

Artritis reumatoide del anciano

A. Olivé-Marques

Adjunto Reumatología. Sección de Reumatología. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol.
Badalona. Barcelona. España.

*Las mañas y ligereza y la fuerza corporal
de juventud, todo se torna graveza
cuando llega el arraval de senetud.
Jorge Manrique*

Introducción

La artritis reumatoide del anciano es aquella que acontece en pacientes de edad avanzada. En el diccionario Roque Barcía del año 1875¹ o en el más moderno diccionario de la Real Academia Española² se define la palabra *anciano* (*antianus*, *senex*) como aquel que tiene muchos años. No obstante, la edad que conceptual y arbitrariamente se utiliza en la mayoría de los trabajos sobre la artritis reumatoide del anciano es la de 60-65 años, edad que dista mucho de lo que en realidad se considera, hoy día, como un anciano. Otro aspecto curioso son los sinónimos de esta palabra: viejo, matusalén y antañón, entre otras³.

Entrando en materia, es sabido que existe un conjunto de enfermedades osteoarticulares que aparecen en el transcurso de la evolución humana. Es curioso observar cómo algunas de estas enfermedades tienen un tropismo especial por ciertos períodos de la evolución del hombre. En efecto, qué decir de la enfermedad de Kawasaki, la cifosis juvenil y otras epifisitis que afectan a la infancia y adolescencia, respectivamente. En el anciano también hay un conjunto de enfermedades que le son características. Existe una serie de enfermedades osteoarticulares que asientan en el anciano: la enfermedad por depósito de pirofosfato cálcico, la enfermedad ósea de Paget, la hiperostosis anquilosante de Forestier-Rotés, la polimialgia reumática y la arteritis temporal, la artrosis y la artritis reumatoide. Por el contrario, existen otras enfermedades reumáticas que no asientan con tanta frecuencia en el anciano, me refiero a las espondiloartropatías y al lupus eritematoso sistémico⁴.

La artritis reumatoide comienza en la edad adulta, y trabajos recientes han puesto de manifiesto que la

frecuencia de esta entidad es de aproximadamente un 1%, aunque con algunas particularidades: la incidencia en varones aumenta a medida que avanza la edad y por debajo de los 45 años no es frecuente; en cambio, la incidencia en mujeres aumenta hasta los 45 años, hace una meseta a los 75 años y desciende en edades avanzadas⁵.

Definición

Conceptualmente la artritis reumatoide del adulto y la del joven son diferentes, y de ahí el «envite» del análisis en estas páginas. En la mayoría de los tratados de reumatología se define la artritis reumatoide del anciano como más benigna y de evolución lenta, poco destructiva y deformante, caracterizada por un inicio brusco y con afección predominante de la cintura escapular. Los reactantes de fase aguda están muy elevados⁶⁻⁸. Vale la pena remarcar que algunos de estos datos recientemente han sido puestos en tela de juicio.

Las diferencias entre la artritis reumatoide del anciano y la del joven pueden explicarse a través de dos hipótesis: que se trate de la misma enfermedad pero tiene un curso diferente debido a la modificación de la enfermedad por la edad, y que la artritis reumatoide del anciano, sobre todo la seronegativa, no sea una sola enfermedad sino un grupo de enfermedades heterogéneas de patogenia distinta.

Clasificación

Healey clasificó la artritis reumatoide del anciano en tres grupos, a saber: artritis reumatoide seropositiva, artritis reumatoide con síndrome de Sjögren y artritis reumatoide seronegativa, de inicio similar a la polimialgia reumática⁷.

La artritis reumatoide seropositiva es la más frecuente y es indistinguible de una artritis reumatoide del adulto joven; se caracteriza por una poliartrosis aditiva, simétrica que interesa las pequeñas y grandes articulaciones y con el factor reumatoide positivo, generalmente erosiva y que puede presentar nódulos subcutáneos⁷. La artritis reumatoide con síndrome de Sjögren se acompaña de sequedad de mucosas evidentes, y la biopsia salival es característica: los títulos del factor reumatoide no son significativos. La afección articular es más leve, y la artritis afecta fundamentalmente a las muñecas y las articulaciones metacarpofalángicas. No pre-

Correspondencia: Dr. A. Olivé.
Sección de Reumatología. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol.
Crta. Canyet, s/n. 08916 Badalona. Barcelona. España.

Manuscrito recibido el 19-9-2002 y aceptado el 3-1-2003.

Rev Esp Reumatol. 2003;30(2):66-70

senta erosiones, aunque en ocasiones sí una discreta disminución de la interlínea articular⁷. En la artritis reumatoide con afección rizomélica la sinovitis afecta predominantemente a grandes articulaciones, concretamente a la cintura escapular y pelviana. El factor reumatoide es negativo y la velocidad de sedimentación globular (VSG), muy elevada. No suele presentar erosiones⁷.

Mi impresión es que el primer y el tercer prototipos son frecuentes y se observan en la consulta diaria. El segundo es algo artificioso y poco frecuente, cumple criterios clasificatorios de síndrome de Sjögren, y por tanto podría tratarse en realidad de esta enfermedad. El primer tipo se correspondería con una verdadera artritis reumatoide, similar a la que se presenta en el adulto joven. El tercero incluiría otras entidades, y probablemente no son más que manifestaciones clínicas de una misma enfermedad, entre las que se puede incluir a la poliartritis seronegativa (nótese que no se utiliza el término de artritis reumatoide seronegativa), la polimialgia reumática y al síndrome RS3PE.

Artritis reumatoide del anciano frente a artritis reumatoide del adulto joven

Antes de entrar en el análisis de las manifestaciones clínicas y su desmitificación veamos qué argumentos existen para pensar que la artritis reumatoide seropositiva del anciano es igual que la del adulto. Se dispone en primera instancia de argumentos de inmunogenética.

Es bien conocido que la artritis reumatoide está asociada genéticamente con el HLA-DR4. Diferentes trabajos han puesto de manifiesto la asociación entre el DR4 con la artritis reumatoide seropositiva tanto en el joven como en el anciano. Es decir, la susceptibilidad genética a esta afección permanece igual en diferentes edades, argumento que aboga en favor de que se trate de la misma enfermedad. No obstante, al examinar la artritis reumatoide seronegativa del anciano, veremos que esta asociación es más débil. Dicho en otras palabras, se trataría de una enfermedad menos grave, o acaso un grupo heterogéneo de enfermedades⁹⁻¹¹.

Trabajos recientes han puesto en tela de juicio los resultados comentados; así, Gonzalez-Gay et al sugieren que la artritis reumatoide del adulto joven está asociada con el antígeno de histocompatibilidad DRB1*04 (DRB1*0401 y 0404); no obstante, la artritis reumatoide del anciano se asocia con el DRB1*01¹². Estos resultados sugieren que la artritis reumatoide del anciano y la del joven difieren. Otros autores han evidenciado que el antígeno de histocompatibilidad DRB1 influyen tanto en la artritis reumatoide del anciano como en la del joven; no obstante, la asociación con el DRB1*04 no es tan intensa en el anciano como en el joven¹³.

Las características clínicas de la artritis reumatoide del anciano fueron descritas por varios autores hace ya muchos años. Cabe destacar la antigüedad de los trabajos. Esta entidad se caracteriza por afectar a la mujer con menos frecuencia, tener un inicio más agudo, acompañarse de síndrome constitucional y, con frecuencia, afectar a las articulaciones de los hombros. Suele cursar con una VSG muy elevada, y el porcentaje de pacientes con factor reumatoide positivo en suero es similar al de adultos. Estas comunicaciones hacían énfasis en la similitud con la polimialgia reumática. A continuación examinaremos diferentes trabajos que han comparado estas características clínicas de forma controlada con la artritis reumatoide del joven¹⁴⁻¹⁸. De estos estudios se puede inferir varias conclusiones: algunas confirman algunos de los aforismos clásicos, por el contrario, otras plantean justamente lo contrario¹⁹⁻²³. Parece cierto que la artritis reumatoide del anciano afecta con menos frecuencia a la mujer; además, los porcentajes se igualan entre ambos sexos. Existe una tendencia a que los pacientes con artritis reumatoide del anciano tengan un inicio más agudo y con pérdida de peso. Aunque no es común en todos los estudios, parece ser que los hombros se afectan con más frecuencia en la artritis reumatoide del anciano; es más, algunos autores incluso afirman que lo hacen con más gravedad. Este hecho está confirmado por la mayoría de los trabajos. Otro aspecto clínico del aparato locomotor es que las articulaciones metatarsofalángicas se afectan con más frecuencia en el joven que en el adulto. La VSG se encuentra más elevada en la artritis reumatoide del anciano que en el joven. La seropositividad y el DR4 no fueron diferentes en ambos grupos¹⁹⁻²³.

Así, vemos que tres de los aforismos clásicos descritos antaño se cumplen: el inicio agudo, la afección rizomélica, sobre todo de hombros, y el aumento de los reactantes de fase aguda. Veamos los dos restantes: el mejor pronóstico y la falta de erosiones.

La artritis reumatoide seropositiva del anciano tiene peor pronóstico que la del adulto joven; no así la llamada artritis reumatoide seronegativa del anciano, que tiene un pronóstico similar. Los estudios analizados evidencian que el factor reumatoide es el factor pronóstico más importante de todos. Un estudio de 64 pacientes con artritis reumatoide del anciano seguidos durante 7 años puso de manifiesto que la artritis permanecía activa en un 39% de los que eran positivos para el factor reumatoide; por el contrario, sólo un 7% de los seronegativos tenían actividad de la artritis. Cabe destacar que un 70% de los pacientes con artritis reumatoide seropositiva recibieron tratamiento de fondo. Por otro lado, sólo un 10% de los seronegativos recibieron tratamientos de fondo²⁰.

Otro estudio que incluyó a 74 pacientes seguidos durante 5,6 años también confirmaba los datos de

tratamiento. Asimismo, los pacientes con artritis reumatoide seropositiva del anciano tenían un mayor número de articulaciones tumefactas, más erosiones y mortalidad que los pacientes con artritis reumatoide seronegativa. Un 73% de pacientes con artritis reumatoide seropositiva estaba en clase funcional de Steinbroker de III-IV, y por el contrario sólo un 33% de pacientes con artritis reumatoide seronegativa se encontraba en esta clase funcional²¹. Otro trabajo evidenció que la artritis reumatoide seropositiva del anciano tenía mayor actividad y daño radiológico que la artritis reumatoide del adulto joven¹⁷. Evidentemente, también existen trabajos recientes que, aunque no afirman que la artritis reumatoide del anciano tiene mejor pronóstico, sí que indican que tiene un curso paralelo a la del joven^{22,23}.

Como conclusión podemos afirmar que la artritis reumatoide del anciano:

- Tiene igual pronóstico o peor que la del adulto.
- Es tan erosiva como la del adulto.
- Los reactantes de fase aguda están más elevados.
- Las articulaciones de los hombros se afectan con más frecuencia.
- Comienza de forma aguda y los signos sistémicos son más marcados.

Evidentemente, las características inmunogénicas, clínicas y pronósticas de la artritis reumatoide seropositiva del anciano difieren de la llamada artritis reumatoide seronegativa del anciano. Estos argumentos hacen pensar que son diferentes entidades. De acuerdo con esta idea está el cambio de terminología; así se puede hablar de poliartritis seronegativa o quizá indiferenciada y no de artritis reumatoide seronegativa.

Polimialgia reumática, poliartritis seronegativa y síndrome RS3PE

La polimialgia reumática puede presentarse de forma aislada o asociada con una arteritis temporal. Ambas entidades, aunque la PMR más que la arteritis, pueden presentar sinovitis durante su evolución. En ocasiones, en el seguimiento, estos pacientes pueden presentar una poliartritis seropositiva o seronegativa. Al contrario, aunque poco frecuente, una poliartritis seronegativa o seropositiva del anciano puede presentar, durante su evolución, una polimialgia reumática o una arteritis temporal de células gigantes. Se observa con relativa frecuencia una polimialgia reumática como forma de presentación de una artritis reumatoide. Respecto al edema, éste puede sobrevenir en cualquiera de estas entidades, tanto como forma de presentación como durante su evolución²⁴.

En el terreno de la inmunogenética, las diferencias entre estas tres enfermedades son varias: así, tanto

la polimialgia reumática como la arteritis temporal, sobre todo si se asocia con una polimialgia reumática de células gigantes, están asociadas con el DR4. La poliartritis seronegativa también lo está, pero en menor porcentaje que la artritis reumatoide seropositiva del anciano. El síndrome RS3PE se asocia con el HLAB7, aunque debe remarcar la escasez de series amplias, por lo que afirmarlo con rotundidad es muy difícil^{25,26}.

Sinovitis y edema

Antes de comenzar con las manifestaciones clínicas, cabe recordar la frase de un reumatólogo: «He visto a pacientes con poliartritis seronegativa que durante su evolución realizaron brotes tanto de polimialgia reumática como de RS3PE». Esta frase simboliza perfectamente el terreno pantanoso sobre el que caminamos. Las manifestaciones clínicas son similares; no obstante, tienen dos nexos en común: la sinovitis y el edema, rasgos clínicos que se manifiestan en diferentes porcentajes²⁶⁻²⁸.

La sinovitis se presenta en un 100% de los pacientes con poliartritis seronegativa y también en el llamado síndrome RS3PE. Diversos estudios han puesto de manifiesto que en la polimialgia reumática y en la arteritis temporal la sinovitis está presente en un 25-38% y en un 17%, respectivamente^{27,29}. La localización de la artritis en la polimialgia reumática predomina en las articulaciones de la muñeca, las rodillas y las metacarpofalángicas. El examen del líquido articular evidencia un líquido inflamatorio del grupo II. Los estudios histológicos evidencian proliferación sinovial y un infiltrado inflamatorio rico en linfocitos CD4. Los estudios con el microscopio electrónico no han sido resolutivos. En la arteritis temporal de células gigantes la artritis se localizaba fundamentalmente en las articulaciones de la muñeca, la rodilla y las metacarpofalángicas. El líquido articular es también inflamatorio, y no existen trabajos con tejido sinovial. Un trabajo reciente de 200 pacientes con arteritis temporal y con un seguimiento duradero puso de manifiesto que 6 casos cumplieron criterios de artritis reumatoide (dos seropositivas y cuatro seronegativas)²⁵⁻²⁹. En el síndrome RS3PE la artritis predomina en articulaciones metacarpofalángicas, interfalángicas proximales, muñecas y hombros. El líquido articular es inflamatorio del grupo II. Existen escasas biopsias sinoviales para comentarlas. Es muy difícil examinar las características clínicas de la artritis reumatoide seronegativa, ya que en la mayoría de los trabajos se solapan con la AR seropositiva³⁰. Salvarani et al diferencian la afección de hombros mediante resonancia magnética de la polimialgia reumática y de la artritis reumatoide del adulto, predominando la bursitis subdeltoidea y subacromial en la primera³¹. Estos datos preliminares deben confirmarse con nuevos trabajos que permitan

afirmar que una técnica de imagen permite diferenciar estas enfermedades.

El edema puede presentarse en todas estas entidades. En el síndrome RS3PE es de un 100%, cabe recordar que es condición indispensable de este síndrome. Estudios de imagen con resonancia magnética nuclear evidencian que el gran edema es debido a una gran tenosinovitis. Así, en la AR seronegativa el porcentaje desciende a cerca del 3%. En la polimialgia reumática y en la arteritis temporal también están representados. Vale la pena resaltar que en los pacientes con polimialgia reumática y edema, la resonancia magnética nuclear practicada evidenció que el edema es secundario también a un tenosinovitis de los tendones flexores, idéntica a la del síndrome RS3PE. Todos estos datos han hecho que ciertos autores acuñen una nueva clasificación de las artritis en aquellas con afección estrictamente sinovial, con afección de la entesis y las que afectan a los componentes sinoviales extraarticulares (bursas). En este último grupo se agruparían la polimialgia reumática y el síndrome RS3PE³²⁻³³.

Pronóstico

Respecto al pronóstico ya hemos comentado que la artritis reumatoide seropositiva del anciano tiene un pronóstico igual o peor que la artritis reumatoide del adulto joven, cabe recordar aquí que los estudios más antiguos decían lo contrario³⁵, las razones atribuibles a este peor pronóstico son la comorbilidad inherente a la edad. Los estudios de seguimiento en la polimialgia reumática evidencian que a los 2 años un 48-54% de los casos están sin tratamiento. No obstante, todos los autores remarcan que las recurrencias son la norma³⁶⁻³⁸.

En el síndrome RS3PE existen pocos trabajos en que se estudie el pronóstico. Es conocida la heterogeneidad de este síndrome puesto en evidencia en diferentes trabajos; así, autores suizos también pusieron de manifiesto que casi un 50% de sus casos de RS3PE tenían otras enfermedades, tales como artritis reumatoide, espondiloartropatías o enfermedades indiferenciadas del tejido conectivo³⁸.

Un trabajo retrospectivo realizado sobre 27 pacientes con RS3PE sugiere que los antecedentes de PMR, la evolución a enfermedades hematológicas y la evolución a poliartritis seronegativa erosiva hacen dudar de que sea una entidad individualizada⁴⁰. Años después, y con un seguimiento de 6 años, la evolución de este grupo de pacientes es curiosa: de los 27 pacientes, cuatro han fallecido, restando 22 pacientes. De estos 22, 13 se han considerado curados y nueve están en tratamiento. Dos fueron considerados por sus reumatólogos como artritis reumatoides seronegativas; en una se observaron brotes, tanto de cinturas como de edema, y un paciente padecía una esclerosis sisté-

mica⁴¹. Otro trabajo ha sugerido que la presencia de edema tanto en la polimialgia reumática como en el síndrome RS3PE era un factor de buen pronóstico.

La poliartritis seronegativa, el síndrome RS3PE y la polimialgia reumática presentan datos en común. Quizá pueda tratarse de una única enfermedad con diferentes maneras de presentación o, por el contrario, bajo esta denominación tienen cabida más entidades que acabarán por diferenciarse⁴²⁻⁴⁷.

Tratamiento

El anciano es un paciente especial. Deben tenerse en cuenta la polifarmacología, las reacciones adversas, las interacciones farmacológicas y, por último, la farmacocinética y la farmacodinamia. La eficacia terapéutica se suele alcanzar con dosis menores de fármacos, con lo que se minimizan las reacciones adversas⁴⁸.

La artritis reumatoide seropositiva del anciano debería tratarse, una vez realizado el diagnóstico, con un tratamiento inductor de remisión. Prescribir un único fármaco o una combinación dependerá de las características individuales de cada paciente. El metotrexato es el tratamiento inductor de remisión más utilizado en la artritis reumatoide del adulto joven, y existen estudios retrospectivos y abiertos que sugieren que el metotrexato a dosis bajas es útil en el tratamiento de la artritis reumatoide del anciano⁴⁹.

Los glucocorticoides a dosis bajas (4-8 mg/cada día) son los fármacos más utilizados en esta enfermedad, y diversos autores consideran que es el tratamiento de elección; no obstante, deben tenerse en cuenta los efectos secundarios en los ancianos, que sin duda son mayores.

En el caso de la poliartritis seronegativa del anciano los glucocorticoides a las dosis comentadas son el tratamiento de elección. La evolución de la enfermedad inducirá a añadir un tratamiento inductor de remisión⁴⁷.

La polimialgia reumática se trata con glucocorticoides (dosis de 8-12 mg cada día). Al normalizarse la VSG y mejorar los síntomas se reduce paulatinamente la dosis de glucocorticoides. La duración del tratamiento suele ser de un año⁵⁰.

El síndrome RS3PE se trata con glucocorticoides (dosis de 4-12 mg) y diversos autores sugieren añadir hidroxiquina (200 mg cada día)⁵¹.

Bibliografía

1. Barcia R. Primer diccionario general etimológico de la lengua española. Barcelona: Ediciones Seix, 1875.
2. Real Academia Española. Diccionario de la lengua española. Madrid: Editorial Espasa-Calpe, 1984.
3. Casares J. Diccionario ideológico de la lengua española. Barcelona: Gustavo Gili, 1987.

4. Rotes-Querol J. Reumatología clínica. Barcelona: Espaxs, 1983.
5. Symmons DPM, Barret EM, Bankhead CR, Scott DGI, Silman AJ. The incidence of rheumatoid arthritis in the United Kingdom: results from the Norfolk arthritis register. *Brit J Rheumatol* 1994;33:735-9.
6. Caroit M, Rouaud JP, Nicolas-Vullierme S. La polyarthrite rhumatoïde a debut tardif (après 60 ans). En: De Seze S, Ryckewaert A, Kahn MF, Kuntz D, Dryll A, Bardim TH, et al, editores. *L'actualite rhumatologique presenté au praticien*. Paris: Scientifique Medique, 1987; p. 11-17.
7. Healey LA. Rheumatoid arthritis in the elderly. *Clin Rheum Dis* 1986;12:173-9.
8. Van Schaardenburg D, Breedveld FC. Elderly-onset rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1994;23:367-78.
9. Hazes JMW, Dijkman BAC, Hoeyers JM, Janson JJM, De Vries RRP, Vandenbroucke JP, et al. DR4 prevalence related to the age at disease onset in female patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1989;48:406-8.
10. Desiree MFM, Van der Heijde, Van Riel PLCM, Van Leeuwen MA, Van Hof dMA, Rijswijk MH. Older versus younger onset theumatoid arthritis: results at onset and after 2 year of a prospective follow up study of early arthritis. *J Rheumatol* 1991;18:1285-9.
11. Pease CT, Bhakta BB, Devlin J, Emery P. Does the age of onset of rheumatoid arthritis influence phenotype?: a prospective study of outcome and prognostic factors. *Rheumatology* 1999;38:228-34.
12. Gonzalez-Gay MA, Hajeer AH, Dababneh A, Makki R, Garcia-Porrua C, Thompson W, et al. Seronegative rheumatoid arthriyis in elderly and polymyalgia rheumatica have similar patterns of HLA associations. *J Rheumatol* 2001;28:122-5.
13. Helleir JP, Eliaou JF, Daures JP, Sany J, Combe B. HLA DRB1 genes and patients with late onset rheumatoid arthritis. *Ann Rrheum Dis* 2000;60:531-3.
14. Schmidt KL, Frencl V. Onset of rheumatoid arthritis in the elderly. *Deutsche Medizinische Wocnenschrift* 1982;107:1506-10.
15. Corrigan AB, Robinson RG, Tereny TR, Dick-Smith JB, Walters D. Benign rheumatoid arthritis of the aged. *Br Med J* 1974, 1:444-6.
16. Ehrlich GE, Katz WA, Cohen SH. Rheumatoid arthritis in the elderly. *Geriatrics* 1970;25:444-6.
17. Ferraccioli GF, Cavalieri F, Mercaandati M, Conti G, Viviaro P, Ambanelli J. Clinical features, scintiscan characteristics and x-ray progression of late onset theumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1984;2:157-61.
18. Inoue K, Schichikawa K, Nishioka J, Hirota S. Older age onset rheumatoid arthritis with or without osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 1987;46:908-11.
19. Heijde van der mer DMFM, Van Riel PLCM, Van Leeuwen MA. 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;18:1285-91.
20. Van Schaardenburg D, Hazes JMW, De Boer A, Zwiderman AH, Meijers KA, Breedveld FC. Outcome of rheumatoid arthritis in relation to age and rheumatoid factor at diagnosis. *J Rheumatol* 1991;20:45-52.
21. Healey LA, Sheets PK. The relation of polymyalgia rheumatica and rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1988;15:750-2.
22. Peltomaa R, Leirisipalo-Repo M, Helve T, Paimela L. Effect of age on 3 year outcome in early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2000;27:638-43.
23. Pease CT, Bhakta BB, Devlin J, Emery P. Does the age of onset of rheumatoid arthritis influence phenotype?: a prospective study of outcome and prognostic factors. *Rheumatology* 1999;38:228-34.
24. Robbins DL, White RH. Interrelationships between polymyalgia rheumatica abd poolyarthrititis. *J Rheumatol* 1988;15:1323-5.
25. Cid MC, Ercilla G, Vilaseca J, Sanmartí R, Villalta J, Ingelmo M. Polymyalgia rheumatica: a syndrome associated with HLA-DR4 antigen. *Arthritis Rheum* 1988;31:678-80.
26. Salvarani C, Cantini F, Macchioni PL, Olivieri I, Niccoli L, Padula A. Distal musculoskeletal manifestations in polymyalgia rheumatica. *Arthritis Rheum* 1998;41:1221-6.
27. Gran JT, Myklebust G. The incidence and clinical characteristics of peripheral arthritis in polymyalgia rheumática and temporal arteritis: a prospective study of 231 cases. *Rheumatology* 2000;39:238-87.
28. Salvarani C, Hunder G. Musculoskeletal manifestations in a population based cohort of patients with giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 1999;42:1259-66.
29. Meliconi R, Pulsatelli U, Ugucioni M, Salvarani C, Macchioni P, Melchiorri C. Leukocyte infiltration in synovial tissue from the shoulder of patients with polymyalgia rheumatica. *Arthritis Rheum* 1996;39:1199-207.
30. Olivieri I, Salvarani C, Cantini F. Remitting distal extremity swelling with pitting edema: a distinct syndrome or a clinical feature of different inflammatory rheumatic diseases. *J Rheumatol* 1997;24:249-52.
31. Salvarani C, Cantinni F, Olivieri I, Hunder G. Polymyalgia rheumatica: a disorder of extrarticular synovial structures. *J Rheumatol* 1999;26:517-21.
32. Salvarani C, Cantini F, Barozzi L, Macchioni L, Niccoli L, et al. Proximal bursitis in active polymyalgia rheumatica. *Ann Intern Med* 1997;127:27-31.
33. McGonagle D, Gibbon W, Emery P. Classification of inflammatory arthritis by enthesitis. *Lancet* 1998;352:1137-40.
34. Salvarani C, Ollivieri I, Cantini F, Hunder G. Classification of inflammatory arthritis. *Lancet* 1998;352:1938-9.
35. Deal CD, Meenan RF, Goldenberg DL, Anderson JJ, Sack B, Pastan RS, et al. The clinical features of elderly onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1985;28:987-94.
36. Hussaini ASA, Swannell C. Peripheral joint involvement in polymyalgia rheumatica: a clinical study of 56 cases. *Br J Rheumatol* 1985;24:27-30
37. Chou CT, Schumacher R. Clinical and pathologic studies of synovitis in polymyalgia rheumatica. *Arthritis Rheum* 1984; 27:1107-17.
38. Healey LA. Long term follow-up of polymyalgia rheumatica: evidence for synovitis. *Semin Arthritis Rheum* 1984;13:322-8.
39. Schaefferbekee T, Fatout E, Marce S, Vernhes JP, Antoine JF, Lequen L. Remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema: disease or syndrome. *Ann Rheum Dis* 1995;54:681-4.
40. Olivé A, Del Blanco J, Pons M, and the Catalan group for the study of RS3PE. The clinical spectrum of RS3PE. *J Rheumatol* 1997;23:333-6.
41. Gumá M, Olivé A, Casado E, Tena X. RS3PE: six years later. *Ann Rheum Dis* 1999; 58: 722-3.
42. Healey LA. What's in a name. *J Rheumatol* 1998;25:5.
43. Cantini F, Salvarani C, Olivieri I, Barozzi L, Macchioni L, Niccoli L, Padula A. Remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema (RS3PE): a prospective follow up and magnetic resonance study. *Ann Rheum Dis* 1999;58: 230-6.
44. Healey LA, Sheets P. The relation of polymyalgia rheumatica to rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1988;15:750-2.
45. Healey LA. Polymyalgia rheumatica and seronegative rheumatoid arthritis may be the same entity. *J Rheumatol* 1992; 19:270-2.
46. Bahlas S, Ramos Remus C, Davis P. Clinical outcome of 149 patients with polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. *J Rheumatol* 1988;25:99-104.
47. Kavanaugh AF. Rheumatoid arthritis in the elderly: is it a different disease? *Am J Med* 1997;103:S40-8.
48. Percy LA, Phram D, Fang MA. La gerofarmacología para el reumatólogo. En: Loeser RF, O'Rourke KS, editores. *Reumatología geriátrica*. *Rheum Clin Dis North Am* (ed esp) 2000;3: 543-74.
49. Hirshberg B, Muszkat M, Schlesinger O, Rubinow A. Safety of low dose methotrexate in elderly patients with rheumatoid arthritis. *Post Med J* 2000;76:787-9.
50. Evans JM, Hunder GG. Polimialgia reumática y arteritis de células gigantes. En: Loeser RF, O'Rourke KS, editores. *Reumatología geriátrica*. *Rheum Clin Dis North Am* (ed esp) 2000;3:515-38.
51. McCarty DJ, O'Duffy JD, Pearson L, Hunter JB. Remitting seronagative symmetrical synovitis with pitting edema (RS3PE syndrome). *JAMA* 1985;254:2763-7.