

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Particularidades y manejo de la artritis reumatoide de inicio tardío

Particularities and management of late-onset rheumatoid arthritis

Enrique Martínez González^{1*} , Liena Perdomo Roselló¹ , Reiny Lorena Rosquete Ávila¹ 

¹Hospital Provincial Clínico Quirúrgico Universitario “Arnaldo Milián Castro”, Santa Clara, Villa Clara, Cuba

*Enrique Martínez González. enriquemtnez81@gmail.com

Recibido: 23/06/2023 - Aprobado: 20/10/2023

RESUMEN

Introducción: la artritis reumatoide es una enfermedad autoinmune con afectación articular y extraarticular. Se considera de inicio tardío cuando comienza después de los 60 años y tiene características distintivas propias.

Objetivo: analizar las características demográficas, clínicas y del tratamiento de la artritis reumatoide de inicio tardío.

Métodos: revisión documental automatizada en las bases de datos PubMed/Medline y Scielo (se utilizó Google Académico como motor de búsqueda) en el período comprendido entre enero y junio de 2023. Fueron seleccionados 24 artículos, el 75% actualizado.

Resultados: existe una relación 1:1 entre sexos, con tres formas fundamentales de presentación de la enfermedad. Las características clínicas son heterogéneas, con mayor afectación de grandes articulaciones, más síntomas constitucionales, rigidez y manifestaciones extraarticulares mayormente de tipo cardiorrespiratorias, además de menor seropositividad. El pronóstico depende principalmente de la edad, de las comorbilidades, de la seropositividad y del tipo de tratamiento; que es peor que en pacientes más jóvenes. El manejo terapéutico tiene los mismos objetivos que en la enfermedad de inicio temprano y existe una tendencia a tratamientos menos intensivos con fármacos antirreumáticos.

Conclusiones: la artritis reumatoide de inicio tardío posee características particulares que deben ser tomadas en cuenta para el diagnóstico certero y precoz, el adecuado manejo terapéutico y el control de los posibles efectos adversos y la buena adhesión al tratamiento.

Palabras clave: artritis reumatoide; inicio tardío de la enfermedad

ABSTRACT

Introduction: rheumatoid arthritis is an autoimmune disease with articular and extra-articular involvement. It is considered late-onset when it begins after age 60 and has its own distinctive characteristics.

Objective: to analyze the demographic, clinical and treatment characteristics of late-onset rheumatoid arthritis.

Methods: automated documentary review in the PubMed/Medline and Scielo databases (Google Scholar was used as a search engine) in the period between January and June 2023. 24 articles were selected, 75% updated.

Results: there is a 1:1 relationship between sexes, with three fundamental forms of presentation of the disease. The clinical characteristics are heterogeneous, with greater involvement of large joints, more constitutional symptoms, stiffness and extra-articular manifestations mostly of a cardiorespiratory nature, as well as less seropositivity. The prognosis depends mainly on age, comorbidities, seropositivity and the type of treatment; which is worse than in younger patients. Therapeutic management has the same objectives as in early-onset disease and there is a tendency towards less intensive treatments with antirheumatic drugs.

Conclusions: late-onset rheumatoid arthritis has particular characteristics that must be taken into account for accurate and early diagnosis, adequate therapeutic management and control of possible adverse effects and good adherence to treatment.

Key words: rheumatoid arthritis; late onset of the disease

INTRODUCCIÓN

La artritis reumatoide (AR) es considerada una de las enfermedades reumáticas inmunomediadas. Su manifestación primaria es la artritis inflamatoria, simétrica y poliarticular que, típicamente, afecta las pequeñas articulaciones de manos y pies; sin embargo, la AR es una enfermedad sistémica asociada con múltiples condiciones y manifestaciones extraarticulares.⁽¹⁾

La prevalencia de la AR a nivel mundial es marcadamente consistente y está entre el 0,5% y el 1,0%. Puede ocurrir en cualquier edad, con un pico entre la tercera y la quinta décadas de la vida y es de dos a tres veces más común en mujeres porque probablemente el efecto de los estrógenos en la función inmune esté relacionado con este predominio en el sexo femenino. El factor de riesgo más prominente en esta enfermedad es el genético, mientras que el principal comportamiento de riesgo es el tabaquismo. Adicionalmente otros factores como la obesidad, los bajos niveles de vitamina D, la enfermedad periodontal y el uso de anticonceptivos orales incrementan marginalmente el riesgo de desarrollar AR.^(2,3)

Las aproximaciones terapéuticas y los desenlaces en pacientes con AR han mejorado dramáticamente durante las últimas décadas con el advenimiento de las terapias sobre dianas biológicas. El diagnóstico y la intervención precoz con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME) se mantienen como la piedra angular en el tratamiento para el control y la prevención del daño articular y orgánico.⁽⁴⁾

El envejecimiento resulta un proceso intrínseco, deletéreo, creciente y universal que con el tiempo se manifiesta en el hombre como resultado de la interacción de varios componentes, entre ellos los inherentes al individuo y su contexto y que favorecen el desarrollo progresivo de la presencia de enfermedades crónicas, resultando habituales en el adulto mayor las enfermedades reumatológicas.^(5,6)

Se plantea que la AR de inicio tardío (ARIT) es la que comienza después de los 60 años de edad; sin embargo, no existe un consenso sobre la edad de inicio.⁽⁷⁾

Debido al actual incremento de la esperanza de vida y al envejecimiento poblacional acelerado de la sociedad, resulta imprescindible para el Especialista en Geriátrica conocer las manifestaciones y los rasgos distintivos de la ARIT para su diagnóstico precoz, el inicio oportuno del tratamiento y la reducción de la morbimortalidad relacionada con la enfermedad.

MÉTODOS

Se realizó una revisión documental sobre la temática en el período comprendido entre enero y junio de 2023.

Fueron consultadas las bases de datos de PubMed/Medline y Scielo y se utilizó Google Académico como motor de búsqueda. Los criterios de selección incluyeron artículos de autores nacionales y extranjeros, en idioma español e inglés, con fecha de publicación preferentemente en el último quinquenio. Se emplearon, como palabras claves: artritis, reumatoide, inicio y tardío. En el caso de las búsquedas que resultaron ser poco específicas se aplicaron determinados límites (fechas de publicación de hasta 10 años) con el fin de reducir el número de documentos y de esta manera facilitar la detección de la información útil para los objetivos de este trabajo.

Fueron consultados 42 artículos y finalmente fueron seleccionados 24 documentos, 18 (75%) correspondientes al último quinquenio y seis (25%) del último decenio. Se rechazaron los artículos en los que, por algún motivo, solamente se pudo acceder a los resúmenes.

Para la elaboración de las referencias bibliográficas se siguieron las Normas de Vancouver.

DESARROLLO

La Organización Mundial de la Salud sostiene que las enfermedades crónicas en el adulto mayor son causantes del 60% de la morbilidad relacionada con este grupo etario a escala mundial. Dentro de este grupo se pueden mencionar los cánceres, las cardiopatías y las enfermedades pulmonares, osteomusculares y genitourinarias.⁽⁸⁾

Las enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas (ERAS) no son exclusivas de ningún grupo de edad. En ninguna de estas enfermedades se ha establecido una definición estricta del término "comienzo en el anciano" o "comienzo tardío". En la mayor parte de los estudios los puntos de corte más utilizados para definir inicio tardío son 50, 65 y 75 años. Pese a esta diversidad, los resultados obtenidos no difieren significativamente.⁽⁹⁾

Los autores de este trabajo también consideran que, como consecuencia directa de una mayor esperanza de vida y de un mejor conocimiento de las ERAS, no es infrecuente en la práctica actual de la Reumatología el diagnóstico de estas enfermedades en pacientes por encima de la quinta o la sexta décadas de la vida.

Fisiopatológicamente, el envejecimiento se asocia a continuos cambios en el sistema inmune que condicionan una menor capacidad de respuesta frente a patógenos externos, pero una mayor producción de autoanticuerpos y de factor reumatoideo, además de un incremento entre un 200% y un 400% en los valores de citoquinas séricas y reactantes de fase aguda. Estas alteraciones

pueden contribuir al desarrollo de las ERAS con un curso clínico atípico en el paciente añoso.⁽⁹⁾

Dentro de este grupo de enfermedades se encuentra la AR, que se considera de inicio tardío cuando se presenta después de los 60 años de edad. Otros autores hacen referencia a la ARIT después de los 65 años. Clásicamente, en la AR se ha descrito una relación de dos a tres mujeres por cada hombre afectado por la enfermedad. En los pacientes mayores de 60 años se observa una tendencia a la relación 1:1; sin embargo, esto probablemente no solo tenga que ver con la caída estrogénica en la mujer posmenopáusica, sino también con la alteración en la concentración de hormonas androgénicas en el hombre.^(10,11)

En las formas tardías de la AR la afectación articular también está basada primariamente en el daño a la membrana sinovial, la que se caracteriza por la expansión del tejido en la interfaz con el cartílago y el hueso. Este tejido en expansión, conocido como pannus, es semejante a un tumor invasivo local y se extiende sobre la superficie del cartílago articular. El pannus también invade el espacio de la médula ósea de forma directa o a través de poros en la cortical del hueso. En la enfermedad activa la matriz extracelular del cartílago, de los ligamentos y de los tendones son destruidos por proteasas producidas por células sinoviales, especialmente fibroblastos, y por la acción directa de los condrocitos.⁽¹⁾

La destrucción ósea, en el curso de la enfermedad, requiere de la acción de los osteoclastos, los que se diferencian a través de la acción combinada de la activación del receptor del RANKL y citoquinas proinflamatorias, especialmente el factor de necrosis tumoral y la interleuquina 6.⁽¹²⁾

La ARIT presenta, fundamentalmente, tres formas de inicio. La más frecuente (70%) es similar a la AR clásica, es poliarticular, de inicio insidioso, con afectación simétrica de pequeñas articulaciones de manos y pies, posterior afectación de grandes articulaciones, dolor de ritmo inflamatorio, impotencia funcional, debilidad, atrofia muscular y rigidez matutina mayor de treinta minutos de duración; las articulaciones interfalángicas distales no suelen afectarse. Otra que se comporta de forma similar a la polimialgia reumática, con afectación de la cintura escapular y pélvica, y que representa el 25% de las formas de debut. Y finalmente una forma que cursa de manera explosiva y con edema de manos similar al síndrome RSE3P (Remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting o edema).^(13,14)

Este es el cuadro clásico de inicio de la AR y de la polimialgia reumática, las formas más frecuentes de presentación de la enfermedad en el anciano. Ante cualquier forma de inicio siempre se hace indispensable descartar que estas manifestaciones articulares no constituyan manifestaciones paraneoplásicas o la forma de presentación de enfermedades oncohematológicas/linfoproliferativas.

Las características clínicas de la ARIT son heterogéneas y existen múltiples estudios que comparan estas características con la AR del joven. En la enfermedad de inicio tardío la afectación de grandes articulaciones, especialmente los hombros, es particularmente frecuente. La presencia de factor reumatoideo y anticuerpos anti péptido cíclico citrulinado es menor en el anciano (50% y 60%, respectivamente), pero la elevación de los reactantes de fase aguda es habitualmente superior. Otras de las características descritas en

la ARIT incluyen un mayor síndrome constitucional y rigidez, más presencia de anemia, mayor tendencia a la remisión (especialmente en formas seronegativas) y un mayor deterioro del Health Assessment Questionnaire (HAQ).^(13,15)

La prevalencia de las manifestaciones extraarticulares es controvertida. Se ha descrito por autores nacionales una mayor prevalencia de manifestaciones cardiorrespiratorias en pacientes con ARIT. Por el contrario, otros estudios han informado una menor tasa respecto a la AR de inicio temprano, exceptuando al síndrome de Sjögren secundario, del que existen datos contradictorios.^(15,16)

La AR del anciano se consideraba, anteriormente, como menos agresiva y de evolución lenta, poco destructiva y no deformante, caracterizada por un inicio brusco y con afección predominante de la cintura escapular; este concepto ha cambiado últimamente. El pronóstico de la ARIT está vinculado con la edad del paciente, la seropositividad y las consecuencias de un abordaje terapéutico menos agresivo en estos enfermos. Lo que sí está claro es que la seropositividad, en mayor medida que en los pacientes jóvenes, se asociará a mayor cronicidad, daño radiológico y mortalidad. La edad también se ha propuesto como un marcador independiente de mal pronóstico. En el estudio de la cohorte ESPOIR, de 681 pacientes, a los tres años de evolución se observó que el grupo de inicio tardío tenía mayor progresión radiológica, menores índices de remisión y peor HAQ.⁽¹⁷⁾

La AR se encuentra relacionada estrechamente, en el adulto mayor, con la osteoporosis y su resultante complicación: la fractura, que afecta a una alta cifra de adultos mayores, por lo que se establece como una inquietud para enfermos y especialistas.⁽¹⁸⁾

De forma general, los pacientes con AR tienen un riesgo incrementado de muerte. La enfermedad cardiovascular es la causa más común de muerte prematura y el aumento del riesgo cardiovascular es atribuido a la combinación de la inflamación crónica con factores de riesgo cardiovasculares bien conocidos como son la hipertensión arterial y la dislipidemia. Recientes estudios han mostrado disfunción microvascular coronaria en pacientes con AR. A medida que la enfermedad progresa la fibrosis pulmonar intersticial, la inflamación bronquial y las bronquiectasias pueden desarrollarse en algunos pacientes, lo que lógicamente está asociado a un mayor riesgo de muerte por complicaciones pulmonares.⁽¹⁹⁾

En cuanto a la mortalidad en la ARIT, esta parece estar aumentada en las formas seropositivas de la enfermedad, lo que hace presumir que en términos de pronósticos, más que la edad en sí misma, es la seropositividad la que condiciona una peor evolución.⁽¹³⁾

En los últimos años se han desarrollado nuevos fármacos para la AR que han revolucionado el tratamiento de los pacientes. El diagnóstico precoz, el inicio temprano del tratamiento con FAME y las estrategias dirigidas a conseguir un objetivo terapéutico concreto (T2T, del inglés treat to target), han sido capaces de prevenir la progresión radiológica, disminuir la morbimortalidad e incrementar la capacidad funcional de los pacientes.⁽²⁰⁾

El objetivo terapéutico de la ARIT no debería ser diferente del de la AR del joven: conseguir la remisión completa o la baja actividad inflamatoria.

Los FAME, utilizados en la AR de inicio temprano, pueden ser consumidos de forma segura en la población geriátrica, si bien el perfil farmacocinético y

farmacodinámico es diferente, así como las comorbilidades, por lo que los potenciales efectos adversos deberán ser monitorizados de forma cercana y el riesgo sopesado.⁽²⁰⁾

Aunque los datos en la ARIT son controvertidos, de forma general los estudios coinciden en que los pacientes ancianos reciben tratamientos de una forma menos intensiva que los jóvenes. Frecuentemente reciben una dosis menor de metotrexato, junto a una dosis superior de glucocorticoides utilizados como monoterapia. Los antiinflamatorios no esteroideos por el contrario se utilizan con más precaución porque sus efectos adversos en la población geriátrica son conocidos y no despreciables. Los reumatólogos son más reacios a intensificar los FAME en ancianos por la comorbilidad, la fragilidad y la polimedicación.^(21,22,23)

Es común la tendencia al manejo de la AR en el anciano con glucocorticoides en monoterapia y, habitualmente, dosis menores de FAME.

Otro de los motivos para la menor utilización de inmunosupresores en el anciano probablemente sea el temor al desarrollo de infecciones graves en este grupo poblacional, a pesar de que estudios recientes demuestran que el riesgo es bajo y similar entre FAME sintéticos y biológicos, además de que el uso de corticoides en monoterapia también incrementa el riesgo de infecciones graves y oportunistas.⁽²³⁾

Aunque el metotrexato, tan ampliamente empleado en el manejo de la AR, es un fármaco relativamente seguro, su uso debería ser estrechamente vigilado en los pacientes que puedan ser más propensos a cometer errores en su administración, como puede ser el caso de los pacientes geriátricos con comorbilidades y deterioro cognitivo y que estén polimedificados o con escaso apoyo familiar.⁽²⁴⁾

CONCLUSIONES

La AR se considera de inicio tardío cuando se presenta en pacientes mayores de 60 años, aunque no existe un consenso sobre la edad de comienzo. En el inicio y el curso de la enfermedad existen particularidades clínicas y humorales y comorbilidades asociadas que la diferencian de la AR del joven y que son determinantes para su diagnóstico y su tratamiento oportuno y que definen su pronóstico y su mortalidad. La remisión o la obtención del menor índice de actividad de la enfermedad posible son también los objetivos terapéuticos a alcanzar en las formas tardías. Es de suma importancia el adecuado control del tratamiento para el manejo de potenciales efectos adversos y posibles complicaciones y para garantizar una adecuada adherencia terapéutica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gravalles EM, Firestein GS. Rheumatoid arthritis-common origins, divergent mechanisms. *N Engl J Med* [Internet]. 2023 [citado 15/03/2023];388(6):529-542. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36780677/>. <https://doi.org/10.1056/NEJMra2103726>
2. Cutolo M, Straub RH. Sex steroids and autoimmune rheumatic diseases: state of the art. *Nat Rev Rheumatol* [Internet]. 2020 [citado 30/01/2023];16(11):628-644. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33009519/>. <https://doi.org/10.1038/s41584-020-0503-4>

3. Möller B, Kollert F, Sculean A, Villiger PM. Infectious triggers in periodontitis and the gut in Rheumatoid arthritis: A complex story about association and causality. *Front Immunol* [Internet]. 2020 [citado 30/01/2023];11:1108. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7283532/>.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01108>
4. Combe B, Landewe R, Daien CI, Hua C, Aletaha D, Álvaro-Gracia JM, et al. 2016 update of the EULAR recommendations for the management of early arthritis. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2017 [citado 30/01/2023];76(6):948-959. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27979873/>.
<https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210602>
5. Barragán Garfias JA. Artritis reumatoide en el paciente mayor. *Acta Méd Grupo Ángeles* [Internet]. 2021 [citado 03/02/2023];9(1):20-25. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/actmed/am-2011/am111d.pdf>
6. Parodi García JF. El pie del adulto mayor. *Acta Méd Peruana* [Internet]. 2005 [citado 03/02/2023];22(3):123-128. Disponible en: https://repositorio.usmp.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12727/1524/parodi_gjf_2.pdf
7. Olivares Martínez E, Hernández Ramírez DF, Núñez Álvarez CA, Cabiedes J. Proteínas citrulinadas en artritis reumatoide. *Reumatol Clin* [Internet]. 2011 [citado 03/02/2023];7(1):68-71. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1699258X09002447>
8. Quiceno JM, Vinaccia Alpi S. Resiliencia y características sociodemográficas en enfermos crónicos. *Psicol Caribe* [Internet]. 2012 [citado 03/02/2023];29(1):87-104. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/213/21323171006.pdf>
9. Villa Blanco JI. Enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas en el anciano: peculiaridades clínicas y del tratamiento. En: *Sociedad Española de Reumatología. Manual SER de diagnóstico y tratamiento de las enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas* [Internet]. Madrid: Elsevier España; 2014 [citado 03/02/2023]. Disponible en: https://www.ser.es/wp-content/uploads/2015/09/Manual_ERAS.pdf
10. Ocampo Chaparro JM, Hernández H, Reyes Ortiz CA. Artritis reumatoide de inicio tardío asociada a enfermedad pulmonar intersticial. *Rev Colomb Reumatol* [Internet]. 2018 [citado 05/02/2023];25(4):287-291. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-colombiana-reumatologia-374-articulo-artritis-reumatoide-inicio-tardio-asociada-S0121812317301251>.
<https://doi.org/10.1016/j.rcreu.2017.10.003>
11. Arbey Gutiérrez W, Samudio Brigard ML, Fernández-Ávila DG, Díaz MC, Gutiérrez Dávila JM. Artritis reumatoide en el anciano. Revisión narrativa. *Rev Colomb Reumatol* [Internet]. 2013 [citado 05/02/2023];20(2):91-101. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-81232013000200003&lng=es&nrm=iso&tlng=es
12. O'Brien W, Fissel BM, Maeda Y, Yan J, Ge X, Gravelle EM, et al. RANK-independent osteoclast formation and bone erosion in inflammatory arthritis. *Arthritis Rheumatol* [Internet]. 2016 [citado 05/02/2023];68(12):2889-2900. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5125876/>.
<https://doi.org/10.1002/art.39837>
13. Martínez Morillo M. Artritis de inicio tardío. Expresión clínica y alteraciones metabólicas relacionadas [tesis doctoral]. Barcelona: Universidad Autónoma de Barcelona; 2019 [citado 10/02/2023]. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=271464>
14. Revenga Martínez M, Morán-Álvarez P, Arroyo-Palomo J, Valero Expósito M, Vázquez Díaz M. Artritis reumatoide. *Medicine* [Internet]. 2021 [citado 10/02/2023];13(30):1669-1680. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=7861197>

15. Díaz Pérez L, Martínez González E, Nerey González W, Morales Nerey MG. Caracterización clínica y epidemiológica de pacientes con artritis reumatoide y manifestaciones cardiorrespiratorias. Acta Méd Centro [Internet]. 2022 [citado 15/03/2023];16(4):644-654. Disponible en: https://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2709-79272022000400644
16. Kobak S, Bes C. An autumn tale: geriatric rheumatoid arthritis. Ther Adv Musculoskeletet Dis [Internet]. 2018 [citado 15/03/2023];10(1):3-11. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5724645/>. <https://doi.org/10.1177/1759720x17740075>
17. Krams T, Ruysen-Witrand A, Nigon D, Degboe Y, Tobon G, Fautrel B, et al. Effect of age at rheumatoid arthritis onset on clinical, radiographic and functional outcomes: The ESPOIR cohort. Joint Bone Spine [Internet]. 2016 [citado 22/03/2023];83(5):511-515. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26992954/>. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2015.09.010>
18. Camacho Castillo KP, Martínez Verdezoto TP, Ortiz Granja LB, Urbina Aucancela KD. Artritis reumatoide en el adulto mayor. Rev Cuba Reumatol [Internet]. 2019 [citado 22/03/2023];21(3):e122. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1817-59962019000300007
19. Dong H, Julien PJ, Demoruelle MK, Deane KD, Weisman MH. Interstitial lung abnormalities in patients with early rheumatoid arthritis: a pilot study evaluating prevalence and progression. Eur J Rheumatol [Internet]. 2018 [citado 22/03/2023];6(4):193-198. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6812905/>. <https://doi.org/10.5152/eurjrheum.2019.19044>
20. Wabe N, Wiese MD. Treating rheumatoid arthritis to target: physician and patient adherence issues in contemporary rheumatoid arthritis therapy. J Eval Clin Pract [Internet]. 2017 [citado 20/03/2023];23(3):486-493. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27650675/>. <https://doi.org/10.1111/jep.12620>
21. Anghel LA, Farcaș AM, Oprean RN. Medication adherence and persistence in patients with autoimmune rheumatic disease: a narrative review. Patient Prefer Adherence [Internet]. 2018 [citado 20/03/2023];12:1151-1166. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6037147/>. <https://doi.org/10.2147/ppa.s165101>
22. González Reyes Y. Impacto del tratamiento con metotrexate en la funcionalidad de pacientes con Artritis Reumatoide. Salud, Ciencia y Tecnología - Serie de Conferencias [Internet]. 2022 [citado 20/03/2023];1:32. Disponible en: <https://conferencias.saludcyt.ar/index.php/sctconf/article/view/32>. <https://doi.org/10.56294/sctconf202232>
23. Nawrot J, Boonen A, Peeters R, Starmans M, van Onna M. Rheumatologists' views and experiences in managing rheumatoid arthritis in elderly patients: a qualitative study. J Rheumatol [Internet]. 2018 [citado 20/03/2023];45(5):590-594. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29449497/>. <https://doi.org/10.3899/jrheum.170773>
24. Nogueiras Álvarez R, Nan Nan DN, Olmos Martínez JM, Fernández-Ayala Novo M. Toxicidad grave por metotrexato en el anciano: nuestra experiencia en los últimos 7 años. Rev Esp Geriatr Gerontol [Internet]. 2019 [citado 20/03/2023];54(5):296-299. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0211139X19300381>. <https://doi.org/10.1016/j.regg.2019.02.002>

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

EMG: conceptualización, análisis formal, investigación, metodología, supervisión, redacción del borrador original, redacción (revisión y edición).

LPR, RLRÁ: análisis formal, investigación, redacción (revisión y edición).