventivas al respecto²⁵.

Fármacos modificadores de la enfermedad

Metotrexato

También en el tratamiento de la AR del anciano el metotrexato se considera el FAME de primera elección. En los ensayos clínicos se ha confirmado que la edad no influye en la eficacia de este fármaco en los pacientes con AR de larga evolución, mientras que es algo mejor en los pacientes jóvenes con AR de inicio²⁶. En cuanto a la seguridad, en las personas mayores de 65 años se ha observado un incremento de los efectos adversos, aunque sólo alcanza significación estadística para los efectos adversos graves que obligan a la suspensión del fármaco²⁷. Los principales efectos adversos observados son los mismos que en los pacientes más jóvenes. Hay que tener especial precaución en los pacientes ancianos con deterioro de la función renal, en los que la dosis debe ajustarse en función del aclaramiento de creatinina, y no se recomienda su administración si este es inferior a 15 ml/min. La posible influencia de los AINE en el aclaramiento de metotrexato es controvertida, por lo que en ancianos que reciben ambos tipos de fármacos debe monitorizarse la función renal debido a que el flujo plasmático renal y el aclaramiento de creatinina disminuyen con la edad²⁸. Hay que evitar el uso concomitante de metotrexato y cotrimoxazol, por las graves alteraciones hematológicas que pueden provocar. En la práctica clínica diaria muchos de los efectos adversos graves del metotrexato en los ancianos vienen ocasionados por errores en la administración. Por este motivo es muy importante especificar que la dosis administrada es semanal, nunca diaria, e implicar a familiares y a sanitarios del entorno del anciano para evitar las sobredosificaciones.

Leflunomida

No se han realizado estudios para evaluar específicamente la eficacia y la seguridad de la leflunomida en pacientes ancianos con AR. Un estudio observacional que evaluó la eficacia y la seguridad de este fármaco en pacientes ancianos italianos con diferentes patologías²⁹ no encontró diferencias en la eficacia y toxicidad de la leflunomida entre los pacientes ancianos y los más jóvenes. La causa

más frecuente de suspensión fue la toxicidad en los tres primeros meses (rash, hepatotoxicidad o toxicidad gastrointestinal), la falta de eficacia y los síntomas gastrointestinales a los 10 meses. En un estudio observacional australiano se ha observado un aumento de pancitopenias en los pacientes ancianos en tratamiento combinado de metotrexato y leflunomida³⁰.

Otros FAME

Hay pocos datos disponibles del uso de la salazopirina en el paciente anciano, pero en general su perfil de eficacia y de seguridad es similar al de pacientes más jóvenes³¹. La farmacocinética de la salazopirina es conocida y está determinada genéticamente según el paciente sea acetilador lento o rápido. La semivida de eliminación de la salazopirina es algo más larga en los ancianos; sin embargo, el fenotipo acetilador es el factor predominante que regula la concentración sérica del fármaco.

No se han realizado estudios para evaluar de forma específica la farmacocinética, la eficacia y la seguridad de los antipalúdicos en los ancianos. Sin embargo, como el 45% de la hidroxiquina se elimina por vía renal, se recomienda evitar o ajustar su dosis en los pacientes con insuficiencia renal grave para evitar su toxicidad retiniana. Algunos autores consideran que ser mayor de 65 años es un factor de riesgo para desarrollar retinopatía en general. Es obligatorio, igual que sucede en los pacientes más jóvenes, realizar revisiones oftalmológicas periódicas, aunque hasta la fecha no existe una norma «gold standard» para identificar la toxicidad ocular antes de su desarrollo¹⁹.

Terapias biológicas

Anti-TNF

Son pocos los datos de eficacia y seguridad de los pacientes ancianos con AR tratados con anti-TNF que se derivan de los ensayos clínicos realizados. Esto se debe al escaso número de este subgrupo de pacientes incluidos en dichos ensayos, debido a los múltiples procesos y comorbilidades que limitan su inclusión. Sin embargo, existen abundantes datos obtenidos fundamentalmente de los registros de los diferentes países. De forma general y en conjunto, los estudios de los registros coinciden en determinar una efectividad similar de los tratamientos anti-TNF entre pacientes jóvenes y ancianos^{13,17-19,26,27}, excepto en los estudios de Bathon y Hetland. Bathon et al.²⁶ observaron unas respuestas ACR ligeramente más bajas en los ancianos con AR de larga evolución tratados con etanercept. Hetland et al.¹⁹, con los datos del registro danés, encontraron que la edad avanzada era un predictor de peor respuesta a la terapia con anti-TNF.

En la valoración de la respuesta al tratamiento con anti-TNF hay que tener en cuenta que el DAS28 y el HAQ iniciales suelen ser ligeramente más elevados en los pacientes ancianos. Las mejorías en el DAS28 con la terapia anti-TNF suelen ser similares en los ancianos y en las personas más jóvenes¹⁷. Sin embargo, el HAQ disminuye menos en los ancianos, en especial en los mayores de 75 años¹⁷. Esto suele ocurrir por las comorbilidades asociadas a la edad y no se debe a una escasa respuesta al tratamiento biológico.

En lo referente a seguridad los resultados son más discordantes. De forma generalizada, y sin significación estadística, los pacientes ancianos incluidos en los estudios presentan una tasa de efectos adversos más alta, salvo en reacciones locales a la inyección e infecciones respiratorias, que son más frecuentes en los pacientes jóvenes²⁷. En los ancianos también se ha observado una tasa más alta de infecciones que requirieron hospitalización²⁷. Otros estudios describen tasas de efectos adversos similares en pacientes jóvenes y ancianos^{26,32}.

Recientemente, Galloway et al.¹⁸ han publicado los datos del registro británico, que incluye a 15.396 pacientes con AR tratados con FAME y con agentes biológicos, 1.808 de los cuales padecieron

una infección grave. En este estudio se observa que las infecciones serias se incrementan levemente durante los 6 primeros meses en los pacientes tratados con anti-TNF respecto a los tratados con FAME tradicionales¹⁸. En el estudio también se determina que las infecciones se incrementan con la edad de los pacientes, tanto en los tratados con FAME tradicionales como con anti-TNF, sin alcanzar diferencias significativas¹⁸.

En relación a las neoplasias, se describe una tasa más alta de cáncer en los pacientes ancianos que en los pacientes jóvenes, pero el número de casos de cáncer no fue diferente al esperado en la población general con la misma edad^{26,27}.

En los ancianos con AR tratados con anti-TNF no se han descrito efectos adversos atípicos, ni efectos adversos de mayor intensidad, o no descritos en la población más joven. Aun así, los datos de eficacia y seguridad de los anti-TNF en los ensayos clínicos no se pueden generalizar a los pacientes ancianos vistos en la práctica clínica diaria. Como se ha comentado, en los ensayos clínicos se suelen incluir pocos ancianos, por lo que esta población está infrarrepresentada debido a que con frecuencia están polimedicados y presentan múltiples comorbilidades. Además, en la práctica clínica diaria es frecuente que cuando se informa a los pacientes ancianos sobre las terapias biológicas, estos las rechacen con mayor frecuencia que los pacientes jóvenes. Incluso el propio médico es reacio a ofrecer terapias biológicas a pacientes de edad muy avanzada o con grandes comorbilidades. Estos hechos hacen que la población anciana no solo no esté representada en los ensayos, sino que probablemente también esté infrarrepresentada en los registros.

En España disponemos de datos obtenidos del estudio EMECAR⁷, que investiga la morbimortalidad asociada a AR en ausencia de agentes biológicos, y del registro BIOBADASER, que recoge la seguridad de los pacientes tratados con biológicos. En los datos facilitados por BIOBADASER se observa que entre los pacientes con AR tratados con anti-TNF los mayores de 65 años constituyen el 23% del total, y que las curvas de supervivencia de etanercept, infliximab y adalimumab no muestran diferencias significativas entre los pacientes mayores de 65 años y los más jóvenes.

Otros biológicos

No hay datos específicos disponibles sobre el uso de la anakinra, el rituximab, el abatacept o el tocilizumab en el tratamiento de los pacientes ancianos con AR. En los ensayos clínicos realizados este subgrupo poblacional está poco representado y el escaso tiempo de permanencia en el mercado de estos nuevos biológicos hace que los registros nacionales no hayan publicado hasta la fecha resultados de la eficacia y de la seguridad de estos nuevos medicamentos en los ancianos con AR.

Conclusiones

Los pacientes con AR de edad superior a 65 años constituyen el subgrupo de pacientes más numeroso en las series de AR. El objetivo del tratamiento en los pacientes ancianos con AR es el mismo que en los de menor edad, y consiste en conseguir la remisión de la enfermedad, y para ello contamos con los mismos fármacos. Sin embargo, los tratamientos se deben ajustar a las características del enfermo y tener en cuenta los cambios farmacocinéticos y las comorbilidades propias de la edad. En los ancianos, los AINE se asocian con mayores efectos adversos a nivel gastrointestinal, cardiovascular y renal, y deben evitarse en la medida de lo posible. Tradicionalmente los corticoides se han administrado más en los ancianos con AR, pero sus beneficios se deben contrastar con los numerosos efectos adversos a los que se asocian. Entre los FAME, el metotrexato es el de primera elección en los ancianos con AR, y su efectividad y sus efectos adversos respecto a más jóvenes no son diferentes si la función renal está conservada. Respecto a los

anti-TNF en la población anciana, gracias a los registros nacionales, se tiene constancia de que su efectividad y seguridad son similares a las que se dan en los pacientes jóvenes. Actualmente existe escasa experiencia con otros agentes biológicos distintos a los anti-TNF en mayores de 65 años.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Firestein GS. Etiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis. En: Firestein GS, Budd RC, Harris ED, McInnes IB, Ruddy S, Sargent JS, editores. *Kelley's textbook of Rheumatology*. 8th ed. Filadelfia: Saunders-Elsevier; 2009. p. 1035–86.
- Harris Jr ED, Firestein GS. Clinical features of rheumatoid arthritis. En: Firestein GS, Budd RC, Harris ED, McInnes IB, Ruddy S, Sargent JS, editores. *Kelley's textbook of Rheumatology*. 8th ed Filadelfia: Saunders-Elsevier; 2009. p. 1087–118.
- Alamanos Y, Voulgari PV, Drosos AA. Incidence and prevalence of rheumatoid arthritis, based on the 1987 American College of Rheumatology criteria: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2006;36:182–8.
- Neovius M, Simard JF, Askling J for the ARTIS study group. Nationwide prevalence of rheumatoid arthritis and penetration of disease-modifying drugs in Sweden. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:624–9.
- Englund M, Jöud A, Geborek P, Felson DT, Jacobsson LT, Petersson IF. Prevalence and incidence of rheumatoid arthritis in southern Sweden 2008 and their relation to prescribed biologics. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49:1563–9.
- Hernández-García C, González-Álvaro I, Villaverde V, Vargas E, Morado IC, Pato E, et al. El estudio sobre el manejo de la artritis reumatoide en España (emAR) (II). Características de los pacientes. *Rev Esp Reumatol*. 2002;29:130–41.
- González-Álvaro I, Descalzo MA, Carmona L. Estudio de la Morbilidad y Expresión Clínica de la Artritis Reumatoide Study Group. Trends towards an improved disease state in rheumatoid arthritis over time: influence of new therapies and changes in management approach: analysis of the EMECAR cohort. *Arthritis Res Ther*. 2008;10:R138.
- Tutuncu Z, Kavanaugh A. Rheumatic disease in the elderly: rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2007;33:57–70.
- López-Hoyos M, Ruiz de Alegría C, Blanco R, Crespo J, Peña M, Rodríguez-Valverde VM, et al. Clinical utility of anti-CCP antibodies in the differential diagnosis of elderly-onset rheumatoid arthritis and polymyalgia rheumatic. *Rheumatology*. 2004;43:655–7.
- Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1988;31:315–24.
- Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham 3rd CO, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1580–8.
- Tutuncu Z, Reed G, Kremer J, Kavanaugh A. Do patients with older-onset rheumatoid arthritis receive less aggressive treatment? *Ann Rheum Dis*. 2006;65:1226–9.
- Busquets N, Carmona L, Suris X. Revisión sistemática: Eficacia y seguridad del tratamiento anti-TNF en pacientes ancianos. *Reumatol Clin*. 2011;7:107–12.
- Felson DT, Smolen JS, Wells G, Zhang B, van Tuyl LH, Funovits J, et al. American College of Rheumatology/European League against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:404–13.
- Radovits BJ, Fransen J, van Riel PL, Laan RF. Influence of age and gender on the 28-joint Disease Activity Score (DAS28) in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:1127–31.
- Castrejón I, Ortiz AM, García-Vicuña R, López-Bote JP, Humberia A, Carmona L, et al. Are the C-reactive protein values and erythrocyte sedimentation rate equivalent when estimating the 28-joint disease activity score in rheumatoid arthritis? *Clin Exp Rheumatol*. 2008;26:769–75.
- Genevay S, Finckh A, Ciurea A, Chamot AM, Kyburz D, Gabay C, et al. Physicians of the Swiss Clinical Quality Management Program for Rheumatoid Arthritis. Tolerance and effectiveness of anti-tumor necrosis factor alpha therapies in elderly patients with rheumatoid arthritis: A population-based cohort study. *Arthritis Rheum*. 2007;57:679–85.
- Galloway JB, Hyrich KL, Mercer LK, Dixon WG, Fu B, Ustianowski AP, et al. Anti-TNF therapy is associated with an increased risk of serious infections in patients with rheumatoid arthritis especially in the first 6 months of treatment: updated results from the British Society for Rheumatology Biologics Register with special emphasis on risks in the elderly. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50:124–31.
- Hetland ML, Christensen IJ, Tarp U, Dreyer L, Hansen A, Hansen IT, et al. Direct comparison of treatment responses, remission rates, and drug adherence in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab, etanercept, or infliximab: Results from eight years of surveillance of clinical practice in the nationwide Danish DANBIO registry. *Arthritis Rheum*. 2010;62:22–32.
- Bori Segura G, Hernández Cruz B, Gobbo M, Lanás Arbeloa A, Salazar Páramo M, Terán Estrada L, et al. Uso apropiado de los antiinflamatorios no esteroideos en Reumatología: Documento de Consenso de la Sociedad Española de Reumatología y el Colegio Mexicano de Reumatología. *Reumatol Clin*. 2009;5:3–12.
- Graudal N, Jürgens G. Similar effects of disease-modifying antirheumatic drugs, glucocorticoids, and biologic agents on radiographic progression in rheumatoid arthritis: meta-analysis of 70 randomized placebo-controlled or drug-controlled studies, including 112 comparisons. *Arthritis Rheum*. 2010;62:2852–63.
- Kirwan JR, Bijlsma JW, Boers M, Shea BJ. Effects of glucocorticoids on radiological progression in rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;24:CD006356.
- Ravindran V, Rachapalli S, Choy EH. Safety of medium- to long-term glucocorticoid therapy in rheumatoid arthritis: A meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48:807–11.
- Dixon WG, Kezouh A, Bernatsky S, Suissa S. The influence of systemic glucocorticoid therapy upon the risk of non-serious infection in older patients with rheumatoid arthritis: A nested case-control study. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:956–60.
- Grossman JM, Gordon R, Ranganath VK, Deal C, Caplan L, Chen W, et al. American College of Rheumatology 2010 recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62:1515–26.
- Bathon JM, Fleischmann RM, Van der Heijde D, Tesser JR, Peloso PM, Chon Y, et al. Safety and efficacy of etanercept treatment in elderly subjects with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2006;33:234–43.
- Fleischmann R, Baumgartner SW, Weisman MH, Liu T, White B, Peloso P. Long term safety of etanercept in elderly subjects with rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:379–84.
- Ranganath VK, Furst DE. Disease-modifying antirheumatic drug use in the elderly rheumatoid arthritis patient. *Rheum Dis Clin North Am*. 2007;33:197–217.
- Alivernini S, Mazzotta D, Zoli A, Ferraccioli G. Leflunomide treatment in elderly patients with rheumatoid or psoriatic arthritis: retrospective analysis of safety and adherence to treatment. *Drugs Aging*. 2009;26:395–402.
- Chan J, Sanders DC, Du L, Pillans PI. Leflunomide-associated pancytopenia with or without methotrexate. *Ann Pharmacother*. 2004;38:1206–11.
- Wilkieson CA, Madhok R, Hunter JA, Capell HA. Tolerability, side-effects and efficacy of sulphasalazine in rheumatoid arthritis patients of different ages. *Q J Med*. 1993;86:501–5.
- Schneeweiss S, Setoguchi S, Weinblatt ME, Katz JN, Avorn J, Sax PE, et al. Anti-tumor necrosis factor alpha therapy and the risk of serious bacterial infections in elderly patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2007;56:1754–64.