



TEMA DE ACTUALIZACIÓN

Manejo perioperatorio de los fármacos modificadores de la enfermedad en Reumatología: recomendaciones basadas en un metaanálisis

L. del Olmo^{a,*}, B. Hernández^b, M. Galindo-Izquierdo^c, D. Tébar^d,
A. Balsa^a y L. Carmona^e

^a Servicio de Reumatología, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

^b Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España

^c Servicio de Reumatología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

^d Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España

^e Universidad Camilo José Cela, Madrid, España

Recibido el 27 de marzo de 2012; aceptado el 2 de mayo de 2012

Disponible en Internet el 28 de junio de 2012

PALABRAS CLAVE

Fármacos modificadores de la enfermedad; Artritis reumatoide; Manejo perioperatorio; Enfermedades reumáticas; Fármacos anti-TNF; Metotrexato

KEYWORDS

Disease-modifying drugs; Rheumatoid arthritis; Perioperative management;

Resumen Con el objetivo de proponer recomendaciones para el manejo perioperatorio de los fármacos modificadores de la enfermedad (FAME) en pacientes con enfermedades reumáticas que van a ser sometidos a cirugía, se ha realizado una revisión sistemática de la literatura. Se realizó una búsqueda de todos los estudios publicados y de los resúmenes de congresos, recopilando 5.285 documentos, de los que finalmente se incluyeron 27 estudios que proporcionan información de 5.268 pacientes y 7.933 cirugías. La mayoría eran mujeres (edad media: 55 años), estaban diagnosticados de artritis reumatoide y el fármaco más estudiado fue el metotrexate (MTX). Las recomendaciones finales son las siguientes: mantener el tratamiento con MTX o leflunomida en el período perioperatorio en ausencia de otros factores de riesgo de complicaciones posquirúrgicas (Nivel de evidencia 1c; Grado de recomendación D) y con respecto a los FAME biológicos, suspenderlos momentáneamente o programar la cirugía lo más alejada posible a la última dosis, espaciando al menos 2 dosis si existieran otros factores de riesgo (Nivel de evidencia 2c; Grado de recomendación D).

© 2012 SECOT. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Peri-operative management of disease modifying anti-rheumatic drugs: Recommendations based on a meta-analysis

Abstract The objective of this paper is make recommendations for the perioperative management of antirheumatic treatment based on the best available evidence. A systematic review was performed including studies in which patients with rheumatic diseases treated with biological and non-biological disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) had undergone surgery.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: leticiadelolmo@hotmail.es (L. del Olmo).

Rheumatic diseases;
Anti-TNF therapy;
Methotrexate

A total of 5,285 studies were recorded, of which 27 were finally included. These contained information on 5,268 patients and 7,933 surgeries. The majority were women (mean age 55 years) were diagnosed with rheumatoid arthritis, and the most studied drug was methotrexate (MTX). The final recommendations include: maintaining treatment with MTX or leflunomide in the perioperative period in the absence of other risk factors for postoperative complications (Level of Evidence 1c, Grade D recommendation). Biological DMARDs should be temporarily suspended, or the surgery scheduled as far as possible from the last dose, and, if there were other risk factors a space at least two doses (Level of Evidence 2c; Grade D recommendation).

© 2012 SECOT. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Un número elevado de pacientes con enfermedades reumáticas inflamatorias se somete a operaciones quirúrgicas a lo largo de su enfermedad y, muy especialmente, a cirugías ortopédicas. Solo en la artritis reumatoide (AR), se estima que el 26% de los pacientes serán sometidos a algún procedimiento ortopédico en España¹. Las complicaciones de una cirugía pueden ser varias, siendo la tasa de complicaciones mayores de la cirugía ortopédica en AR de 3,4 por 100 pacientes/año². En especial, se teme el desarrollo de infecciones postoperatorias cuya incidencia está en torno al 2% de las intervenciones^{3,4}, o mayor², según las series.

La suspensión de todos los fármacos modificadores de la enfermedad (FAME), biológicos y sintéticos, antes de llevar a cabo una operación quirúrgica en pacientes con enfermedad inflamatoria reumática es una práctica habitual. El motivo de este procedimiento subyace en el carácter inmunodepresor de estos fármacos, lo que teóricamente aumentaría la probabilidad de infección postoperatoria y, en la creencia no contrastada de que pueden afectar a la curación de la herida quirúrgica. Por otro lado, la suspensión de la medicación de fondo en una enfermedad inflamatoria puede llevar a la reactivación de la misma, situación asociada en sí a complicaciones de todo tipo, incluido un aumento del riesgo de infecciones, por lo que otros reumatólogos son reacios a dicha suspensión. Los datos que apoyan una y otra práctica son muy escasos y dejan aún muchos interrogantes clínicos abiertos, como si es necesaria realmente la suspensión, cuánto tiempo antes y cuánto tiempo después se debería reiniciar el tratamiento con FAME, etc.

El objetivo de este documento fue desarrollar unas recomendaciones para el manejo perioperatorio de los FAME, tanto biológicos como sintéticos utilizados en el tratamiento de las enfermedades reumáticas, que estuvieran basadas en la mejor evidencia disponible.

Material y métodos

Se realizó una revisión sistemática de la literatura, siguiendo la metodología Cochrane⁵ de todos los estudios en los que pacientes diagnosticados de cualquier enfermedad reumática en tratamiento con FAME, biológicos y sintéticos, fueran a ser sometidos a una intervención quirúrgica.

Estrategia de la búsqueda

La búsqueda bibliográfica se realizó por 2 revisores (BH y LC) en las siguientes bases de datos electrónicas: Medline (desde 1950 hasta el 14 de junio de 2010), la Cochrane

Library (desde 1972 hasta el 14 de junio de 2010) y EMBASE (desde enero de 1961 hasta el 14 de junio de 2010). La búsqueda inicial se amplió con una búsqueda manual de los resúmenes de los 5 últimos Congresos de la Liga Europea contra las Enfermedades Reumáticas (EULAR) (2007-2011) y del Colegio Americano de Reumatología (ACR) (2006-2010). Adicionalmente se realizó una búsqueda activa de todas las citas bibliográficas de los estudios incluidos. Los resultados de la búsqueda fueron procesados con un gestor de referencias bibliográficas para eliminar los duplicados y seleccionar aquellos que cumplieran los criterios de selección, tanto por título como por resumen. Los artículos con título relacionado con el tema y sin resumen se incluyeron para lectura detallada. De todos los artículos seleccionados se obtuvo la referencia completa y se recabó la información detallada.

Criterios de selección, recogida y análisis de los datos

Se seleccionaron estudios que incluyeran pacientes con enfermedades reumáticas inflamatorias en tratamiento con FAME clásicos o biológicos y cuyos objetivos fueran: 1) La comparación de estrategias perioperatorias de tratamiento con FAME (suspender frente a continuar); 2) La medida del riesgo del uso de FAME en relación con las complicaciones quirúrgicas, y/o 3) La frecuencia de las complicaciones. Se excluyeron los estudios sobre los casos clínicos aislados. Dos revisores independientes (AB y LO) llevaron a cabo la selección de artículos, por título y resumen y, un tercero (LC) comparó los artículos seleccionados. Cuatro revisores (AB, LO, MG y BH) realizaron un análisis detallado de los artículos seleccionados recogiendo los datos (tabla 1) de forma independiente en formato en papel y un quinto (DT) los incluyó en un archivo de datos Excel[®]. La calidad de los estudios se evaluó mediante la escala de riesgo de sesgos de Newcastle-Ottawa⁶ para estudios observacionales y la de Jadad⁷ para los ensayos clínicos. Se planeó realizar metaanálisis (LC) en caso de que existiera homogeneidad en al menos 3 estudios (en tipo de estudio, población y medida de desenlace) y, en estudios observacionales, dado que los pocos ensayos clínicos existentes eran de baja calidad. El nivel de evidencia final para apoyar las recomendaciones se estableció en base a los niveles de evidencia del Centro Oxford de Medicina Basada en la Evidencia⁸.

Resultados

Se recuperaron un total de 5.285 documentos, de los cuales, tras eliminar duplicados y realizar el primer cribado por título y resumen, se seleccionaron 82, que fueron evaluados

Tabla 1 Datos recogidos de los artículos

Apartado	Datos	Detalle
Datos de la publicación	Autor Revista y año de publicación	
Características del estudio	Tipo estudio Intervención Observacional	Controlado/abierto/aleatorizado Cohorte (longitudinal observacional prospectivo), retrospectivo, caso control, serie de casos, otros
Características de los pacientes	N total, edad media, distribución por sexos Enfermedad de base Diagnóstico (indicar n total de) Actividad Factores de confusión Comorbilidad (indicar n) Uso de corticoides	Artritis reumatoide, espondiloartritis, artritis psoriásica, conectivopatía, etc. ¿Existe una medida de la actividad basal antes de la cirugía? (sí/no), medida de la actividad (DAS28, DAS, BASDAI, etc.), media de actividad basal Diabetes mellitus, neoplasias concomitantes, infecciones previas, insuficiencia renal, vasculopatía periférica, cardiopatía
FAME perioperatorio	Indicar la n de pacientes en tratamiento	Indicar n de pacientes con corticoides, tiempo medio de utilización de corticoides, dosis media acumulada, dosis media en cirugía Metotrexato, leflunomida, sulfasalazina, antipalúdicos, terapia combinada con FAME, anti-TNF y especificar, rituximab, abatacept, tocilizumab, FAME + biológico
Cirugía	Indicar en cuántos se suspende el FAME o biológico Tiempo medio de suspensión antes de la cirugía Tiempo medio de reinicio tras la cirugía Tipo	Ortopédica (artroscopia de cualquier articulación, rodilla, cadera, otras COT), cirugía dental, cirugía digestiva, otras cirugías Cirugía programada o urgente
Desenlace	Carácter Infección posquirúrgica Infección local Infección sistémica Alteración de la cicatrización Otras complicaciones Éxito Reactivación de la enfermedad	

en detalle. De estos, se excluyeron 56 por las causas referidas en el [anexo 1](#). Finalmente, se incluyeron 27 estudios ([anexo 2](#)), publicados entre 1991 y 2011, 5 comunicaciones a congresos y disponibles solo en formato abstract^{11,23,79,82,84}. Cinco ensayos clínicos^{67,70,75,84,87}, pero de calidad dudosa (todos con una puntuación de Jadad⁷ de 2 o inferior). El resto se trató de estudios longitudinales de carácter retrospectivo, series de casos y 2 casos controles (aunque dos estudios se autodenominan casos-control, en realidad son estudios retrospectivos comparativos entre diversos tipos de pacientes no divididos por el desenlace sino por el fármaco^{39,77}). Los autores tenían como país de origen Estados Unidos (n = 10), Japón (n = 7), Reino Unido (n = 4) y Francia (n = 3).

En total, estos documentos proporcionan información de 5.226 pacientes en los que se efectuaron 6.327 cirugías, 4.128 (79%) a mujeres, con una edad media de 56,8 (mínimo: 17; máximo; 94) años. Todos los pacientes estaban diagnosticados de AR de acuerdo con los criterios ACR⁸⁹, excepto en 3 estudios: 20% de espondiloartritis en el de Ruysen-Witrand⁵⁷ y pequeños porcentajes de artritis psoriásica (4%) o artritis idiopática juvenil (AIJ) (2%) en otros^{73,85}. La duración del seguimiento postoperatorio se obtuvo en 19 trabajos y fue de 6 meses (0,5-24). El tipo de cirugía fue difícil de precisar, ya que esta información estaba incompleta, con los datos analizados destacaron 957 (15%) artroplastias de rodilla, 774 (12%) artroplastias de cadera, 412 (6%) cirugías de tobillo y pie, 135 (2%) cirugías de mano y muñeca,

Tabla 2 Calidad (ausencia de sesgos) de los estudios incluidos, por orden decreciente

Estudio	Selección	Comparabilidad	Desenlace	Comentarios
Grennan, 2001 ⁷⁵	b	a	b	Jadad = 2
Alarcón, 1996 ⁶⁷	b	a	a	Jadad = 2
Tanaka, 2003 ⁸⁷	b	a	a	Jadad = 2
Sany, 1993 ⁸⁴	b	a	—	Jadad = 1
Carpenter, 1996 ⁷⁰	b	—	—	Jadad 0 ^e
den Broeder, 2007 ⁷¹	c	a	c	Observacional retrospectivo
Giles, 2006 ⁷⁴	c	a	b,e	Caso control infecciones
Bongartz, 2008 ²⁸	b	a	b	Observacional retrospectivo
Dixon, 2007 ²³	b	a	a	Observacional prospectivo
Escalante, 1995 ⁷²	b	a	a	Observacional ambispectivo
Kawakami, 2010 ³⁹	b	a	—	Observacional retrospectivo
Perhala, 1991 ⁸²	b	—	a	Observacional retrospectivo
Hirano, 2010 ²⁸	b	—	a	Observacional retrospectivo
Ruyssen-Witrand, 2007 ⁵⁷	b	—	—	Observacional retrospectivo
Fuerst, 2006 ⁷³	b	—	—	Observacional prospectivo
Bridges, 1991 ⁶⁹	b	—	—	Observacional retrospectivo
Jain, 2002 ⁷⁹	b	—	—	Observacional retrospectivo
Hirao, 2009 ⁷⁷	a	a	—	Serie de casos
Murata, 2006 ⁸¹	a	—	—	Observacional retrospectivo
Kanazawa, 2011 ⁸⁰	a	—	—	Observacional retrospectivo ^d
Bibbo, 2003 ⁶⁸	—	—	— ^e	Caso control infecciones
Hiroshima, 2011 ⁷⁸	—	—	—	Serie de casos
Wendling, 2005 ⁸⁸	—	—	—	Serie de casos
Talwakar, 2005 ⁸⁶	—	—	—	Serie de casos
Arkfeld, 2007 ¹¹	—	—	—	Serie de casos ^d
Saech, 2009 ⁸³	—	—	—	Serie de casos ^d
Shergy, 2005 ⁸⁵	—	—	—	Serie de casos ^d

^{a,b,c} Según la escala de sesgos de New Castle-Ottawa para cohortes (adaptada en EC) o casos-control.

^b Solo disponible en formato abstract.

^c Es un caso-control, esta evaluación se refiere a la exposición, no al desenlace, que sería el criterio de selección de los casos.

124 (2%) cirugías de codo, 114 (2%) cirugías de hombro, 64 (1%) artroscopias y 1.935 (30%) cirugías ortopédicas de otro tipo, en 1.587 (25%) casos no se especificó el tipo de cirugía de trauma. Además, se incluyeron 614 (9%) procedimientos quirúrgicos que no fueron de traumatología, predominantemente cirugía de digestivo y la cirugía fue de urgencia en solo 10 casos.

Los datos sobre comorbilidad y posibles factores de riesgo de infección posquirúrgica son escasos. Se reportaron comorbilidades en el 7% de los casos: cardiopatía isquémica en 210 (4%) pacientes, DM en 120 (2%) pacientes, y menos de 1% para el conjunto de hipertensión arterial (n=21), insuficiencia renal (n=12), bronquiectasias (n=9) y neoplasias (n=4). No se encontró informe de infección previa en ningún caso. En general, la descripción de los pacientes y la comparabilidad de los grupos de estudio es muy poco satisfactoria, salvo señaladas excepciones (tabla 2). Dixon²³ no informa datos de la comorbilidad y factores predisponentes para el desarrollo de infecciones, pero ajusta por ellos en los modelos de remisión multivariante. En el estudio de Giles⁷⁴ analizan comorbilidades, pero no aparecen datos numéricos, solo refieren en resultados que no influyen significativamente y, en el Fuerst⁷³ refieren recogerla, pero ni proporcionan datos, ni ajustan por ella en los modelos de remisión de los distintos fármacos. El

estudio de Alarcón⁶⁷ no especifica las características de la población estudiada, a pesar de que es un ensayo clínico, simplemente refieren que los grupos de comparación son homogéneos.

Actividad y tratamiento previo de la enfermedad reumática: estos datos no se informan de modo sistemático. Se encontró informe sobre alguna medida de actividad en 21 de los artículos, sin embargo, en solo un caso esta medida fue un Índice de actividad (DAS28), en el resto se emplearon reactantes de fase aguda o medidas semicualitativas no validadas, como la opinión del médico, o un 20% de empeoramiento en el recuento de articulaciones inflamadas. En relación con los tratamientos concomitantes, 1.287 de 2.230 pacientes, es decir un 58% informaron de consumo de corticoides a dosis media de 7,5 mg (5-10), y en algunos estudios los corticoides fueron el único tratamiento de la AR previo a la cirugía. Los FAME sintéticos que empleaban los pacientes antes de la cirugía fueron metotrexate (MTX) (11%) y leflunomida (LFN) (2%). El fármaco más estudiado es el MTX con 9 estudios, incluso ensayos clínicos. La leflunomida se analiza en 2 estudios, uno de ellos un ensayo clínico⁸⁷. En 1.399 (22%) casos se anotó el consumo de FAME sintéticos sin precisar el tipo y no fue posible obtener información clara de las combinaciones. Los FAME biológicos se utilizaron en 2.033 (32%) de los pacientes, de ellos, los

Tabla 3 Riesgo comparado de complicaciones entre suspender o no el tratamiento en el periodo perioperatorio

Estudio	Fármaco	Riesgo de complicaciones si no se suspende ^a		
		Infecciones	Otras	Rebote
Alarcón, 1996 ⁶⁷	MTX	0,22 (0,01-5,41)	Alt. cicatrización: 0,5 (0,01-15,7)	1,0 (0,02-54,5)
Bridges, 1991 ⁶⁹	MTX	12,6 (0,6-265,9)	Alt. cicatrización: 12,6 (0,6-265,9)	—
Carpenter, 1996 ⁷⁰	MTX	16,3 (0,8-334,7)	—	1,6 (0,03-83,9)
Grennan, 2001 ⁷⁴	MTX	0,8 (0,2-41,7)	Cualquiera: 0,09 (0,02-0,40)	0,06 (0,0-1,15)
Murata, 2006 ⁸¹	MTX	1,4 (0,2-12,6)	Alt. cicatrización: 0,13 (0,01-1,5)	0,24 (0,05-1,3)
Sany, 1993 ⁸⁴	MTX	—	Alt. cicatrización: 0,6 (0,2-2,4)	—
Tanaka, 2003 ⁸⁷	LFN	0,9 (0,3-3,5)	—	—
Dixon, 2007 ²²	Anti-TNF	0,6 (0,3-1,04)	—	—
Den Broeder, 2007 ⁷¹	Anti-TNF	1,5 (0,4-5,2)	Alt. cicatrización: 11,2 (1,4-90)	—
Ruyssen-Witrand, 2007 ⁵⁷	Anti-TNF	—	Cualquier complicación: 2,0 (0,5-8,6)	—
Talwakar, 2005 ⁸⁷	Anti-TNF	3,3 (0,05-197)	Cualquier complicación: 11,0 (0,7-187)	1,6 (0,04-57,6)
Wendling, 2005 ⁸⁸	Anti-TNF	0,6 (0,01-29,2)	—	0,03 (0,0-0,6)
Bongartz, 2008 ²⁸	Cualquiera	0,7 ^b (0,1-5,0)	—	—

^a Odds ratio e IC del 95% calculados a partir de valores crudos del estudio si el propio estudio no los facilitaba.

^b Hazard ratio.

anti-TNF fueron los más usados y solo se informan casos aislados de tratamiento con tocilizumab y rituximab, se incluyeron 8 estudios observacionales y ningún ensayo clínico con FAME biológicos. Los fármacos para los que hemos encontrado evidencia se recogen en el [anexo 2](#)). En varios trabajos no se estudia un FAME específico, sino que se estudian todos como factores de riesgo.

Riesgo de complicaciones entre estrategias: suspensión frente a continuación

La [tabla 3](#) muestra los datos sobre el riesgo de complicaciones en los estudios que comparan directamente estrategias. Realizamos un metaanálisis de las infecciones quirúrgicas y las alteraciones de la cicatrización: el OR agrupado de presentar complicaciones infecciosas con cualquier FAME si no se suspende en el periodo perioperatorio es de 0,8 (IC del 95%: 0,6-1,4), no existiendo variaciones aparentes entre el tipo de FAME ([fig. 1](#)). El metaanálisis de las alteraciones de la cicatrización no muestra un estimador agrupado definido hacia ninguna estrategia, OR: 1,4; IC del 95%: 0,2-7,7 ([fig. 2](#)).

Suspensión del metotrexato

En el ensayo clínico aleatorizado (ECA) de Grennan⁷⁵ se evidencia que la incidencia de las complicaciones fue menor en el grupo que continuó con el MTX (2%), que en el grupo que lo suspendió (15%). El OR de complicaciones para la continuación es de 0,09 (IC del 95%: 0,02-0,40). Seis semanas tras la cirugía, ninguno de los pacientes que habían continuado con MTX presentó reactivación de la enfermedad, frente a 6 (8%) de los que lo habían suspendido. No hubo variaciones en actividad a largo plazo.

Alarcón⁶⁷ no consiguió realizar un ECA de estrategias al no alcanzar el tamaño muestral, dado que los médicos abandonaron el estudio por considerar poco ético continuar o suspender el tratamiento. Los pacientes (26) fueron aleatorizados a recibir MTX o placebo antes y después de la

cirugía (13 en cada grupo) con un período de observación de 12 semanas tras la cirugía. Hubo 5 (38%) complicaciones con MTX y 2 (15%) con placebo. En cada grupo se realizaron 9 (70%) cirugías de rodilla, que fueron las únicas que presentaron complicaciones. No hubo rebotes de la enfermedad en ninguno de los grupos y la función física a las 12 semanas era comparable. No obstante, el tamaño muestral impide llegar a ninguna conclusión fiable, como demuestran los amplios intervalos de confianza calculados en la [tabla 3](#). Un estudio observacional del mismo grupo⁶⁹ analizó datos de 38 pacientes en tratamiento con MTX sometidos a cirugía programada. Hubo 8 complicaciones en 19 pacientes que continuaron con MTX hasta al menos 2 semanas antes de la cirugía, frente a ninguna complicación en los 34 que suspendieron el MTX 4 semanas antes o más. Eran grupos con otros factores de riesgo parecidos. El porcentaje de prótesis de rodilla era mayor entre los pacientes que continuaron, entre los que también había un mayor porcentaje de diabéticos. La evaluación no se hizo de forma independiente y los intervalos de confianza son excesivamente amplios.

Carpenter⁷⁰ llevó a cabo un ensayo clínico abierto, en el que el cirujano asignaba, según sus preferencias suspender el MTX 2 semanas antes de la cirugía o no suspenderlo, sin evaluación ciega y por tanto, con múltiples sesgos. También con un pequeño tamaño muestral e intervalos de confianza imprecisos, si bien, como en los previos se detecta una mayor tendencia a infecciones en el grupo que continúa el MTX.

Sany⁸⁴ realizó un estudio similar, aunque con asignación aleatoria. De los 32 pacientes que no suspendieron el MTX, el 13% presentaron algún tipo de complicación, frente al 19% en los 32 que lo suspendieron al menos una semana antes. Ningún grupo registró infecciones.

Murata⁸¹ realizó un estudio retrospectivo de las complicaciones de procedimientos quirúrgicos en AR en los que se había mantenido el MTX frente a procedimientos en los que se había suspendido al menos 2 semanas antes de la cirugía. Los grupos eran bastante comparables, salvo que todos los pacientes de cada grupo provenían de una fuente distinta.

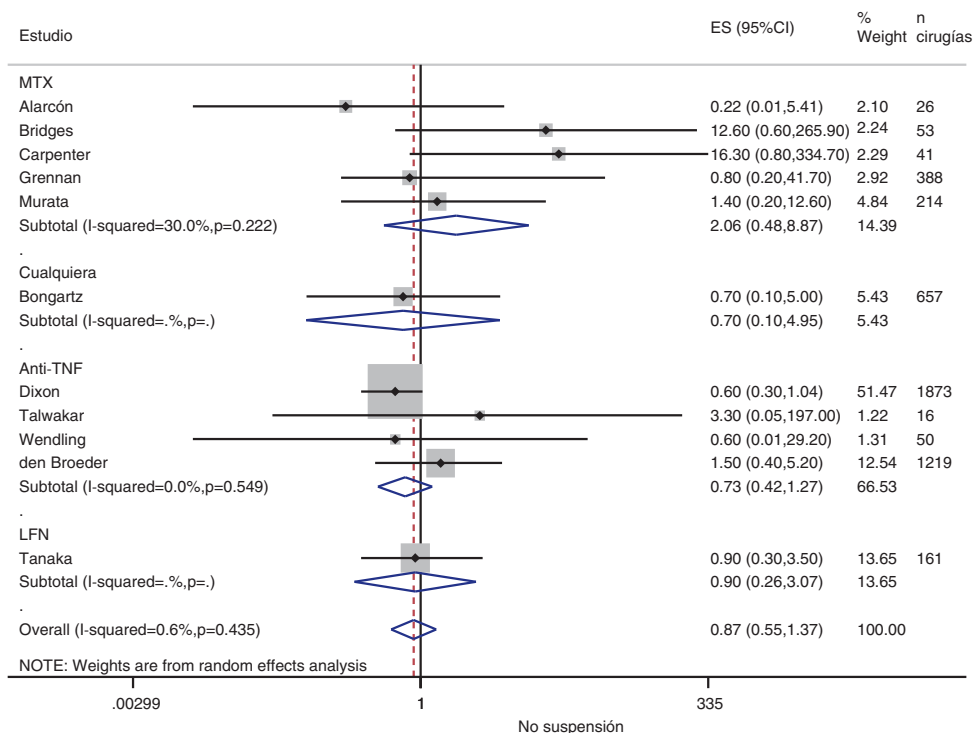


Figura 1 Resultado del metaanálisis del riesgo de complicaciones infecciosas en caso de no suspensión del tratamiento perioperatorio.

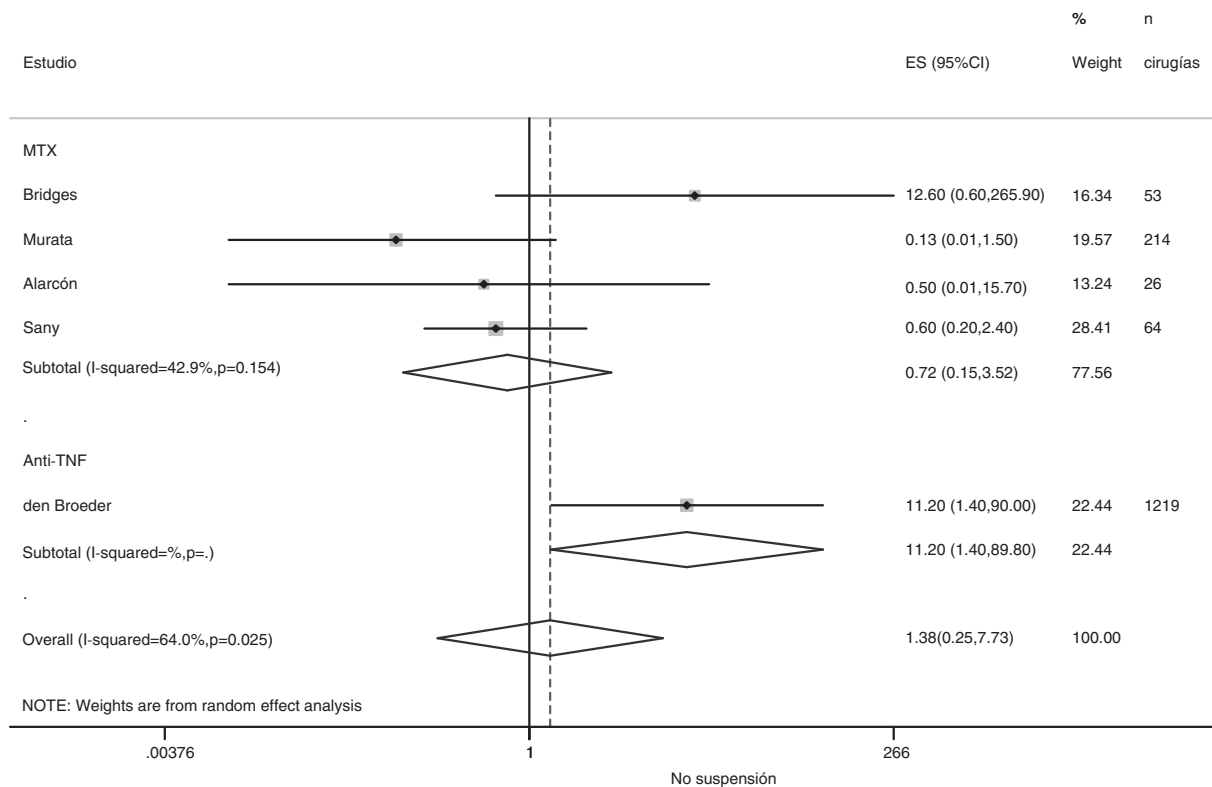


Figura 2 Resultado del metaanálisis del riesgo de complicaciones de la cicatrización en caso de no suspensión del tratamiento perioperatorio.

Hubo 4 complicaciones en el grupo que continuó el MTX y 3 en el que se suspendió. Hubo reactivaciones de la enfermedad en 3 casos en cada grupo (5% en los que continuaron y 14% en los que suspendieron).

En la revisión de Loza⁴³, metaanalizan los estudios de Sany y Grennan, no encuentran variaciones al suspender o no el MTX en la morbilidad relacionada con la cicatriz quirúrgica, con un RR: 0,69; IC del 95%: 0,23-2,02.

Suspensión de leflunomida

El ECA de Tanaka⁸⁷ analiza el efecto de la suspensión de leflunomida durante 4 semanas (2 antes y 2 después) en la tasa de infecciones posquirúrgicas. Los pacientes podían estar además tratados con otros FAME, pero todos se suspendían antes de la intervención en los 2 grupos. Los grupos son bastante comparables, ambos con más de un 80% de pacientes con corticoides, aunque a dosis bajas. La tasa de infecciones es prácticamente la misma en ambos grupos. No aporta datos sobre rebrote de la actividad de la AR.

Suspensión de anti-TNF

En el registro británico de biológicos, Dixon²³ examinó el riesgo de infección posquirúrgica grave (30 días) asociado con retirar o no previamente el anti-TNF (28 días de seguridad). Ajustando por edad, sexo, actividad, diabetes y esteroides, el OR de infección posquirúrgica grave si se retiran los anti-TNF es de 0,56 (IC del 95%: 0,30-1,04), que corresponde a unas tasas de infección del 7,3% sin retirada y 4,8% retirados (n = 1.694). Van den Broeder⁷¹, en un estudio retrospectivo, examinó el riesgo combinado de infección precoz (inferior a 30 días) y tardía en pacientes en tratamiento con anti-TNF que suspendieron o no el tratamiento, dependiendo de si el tiempo hasta la fecha de la cirugía había sido al menos de 4 vidas medias. Las tasas de infección quirúrgica fueron: 4% en no expuestos, 5,8% en expuestos que suspendieron y 8,7% en expuestos que no suspendieron. El uso perioperatorio de anti-TNF no se asoció significativamente a un aumento de las infecciones (OR: 1,5; IC del 95%: 0,4-5,2), pero sí con alteración de la cicatrización (OR: 11,2; IC del 95%: 1,4-90).

En el estudio de Ruysen-Wytrand⁵⁷, la tasa de complicaciones entre los pacientes que suspendieron el anti-TNF un tiempo superior a 5 vidas medias antes de la cirugía (36 cirugías) fue de 19,4% frente al 18,4% entre los que se suspendió menos de ese tiempo o no se suspendió (p = 0,48). Si se había suspendido un tiempo superior al de dos vidas medias, la tasa de complicaciones era de 17,6% frente al 30% si este tiempo era inferior o no se había suspendido (p = 0,24).

En la serie de 16 cirugías expuestas a anti-TNF de Talwakar⁸⁶ no encontraron ninguna infección ni en el grupo que suspendió ni en el que mantuvo el anti-TNF. Un paciente rebrotó en el grupo de suspensión (etanercept). En la serie de Wendling⁸⁸ no ocurrieron complicaciones graves, ni infecciones en ninguno de los grupos. Hubo 6 casos (12%) de reactivación moderada con cada anti-TNF y cirugía ortopédica asociado de forma significativa a la interrupción.

Suspensión de cualquier fármaco modificador de la enfermedad

En el estudio de Bongartz¹⁵ la suspensión de cualquier FAME en el momento de la cirugía se asocia a un menor riesgo, aunque no estadísticamente significativo de infección protésica (OR: 0,65; IC del 95%: 0,09-4,95)²⁸.

Rebrote de actividad

Solo en 8 estudios existe alguna referencia a la actividad basal de la enfermedad antes de la cirugía, aunque solo 2 facilitan datos numéricos^{75,77}. En el postoperatorio se suele producir un aumento de los reactantes de fase, y por tanto bastantes de las medidas habituales de actividad de la enfermedad quedan artefactadas. Si asumimos una definición homogénea de reactivación de la enfermedad y realizamos un metaanálisis del riesgo de reactivación si se suspende el tratamiento en el perioperatorio, el OR agrupado es de 0,2 (IC del 95%: 0,05-0,7), a favor de no suspender. No obstante, este metaanálisis tiene una heterogeneidad muy alta ($I^2 = 29,8\%$), sobre todo en los resultados de los estudios de anti-TNF (fig. 3). En el estudio de Kawakami³⁹, en el que comparan biológicos frente a no biológicos, utilizan la presencia de artralgias como criterio de rebrote de la enfermedad. Encuentran 11 casos de rebrote que atribuyen a la suspensión del anti-TNF. No dan porcentajes de suspensión en ningún grupo, con lo que no sabemos qué asociación existe con la suspensión misma.

En los estudios de Alarcón⁶⁷ y Carpenter⁷⁰ no identifican rebrote de actividad en ningún grupo (ni en los que suspendieron MTX ni en los que continuaron), pero no explican cómo definieron rebrote, ni cuál era la actividad basal de la enfermedad. En el de Sany⁸⁴ todos los pacientes que interrumpieron el MTX más de 4 semanas rebrotaron, pero no dice cuántos lo interrumpieron ese tiempo ni cómo definen rebrote.

Kanazawa⁸⁰ muestra en 68 cirugías, que aparecieron rebotes de actividad (sin definición) en 3 pacientes que suspenden etanercept más de 12 días y, en todos en los que lo suspendieron más de 21 días. El estudio concluye, que el uso preoperatorio de biológicos no constituye un factor independiente de riesgo de infecciones.

Otras medidas de desenlace

Dos estudios japoneses se centran en la aparición de fiebre o aumento de proteína C-reactiva (PCR) en pacientes con AR sometidos a cirugía. En el de Hirao⁷⁷ analizan la temperatura corporal y la PCR en 22 cirugías expuestas a tocilizumab y 22 cirugías expuestas a FAME no biológicos. En principio, no observan complicaciones en ningún grupo, pero sí que los pacientes con tocilizumab no elevan PCR ni hacen fiebre. Hiroshima⁷⁸ analiza 8 cirugías en 5 pacientes con tocilizumab frente a 16 con anti-TNF y 16 con FAME clásicos. A todos los pacientes con tocilizumab se les suspendía este 4 semanas antes y se reiniciaba 4 semanas después. La temperatura y los niveles de PCR aumentaron tanto en el grupo de anti-TNF como de FAME, pero no en

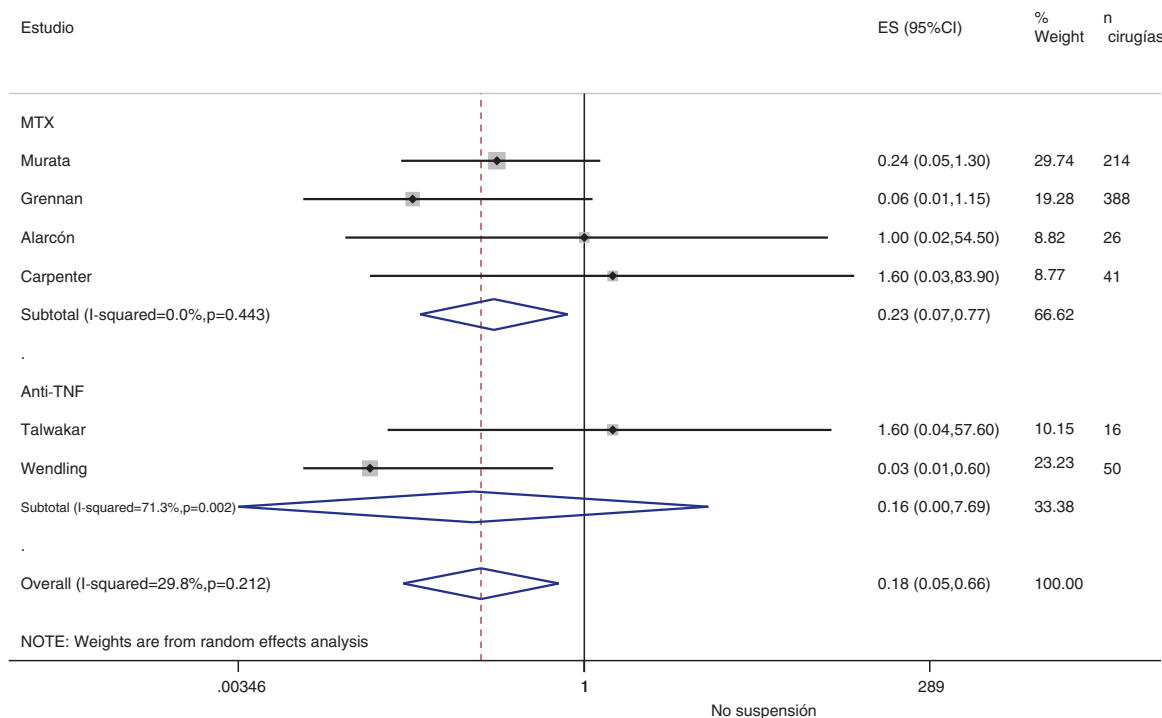


Figura 3 Resultado del metaanálisis del riesgo de reactivación de la enfermedad en caso de no suspensión del tratamiento perioperatorio.

el de tocilizumab. No comentan si tuvieran complicaciones.

Kawakami³⁹ encuentra mayor diferencia (significativa) entre la PCR pre y posquirúrgica de los expuestos a biológicos que en los no expuestos. Además, encuentran una asociación entre el uso de biológicos y trombosis venosa profunda (TVP) (OR: 3,0; IC del 95%: 1,1-7,8), mientras que el MTX no se asoció con TVP (OR: 1,2; IC del 95%: 0,4-3,4).

Hirano⁷⁶ examina el tiempo hasta la recuperación total de la herida quirúrgica y no encuentra variaciones entre los expuestos a anti-TNF y los no expuestos. Tampoco había diferencias en el período febril posquirúrgico y la anemia entre ambos grupos.

Comparación entre fármacos

Varios estudios no aportan datos comparados entre estrategias, pero sí del riesgo de complicaciones asociado a fármacos.

Con respecto al MTX, en el ensayo de Grennan⁷⁵ se incluyó un brazo de pacientes que no estaban con MTX. Al comparar este brazo frente a los que habían estado expuestos a MTX, se hubiera o no suspendido este en el período operatorio, el número de complicaciones en general no difiere entre grupos (OR: 0,75; IC del 95%: 0,37-1,53) ni tampoco se reactivan más (OR: 0,95; IC del 95%: 0,33-2,72). Igualmente, en el estudio de Murata⁸¹ se incluyó un brazo sin MTX. Al comparar las tasas de infecciones no se ven variaciones (OR: 1,05; IC del 95%: 0,26-4,33), ni tampoco en las reactivaciones (OR: 0,89; IC del 95%: 0,29-2,76). Perhala⁸² compara retrospectivamente la proporción de complicaciones

entre pacientes con AR expuestos y no expuestos a MTX, siendo esta del 9 y del 6% respectivamente (OR para infecciones: 1,5; IC del 95%: 0,4-5,9). Jain⁷⁹ compara varios desenlaces posquirúrgicos entre 4 grupos, dependiendo de los fármacos que estuvieran tomando en el momento de la cirugía, en ninguno se modificaba la pauta perioperatoria: 48 con MTX solo, 30 con prednisolona solo, 30 con ambos y 21 sin ninguno. Hubo un 5% de infecciones de la herida quirúrgica entre los que tomaban MTX y 4% entre los que no ($p > 0,05$, pero sin ajuste por otros factores de riesgo).

En el caso de la leflunomida, Fuerst⁷³ utiliza regresión logística para ver el efecto del tratamiento continuado durante el período perioperatorio de MTX, leflunomida, etanercept, infliximab o corticoides y, las infecciones posquirúrgicas. No encuentran asociación salvo con leflunomida (OR: 3,5; IC del 95%: 1,3-9,2), ni siquiera con corticoides. No está claro si ajustan por otros factores de riesgo de infección.

Con respecto a los FAME biológicos, Arkfeld^{10,11} compara el número de infecciones tras cirugía de codo en 11 pacientes expuestos a anti-TNF y 11 no expuestos. Cuatro (36%) de los codos expuestos se infectaron frente a uno (9%) de los no expuestos (OR calculado para anti-TNF: 5,7 (IC del 95%: 0,5-62,7)).

Giles⁷⁴ realiza un estudio caso-control para ver el efecto de haber estado tratado con anti-TNF y las infecciones posquirúrgicas. La terapia anti-TNF se asocia de forma significativa con el desarrollo de infecciones posquirúrgicas en el bivariado (OR: 4,4; IC del 95%: 1,1-18,4) y tras ajuste por edad, sexo, uso de corticoides, diabetes y factor reumatoide (OR: 5,3; IC del 95%: 1,1-24,9).

Dixon²³ examina el riesgo de infección postquirúrgica grave (30 días) asociado con la exposición durante el período quirúrgico a anti-TNF (se suspendan o no) frente a FAME no biológicos. Ajustando por edad, sexo, actividad, diabetes y esteroides, el OR de infección postquirúrgica grave con FAME frente a anti-TNF es de 0,75 (IC del 95%: 0,44-1,28). En el grupo con FAME la tasa de infección fue del 5,9% frente al 7,1% en el de anti-TNF.

Den Broeder⁷¹ compara frente a no expuestos con anti-TNF. El OR de infecciones quirúrgicas en expuestos frente a no expuestos es de 0,8 (IC del 95%: 0,3-2,0). Además, se identifica la sulfasalazina como un factor protector de infecciones, con un OR de 0,21.

Kawakami³⁹ compara la tasa de infecciones entre pacientes expuestos o no expuestos a anti-TNF pareados por edad, sexo y tipo de cirugía, siendo esta claramente mayor en los expuestos (OR ajustado: 21,8; IC del 95%: 1,2-386,1). En el estudio de Hirano⁷⁶, el total de complicaciones en el grupo con anti-TNF (5%) no fue distinto del de los no expuestos (7%), con OR: 0,7; IC del 95%: 0,1-4,0.

Ruysen-Witrand⁵⁷ proporcionan la tasa de complicaciones posquirúrgicas con anti-TNF, aproximadamente un 19% (24/127), incluidas infecciones (9%), trombosis (< 1%) y complicaciones de la cicatrización (5%). En el estudio de Shergy⁸⁵, la tasa de infecciones con infliximab es del 3% y de complicaciones en general del 9%.

En el estudio de Saech⁸³, 13 pacientes con rituximab sometidos a cirugía ortopédica experimentan una infección de tejidos blandos y otra de vías urinarias, ninguna grave, y 3 alteraciones en la cicatrización.

Para otros FAME, Bibbo⁶⁸ no encuentra asociación entre infección posquirúrgica en pacientes con AR sometidos a cirugía de pie o tobillo y el estar expuesto a algún FAME no biológico. Escalante⁷² estudia los factores de riesgo de complicaciones y no encuentran ninguna asociación con los FAME, únicamente con azatioprina (RR = 2,13; IC del 95%: 1,04-4,4). El riesgo de complicaciones era el mismo entre procedimientos quirúrgicos en pacientes expuestos y no expuestos a FAME; tampoco a prednisona (RR = 1,3; IC del 95%: 0,9-1,8).

Otros factores asociados con el riesgo postoperatorio de complicaciones

Además de los FAME, se estudiaron otros factores, tanto del paciente como de la cirugía, importantes a la hora de seleccionar pacientes con mayor riesgo. Entre los factores del paciente destacan el uso de esteroides^{4,23}, diabetes⁷⁹ e hipertensión⁸⁰. Bongartz²⁸ demuestra que la AR es un factor de riesgo de complicaciones quirúrgicas, sin embargo no identificó la edad como un factor de riesgo importante. Con respecto a la enfermedad, ningún estudio encontró asociación con la duración, la clase funcional ni los niveles de PCR antes de la operación^{28,81}.

En cuanto a los factores de la propia cirugía, Ruysen-Witrand⁵⁷ encuentra una tasa de complicaciones de los procedimientos ortopédicos del 12% con el 6% de infecciones, mientras que el 50% de los procedimientos abdominales tuvieron complicaciones, todas infecciosas. Además, las complicaciones de los procedimientos ortopédicos de urgencia fueron del 20%. Den Broeder⁷¹ encuentra mayor riesgo

de complicaciones en cirugías de codo, pie o mano, y Kanazawa⁸⁰ en rodilla. Bongartz²⁸ identifica la presencia de infecciones en operaciones previas como un claro factor de riesgo.

Discusión

Al iniciar esta revisión tomamos la decisión de incluir estudios de cualquier calidad, dado que una búsqueda previa nos puso sobre aviso de la ausencia de ensayos clínicos. Las conclusiones y recomendaciones deben ser prudentes y basarse, en la medida de lo posible, en los estudios de mejor calidad.

La realización de ensayos clínicos en el contexto perioperatorio es complicada, como puso de manifiesto Alarcón⁶⁷ a raíz de un ensayo clínico de estrategias perioperatorias que no llegó a lograr el tamaño muestral planeado. Los frenos principales al estudio de Alarcón fueron, entre otras como la corta financiación y la poca colaboración de los cirujanos para el reclutamiento, las ideas preconcebidas sobre cómo se debe manejar la inmunosupresión en este período, tanto de reumatólogos como de traumatólogos. Curiosamente, la proporción de médicos que consideraban poco ético suspender era similar a la de aquellos que consideraban poco ético no suspender, y en ambos casos se apartaron del estudio. Esta polarización en la opinión también la hizo patente Steuer⁶⁰ en una encuesta a reumatólogos en la que el 35% de los reumatólogos y el 46% de los traumatólogos consideraban que el MTX se asociaba claramente a complicaciones postoperatorias. Incluso en un mismo centro es difícil predecir en qué pacientes se va a suspender el tratamiento y en cuáles no, porque esta decisión no suele estar basada en la edad del paciente ni en la gravedad de la enfermedad de base ni en las comorbilidades²⁸, ni siquiera es homogénea dentro del mismo centro²⁷.

En relación con los matices que hay que considerar a la hora de dar por válidas las conclusiones de los estudios, hemos podido comprobar que la definición de suspensión de tratamiento varía de un estudio a otro, haciéndose muy sofisticada en algunos, con tablas de tiempo, etc. y, especialmente nos preocupa que la definición de vida media sea tan variable entre los estudios. Decir si un paciente ha suspendido la medicación antes de la operación es especialmente complicado en los estudios observacionales, dado que se basa en las fechas recogidas de la última dosis frente a la de la cirugía. La consecuencia de esto es muy poco apoyo de la evidencia, no ya en cuanto a si se debe o no suspender la medicación, sino en cuanto al tiempo en que se debe suspender.

Por otro lado, si era bastante constante la definición de complicaciones, sobre todo en cuanto a las infecciones posquirúrgicas y alteraciones de la cicatrización, lo que nos permitió realizar un metaanálisis; aunque la definición de reactivación de la enfermedad no era homogénea, o no era clara, realizamos un metaanálisis, que resultó a favor de no suspender la medicación.

A la hora de decidir una estrategia perioperatoria, es vital tener en cuenta otros factores, sobre todo aquellos que aumenten el riesgo de infecciones, como son la edad, la diabetes, la insuficiencia renal o el uso de corticoides a dosis medias-altas^{3,22,23}. No parece que exista una relación

firme entre los factores clínicos relacionados con la expresión de la enfermedad y las complicaciones. Hämäläinen³ en un estudio caso-control sobre factores de riesgo de desarrollo de infecciones, no incluido por no aportar datos de fármacos, no encuentran asociación ni con la duración previa de la enfermedad, ni el grado de Steinbrocker, VSG, o el factor reumatoide. Factores relacionados con la cirugía o el ingreso, sin embargo sí parecen estar relacionados: el tiempo de hospitalización³, el día de hospitalización (mayor riesgo en lunes)³, el tiempo de isquemia³ y el tipo de operación (mayor en prótesis de rodilla y sinovectomías de la mano^{2,4}). Hämäläinen³ destacan además otra variable solo recogida en el estudio de Bongartz²⁸ y que sin embargo, y de forma claramente plausible, se relaciona con un mayor riesgo, que es la presencia de infecciones en operaciones previas. En general, y siendo los corticoides un factor de riesgo constante entre estudios^{23,25}, parece razonable no suspender el tratamiento inmunosupresor si con ello nos vamos a ver obligados a aumentar la dosis de corticoides.

Es importante señalar, que en esta revisión hemos encontrado estudios sobre todo en AR y, sobre todo en cirugía ortopédica programada, que aunque es lo más frecuente, quizás no es del todo generalizable. Podemos concluir, por tanto, que existen datos a favor de no suspender para evitar la reactivación y, que no existen datos que apoyen la suspensión para evitar complicaciones, no obstante, quizás es más importante tener en cuenta otros factores que los fármacos a la hora de decidir suspender o no una medicación en el perioperatorio.

Inevitablemente, de esta revisión se concluye, además la necesidad de que se realicen estudios de calidad, que comparen estrategias de retirada frente a no retirada de inmunosupresión. Estudios en los que exista control de factores de confusión y, medidas objetivas de los resultados, tanto de actividad de la enfermedad de base, como de las complicaciones.

En conclusión, se recomienda que cuando un paciente con una enfermedad reumática inflamatoria se someta a cirugía, se considere el riesgo de infección, de acuerdo con los factores de riesgo preoperatorio y el tipo de FAME. Se consideran factores de riesgo: la edad, la diabetes, la insuficiencia renal o el uso de corticoides a dosis medias-altas, el tiempo de hospitalización, el tiempo de isquemia y el tipo de operación (mayor en prótesis de rodilla y sinovectomías de la mano) y la presencia de infecciones en operaciones previas.

En el paciente que recibe FAME sintéticos y que no presenta otros factores de riesgo de complicaciones posquirúrgicas, como edad avanzada, diabetes, tratamiento con corticoides, insuficiencia renal o determinadas cirugías, se recomienda mantener el tratamiento con MTX o leflunomida en el período perioperatorio (Nivel de evidencia 1c; Grado de recomendación D). Dado que el análisis de la evidencia no apoya una estrategia concreta de retirada o mantenimiento de estos inmunosupresores, pero sí hay datos que identifican la diabetes, los corticoides y algunos tipos de cirugía como de mayor riesgo de complicaciones, pensamos que es más sencillo no realizar modificaciones en el tratamiento con motivo de la cirugía y que las estrategias sencillas son más fáciles de cumplir y están expuestas a menos problemas de seguridad por lo que el mantenimiento del tratamiento es la opción deseable en la mayoría de los casos.

En el paciente que recibe FAME biológicos sin otros factores de riesgo de complicaciones posquirúrgicas asociados, se recomienda suspenderlos momentáneamente o programar la cirugía lo más alejada posible a la última dosis. En presencia de otros factores de riesgo de complicaciones posquirúrgicas como diabetes o tratamiento con corticoides, se deberán espaciar al menos 2 dosis (Nivel de evidencia 2c; Grado de recomendación D).

Nivel de evidencia

Nivel de evidencia III.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Anexo 1. Estudios excluidos y sus causas

Referencia	Causa de exclusión
Appau, 2008 ⁹	No incluye pacientes con enfermedades reumáticas
Arkfeld, 2007 ¹⁰	Duplicado de Arkfeld, 2007 ¹⁰
Berbari, 2006 ¹²	Estudio retrospectivo de 200 prótesis de rodilla o cadera en pacientes con AR para ver los factores de riesgo de infección, sobre todo quirúrgicos y evolución. No se menciona medicación alguna
Bibbo, 2007 ¹³	Revisión del tema
Blum, 1974 ¹⁴	Se centra en la técnica quirúrgica y los cuidados postoperatorios, no en la actitud preoperatoria
Bongartz, 2007 ¹⁵	Revisión del tema
Bridges, 1997 ¹⁶	Revisión del tema
Brooks, 1992 ¹⁷	Revisión del tema
Colville, 1978 ¹⁸	Estudio quirúrgico del desenlace de prótesis de cadera en la AR, pero no menciona los tratamientos
Corrao, 2008 ¹⁹	Duplicado de Corrao, 2007 ¹⁹
Corrao, 2007 ²⁰	Serie de 5 casos con etanercept
Dias, 2001 ²¹	Carta al director. Opinión
Dixon, 2006 ²²	Duplicado. Más especificado en Dixon, 2007 ²³ , aunque este último sea un <i>abstract</i> de congreso
Garner, 1973 ²⁴	Compara infección y retraso en la cicatrización en 100 pacientes con AR, frente a otras enfermedades no reumáticas. Solo estudia el efecto de los esteroides que se relacionan con más riesgo de complicaciones infecciosas y retraso en la cicatrización
Gilson, 2008 ²⁵	El objetivo es realmente identificar los factores de riesgo de infección en los pacientes en tratamiento con anti-TNF. No permite obtener datos de incidencia
Hall, 1969 ²⁶	Revisión del tema
Halligan, 2004 ²⁷	<i>Abstract</i> de congreso preliminar y posteriormente publicado como artículo ²⁷
Hämäläinen, 1984 ³	Agrupar todos los tratamientos, incluidos los corticoides, como factor de riesgo de las infecciones. Aún así refieren no encontrar relación entre las infecciones y el tratamiento médico de las enfermedades inflamatorias en general, pero no dan datos numéricos
Harigane, 2010 ²⁹	<i>Abstract</i> de congreso que solo proporciona una p sobre una asociación negativa entre infección posquirúrgica y metotrexato, pero no explica si se suspendió o no perioperatoriamente
Harigane, 2011 ⁴	Es un <i>abstract</i> de congreso en formato solo título
Harle, 2010 ³⁰	Revisión del tema
Hayata, 2011 ³¹	Serie de 50 casos, todos con anti-TNF, en los que hay en total de 2 infecciones. No explican si se retira o no el tratamiento. Simplemente proporcionan un valor de $p=0,486$, obtenido por remisión logística entre infección posquirúrgica y tiempo desde la última dosis de anti-TNF, pero ni dan la medida del efecto, ni explican siquiera si ajustan por algo
Haynie, 1993 ³²	Revisión del tema
Jandric, 2007 ³³	Es un <i>abstract</i> de congreso y solo incluye pacientes con artrosis
Jayakar, 2010 ³⁴	Solo Takayasu y solo glucocorticoides. No encuentran asociación con el uso de corticoides y el desarrollo de las infecciones
Jones, 2010 ³⁵	Editorial sobre recomendaciones quirúrgicas en casos de artroplastias complicadas, no específico de afección reumática
Kanbe, 2007 ³⁶	Está solo en formato <i>abstract</i> y la información es inconsistente
Kasdan, 1993 ³⁷	Se trata de la casuística de un cirujano. Refiere estudiar 2 grupos, uno con MTX y otro sin MTX en el momento de la cirugía, pero únicamente comunica que de los 15 pacientes con MTX «ninguno tuvo ningún problema de ningún tipo», sin proporcionar datos

Referencia	Causa de exclusión
Kawakami, 2009 ³⁸	Duplicado de Kawakami, 2010 ³⁸ incluido
Kelley, 2002 ⁴⁰	Revisión del tema
Keystone, 1996 ⁴¹	Revisión del tema
Lee, 2010 ⁴²	Revisión del tema
Loza, 2009 ⁴³	Revisión sistemática (todos los artículos incluidos)
Malik, 2007 ⁴⁴	Revisión retrospectiva del tabaquismo y consumo de AINE de todas las artroplastias de cadera de un hospital
Makarov, 2010 ⁴⁵	No proporcionan datos sobre tratamiento con FAME antes/durante la cirugía, ni resultados al respecto
Michaud, 2009 ⁴⁶	<i>Abstract</i> a congreso: compara la mortalidad postoperatoria entre AR y artrosis. Identifica como factores de mayor riesgo, en AR, el uso de corticoides. No encuentra asociación con FAME
Michaud, 2009 ⁴⁷	<i>Abstract</i> a congreso: compara mortalidad postoperatoria de causa específica entre AR y artrosis. No da datos de resultado en relación con FAME
Nishida, 2010 ⁴⁸	Estudio de los niveles plasmáticos de etanercept tras la cirugía. No desenlaces de interés
Osnes-Ringen (1), 2008 ⁴⁹	<i>Abstract</i> a congreso: no mencionan el empleo de FAME previo y las medidas de desenlace evaluadas son dolor, calidad de vida y función física, pero no complicaciones de la cirugía
Osnes-Ringen (2), 2008 ⁵⁰	<i>Abstract</i> a congreso: medición de utilidades poscirugía con Euroqol y sf6d. No complicaciones quirúrgicas
Pappas, 2008 ⁵¹	Revisión del tema
Park, 2006 ⁵²	<i>Abstract</i> a congreso; no mencionan el tratamiento al momento de la cirugía ni si se hizo algún cambio
Pieringer, 2007 ⁵³	Revisión del tema
Pieringer, 2008 ⁵⁴	Revisión sistemática (todos los artículos incluidos)
Rosandich, 2004 ⁵⁵	Revisión del tema
Rosas, 2006 ²	No menciona fármacos. Artículo sobre el desenlace de prótesis de rodilla y cadera.
Ruyssen-Witrand, 2005 ⁵⁶	Duplicado de Ruyssen-Witrand, 2007 ⁵⁶
Shaw, 1999 ⁵⁸	Revisión del tema
Singh, 2009 ⁵⁹	Es un <i>abstract</i> de congreso en formato solo título
Steuer, 1997 ⁶⁰	Encuesta sobre manejo perioperatorio.
Takeuchi, 2007 ⁶¹	Todos los pacientes están con biológicos. Lo que en realidad se compara es la frecuencia de infecciones entre los que se operan y los que no se operan. Imposible sacar datos útiles para la revisión (formato <i>abstract</i>)
Wendling, 2007 ⁶²	Carta al editor revisando los estudios de Corrao y otros
Wilkinson, 2004 ⁶³	Indicaciones y tipos de cirugías en pacientes con AR
Wluka, 2002 ⁶⁴	Carta al editor referente al artículo de Greenan
Wolfe, 1998 ⁶⁵	Estudio longitudinal sobre la prevalencia y la evolución de cirugía ortopédica en pacientes con AR. No hace referencia a complicaciones posquirúrgicas ni retirada de DMARDS.
Yazdanyar, 2010 ⁶⁶	<i>Abstract</i> a congreso: estudio transversal en donde determinan la frecuencia de las complicaciones cardiovasculares de la cirugía de bajo, mediano y alto riesgo, en enfermos con AR o DM. Estiman <i>odds ratio</i> mediante la remisión logística, sin dar cifras absolutas del número de complicaciones CV ni su relación con los fármacos

Anexo 2. Tabla de evidencia con las características más relevantes de los estudios incluidos

Estudio	Pacientes	Tratamientos evaluados	Cx	Medidas
<i>Estudios que comparan estrategias</i>				
Alarcón, 1996 ⁶⁷ EE. UU. ECA controlado multicéntrico a 12 semanas	N = 26 AR (26 Cx) Sin referencia de actividad basal Sin datos de comorbilidad	13 (50%) suspenden MTX 2 semanas antes hasta 2 semanas después 13 (50%) no suspenden MTX	18 artroplastias de rodilla 8 artroplastias cadera	% infecciones posquirúrgicas % infecciones locales % infecciones sistémicas % alteración de la cicatrización % rebrote de la enfermedad
Grennan, 2001 ⁷⁵ Reino Unido ECA controlado en un centro a un año	N = 388 AR (388 Cx); Edad media: 61 (rango: 17-95); 82% mujeres Medida de actividad basal = recuento articular DM 4%, cardiopatía 5%, HTA 5%, bronquiectasias 2%, diverticulitis 0,8%, asma 7%, osteoporosis 12 (3,1) Utilizan corticoides 155 (40%)	88 MTX desde hace más de 6 semanas y no lo suspenden 72 suspenden MTX 2 semanas antes hasta 2 semanas después de la Cx 228 no habían recibido MTX	77 Cx de rodilla programadas 44 Cx de cadera programadas 275 Otras ortopédicas programadas	% infecciones posquirúrgicas % infecciones sistémicas % alteración de la cicatrización % reactivación de la enfermedad % otras complicaciones
Carpenter, 1996 ⁷⁰ EE. UU. EC controlado, no aleatorizado abierto, a un año	N = 32 AR (41 Cx); Edad media: 60 (rango: 35-78); 78% mujeres Sin referencia de actividad basal Sin datos de comorbilidad 69% con corticoides a una dosis media de 6 mg	19 (59%) (25 Cx) se les suspendió el MTX 2 semanas antes de la Cx 13 (41%) (16 Cx) continuaron con la misma dosis	10 Cx de rodilla programadas 12 Cx de cadera programadas 6 Cx de muñeca programadas	% infecciones posquirúrgicas % rebrote de la enfermedad
Sany, 1993 ⁸⁴ Francia EC controlado y aleatorizado, abierto a 8 meses	N = 64 AR (64 Cx); Edad media: 50 (rango: 26-70); 91% mujeres Sin referencia de actividad basal Sin datos de comorbilidad 28% con corticoides, a una dosis media de 10 mg	32 continuaban MTX la semana de la Cx 32 suspendían el MTX al menos un semana antes y hasta un mes después de la Cx	89 Cx ortopédicas programadas	% infecciones posquirúrgicas % alteración de la cicatrización % reactivación de la enfermedad
Tanaka, 2003 ⁸⁷ Japón, EC controlado y aleatorizado, abierto a un año	N = 82 AR (161 Cx); Edad media: 57 (rango: 28-77); 82% mujeres Sin referencia de actividad basal Sin datos de comorbilidad 80% con corticoides, a una dosis media de 5 mg	41 (82 Cx) ^a mantienen LFN 41 (79 Cx) ^a suspenden LFN 2 semanas antes hasta 2 semanas después de Cx	99 Cx de rodilla programadas 33 Cx de cadera programadas 29 Otras Cx ortopédicas programadas	% infecciones posquirúrgicas

Estudio	Pacientes	Tratamientos evaluados	Cx	Medidas
Murata, 2006 ⁸¹ Japón Longitudinal observacional retrospectivo	N = 122 AR (214 Cx); Edad media: 60 (rango: 45-80); 82% mujeres Sin referencia de actividad basal 11% DM, 10% insuficiencia renal, 13% hipotiroidismo	48 (77 Cx) MTX durante > 6 semanas antes de la Cx y no se suspende 12 (21 Cx) MTX se suspende al menos 2 semanas antes de la Cx 56 (103 Cx) sin MTX	28 Cx de rodilla programadas 82 Cx de cadera programadas 99 Otras Cx ortopédicas programadas	% infecciones posquirúrgicas % alteración de la cicatrización % reactivación de la enfermedad
Ruyssen-Witrand, 2007 ⁵⁷ Francia Longitudinal observacional retrospectivo a un año	N = 92 (127 Cx); Edad media: 54 77,2% AR, 20% SpA; sin referencia de actividad basal Sin datos de comorbilidad	92 pacientes con anti TNF (127 Cx) suspendidos: 10 < 2 medias vidas antes de Cx 55 entre 2 y 5 medias vidas antes de Cx 36 > 5 medias vidas antes de Cx (6 artritis sépticas y 20 con fecha de última dosis desconocida excluidas)	13 (10%) Cx de rodilla 16 (13%) Cx de cadera 28 (24%) Artrodesis 28 (32%) Otras Cx ortopédicas 6 (5%) Cx digestivas 2 (2%) Cx ginecológicas 12 (9%) Otras Cx 10 (8%) Cx urgente	% infecciones posquirúrgicas % alteración de la cicatrización
Wendling, 2005 ⁸⁸ Francia Serie de casos tras un año	N = 30 AR (50 Cx); edad media: 54; 83% mujeres Score articular como medida de actividad basal. Se define brote posquirúrgico como aumento de score articular y V Global pac > 20% Sin datos de comorbilidad 82% con corticoides, a una dosis media de 8,2 mg	32 anti-TNF sin suspender 18 anti-TNF suspendido	2 Cx de rodilla programadas 4 Cx de cadera programadas 29 Otras Cx ortopédicas programadas 6 Cx digestivas programadas 5 Otras Cx programadas	% infecciones posquirúrgicas % alteración de la cicatrización % reactivación de la enfermedad
Talwalkar, 2005 ⁸⁶ Reino Unido Serie de casos	N = 11 (16 Cx); Edad media: 57; 55% mujeres 91% AR; sin referencia de actividad basal Sin datos de comorbilidad	12 anti-TNF sin suspender 4 anti-TNF suspendido	16 Cx ortopédicas mayores (artroplastias y artrodesis) y menores (ambulantes)	% complicaciones
Bridges, 1991 ⁶⁹ EE. UU. Serie de casos	N = 38 AR (53 Cx); Edad media: 59; 70% mujeres Sin referencia de actividad basal 10% DM 63% con corticoides, a una dosis media de 8 mg	19 (50%) habían recibido MTX en las 4 semanas previas a la Cx 25 (66%; 6 también en el otro grupo) habían suspendido el MTX antes de 4 semanas estaban sin DMARD	24 Cx de rodilla programadas 20 Cx de cadera programadas 9 Otras Cx ortopédicas programadas	% infecciones posquirúrgicas % infecciones locales % alteración de la cicatrización

Estudio	Pacientes	Tratamientos evaluados	Cx	Medidas
<i>Estudios que comparan fármacos</i>				
Dixon, 2007 ^{23b} Reino Unido Cohorte a 30 días	N = 1.503 AR (1.873 Cx) Sin referencia de actividad basal ni de comorbilidad (es un <i>abstract</i>)	1.348 (1.694 Cx) expuestos a anti-TNF 1.421 Cx mantenido 273 Cx suspendido ≥ 4 semanas antes 155 (179 Cx) no expuestos a anti-TNF	1.873 Cx totales 1.399 (75%) Cx ortopédicas programadas	% infecciones posquirúrgicas
den Broeder, 2007 ⁷¹ Holanda Longitudinal observacional retrospectivo tras un año	N = 768 AR (1.219 Cx); Edad media: 60; 77,3% mujeres Sin referencia de actividad basal DM 76 (6%); Cardiopatía 178 (15%) Utilizan corticoides 388 (32%)	Cohorte 1: 1.023 Cx anti-TNF- <i>naïve</i> Cohorte 2: anti-TNF 104 Cx suspenden anti-TNF antes de Cx (4 veces el tiempo de una vida media) 92 Cx continúan el anti-TNF	195 (16%) Cx de rodilla 172 (15%) Cx de cadera 280 (23%) Cx de tobillo y pie 114 (9%) Cx de hombro 102 (8%) Cx de codo 29 (3%) Otras Cx	% infecciones posquirúrgicas % alteración de la cicatrización % otras complicaciones
Perhala, 1991 ⁸² EE. UU. Longitudinal observacional retrospectivo a 6 meses	N = 121 AR (202 Cx); Edad media: 54 (rango: 26-87); 82% mujeres Sin referencia de actividad basal Sin datos de comorbilidad Corticoides a una dosis media de 4,78 mg	66 (92 Cx) con MTX 61 (110 Cx) sin MTX	92 Artroplastias totales de cadera y rodilla	% infecciones posquirúrgicas % infecciones locales % infecciones sistémicas % alteración de la cicatrización
Jain, 2002 ⁷⁹ Reino Unido Longitudinal observacional retrospectivo tras un año	N = 80 AR (129 Cx); Edad media: 53 (rango: 28-81); 77,5% mujeres Sin referencia de actividad basal DM 6 (5%); Cáncer 4 (3%); Cardiopatía 11 (8,5%) 45% con corticoides, a una dosis media de 7,6 mg	28 (48 Cx) MTX solo 18 (30 Cx) solo esteroides 18 (30 Cx) MTX + prednisona 16 (21 Cx) ninguno	129 Cx ortopédicas de mano programadas	% infecciones posquirúrgicas % infecciones locales % infecciones sistémicas % alteración de la cicatrización % rebrote de la enfermedad
Fuerst, 2006 ⁷³ Alemania Longitudinal observacional prospectivo a 2 meses	N = 201 (201 Cx); Edad media: 62 (rango: 28-82); 85% mujeres 94% AR; 4% APs; 2% AIJ; no referencia actividad basal Sin datos de comorbilidad 49% con corticoides a una dosis media de 5,9 mg	124 MTX (65 + corticoides) 32 LFN (28 + corticoides) 25 MTX + LFN (20 + corticoides) 5 ETN (4 + corticoides) 11 MTX + ETN (9 + corticoides) 3 MTX + IFX (2 + corticoides) 1 LFN + IFX + corticoides	6 artroscopias cualquier localización programadas 44 Cx de rodilla programadas 38 Cx de cadera programadas 119 Otras Cx ortopédicas programadas	% infecciones posquirúrgicas

Estudio	Pacientes	Tratamientos evaluados	Cx	Medidas
Kawakami, 2010 ³⁹ Japón Longitudinal observacional retrospectivo ^d	N = 112 AR (128 Cx); Edad media: 57 (rango: 47-61); 75% mujeres Artralgias como medida de actividad basal DM 5 (5%)	49 (64 Cx) expuestas a biológicos (IFX 21, ETN 19, TCZ 2) 63 (64 Cx) no expuestas a biológicos	33 Cx de rodilla 8 Cx de cadera 23 Otras Cx ortopédicas	% infecciones posquirúrgicas % infecciones locales % alteración de la cicatrización % trombosis venosa profunda % reactivación de la enfermedad % infecciones posquirúrgicas
Bongartz, 2008 ²⁸ EE. UU. Longitudinal observacional retrospectivo, un año	N = 462 AR (657 Cx); Edad media: 64; 67% mujeres Sin referencia de actividad basal Sin datos de comorbilidad 52% con corticoides, a una dosis media de 10 mg	429 Cx con FAME (biológico o no) 222 (34% Cx) suspendido ^{b,e} 228 Cx sin FAME	238 Cx de rodilla 164 Cx de cadera	% infecciones posquirúrgicas
Escalante, 1995 ⁷² EE. UU. Longitudinal observacional retrospectivo a 2 meses	N = 204 AR (367 Cx); edad media: 52, 90% mujeres Steinbrocker IV 18% 10% diabetes, 40% con corticoides	228 Cx tomando algún FAME ^c 139 Cx sin exposición a FAME	119 Cx de rodilla 106 Cx de cadera 128 Otras Cx ortopédicas	% infecciones posquirúrgicas % infecciones locales % infecciones sistémicas % infección prótesis con retirada % alteración de la cicatrización
Giles, 2006 ⁷⁴ EE. UU. Caso control tras 30 días	N = 91 AR (91 Cx); Edad media: 59; 85% mujeres Sin referencia de actividad basal Sin datos de comorbilidad 43% con corticoides	35 (35 Cx) anti-TNF 56 (56 Cx) sin anti-TNF	35 artroscopias cualquier localización programadas 66 Otras Cx ortopédicas programadas	% infecciones posquirúrgicas % infecciones locales
Bibbo, 2003 ⁶⁸ EE. UU. Caso-control a tiempo no especificado	N = 104 AR (725 Cx); Edad media: 56 (rango: 23-83); 84% mujeres Sin referencia de actividad basal DM y vasculopatía y neuropatía periférica excluidas Utilizan corticoides 48 (46%)	40 MTX 16 hidroxicloroquina 9 oro 68 terapia combinada	100% Cx de tobillo y pie múltiples programadas	% complicaciones posquirúrgicas % alteración de la cicatrización
Arkfeld, 2007 ^{10,11} EE. UU. Serie de casos a 8 meses	N = 15 AR (22 Cx) Sin referencia de actividad basal Sin datos de comorbilidad	11 codos expuestos a anti-TNF 11 codos no expuestos	22 Plastias de codo	% infecciones posquirúrgicas % infecciones locales

Estudio	Pacientes	Tratamientos evaluados	Cx	Medidas
Hirano, 2010 ⁷⁶ Japón Longitudinal observacional retrospectivo a un mes	N = 113 AR (113 Cx); Edad media: 61 (rango: 30-77); 86% mujeres VSG, PCR y grado funcional de Steinbrocker como medida de actividad basal Sin datos de comorbilidad Corticoides a una dosis media de 3,5 mg	39 (39 Cx) con anti-TNF (siempre suspenden) 64 (64 Cx) con otro FAME (no datos de suspensión)	65 (58%) Cx de rodilla programadas 30 (27%) Cx de cadera programadas 18 (16%) Otras Cx ortopédicas programadas	% infecciones locales % alteración de la cicatrización Días a la retirada de puntos Hemoglobina media Período febril posoperatorio
Hirao, 2009 ⁷⁷ Japón Serie de casos a 2 semanas	N = 44 AR (44 Cx); DAS28-PCR como medida de actividad basal Sin datos de comorbilidad Corticoides a una dosis media de 7 mg	22 Cx con tocilizumab sin suspender 22 Cx con FAME no biológico (6 MTX, 10 sulfasalazina, 3 bucilamina, 1 D-penicilamina, 17 prednisolona (pareados por edad y Cx)	15 (68%) artroscopias cualquier localización programadas 9 (41%) Cx de rodilla programadas 1 (5%) Cx de cadera programadas 7 (32%) Otras Cx ortopédicas programadas	Fiebre y alteración de reactantes de fase aguda
Hiroshima, 2011 ⁷⁸ Japón Serie de casos a 2 semanas	N = 5 AR (8 Cx); Edad media: 57 (rango: 47-69); 98% mujeres Sin referencia de actividad basal Sin datos de comorbilidad	5 (8 Cx) con tocilizumab (retirado 4 semanas antes) y pareados por edad y tipo de Cx: 16 Cx con anti-TNF 16 Cx con FAME no biológico	1 (13%) Cx de rodilla programadas 3 (38%) Cx de cadera programadas 4 (50%) Otras Cx ortopédicas programadas	Fiebre y alteración de reactantes de fase aguda
Kanazawa, 2011 ⁸⁰ Japón Longitudinal observacional retrospectivo sin especificar tiempo	N = 442 AR (887 Cx); Edad media: 61; 90% mujeres Sin referencia de actividad basal Sin datos de comorbilidad ni de corticoides	347 pacientes sin biológicos 33 con ETN 62 con otros biológicos	887 Cx ortopédicas programadas	% infecciones
Saech, 2009 ⁸³ Alemania Serie de casos	N = 13 AR (18 Cx); Edad media: 61; 53% mujeres Sin referencia de actividad basal ni datos comorbilidad salvo depleción de linfocitos B CD19. Todos con corticoides, a una dosis media de 7,5 mg	13 con rituximab	14 Cx ortopédicas 4 otras Cx	% infecciones posquirúrgicas % alteración de la cicatrización

Estudio	Pacientes	Tratamientos evaluados	Cx	Medidas
Shergy, 2005 ⁸⁵ EE. UU. Serie de casos	N = 73 AR (76 Cx) Sin referencia de actividad basal Sin datos de comorbilidad	73 con infliximab	76 Cx sin especificar	% infecciones posquirúrgicas

Cx: cirugía; DM: diabetes mellitus; ECA: ensayo controlado aleatorizado; ETN: etanercept; IFX: infliximab; LFN: leflunomida; MTX: metotrexato.

^aPodían estar además tratados con D-penicilamina, oro, sulfasalazina o MTX, pero todos se suspendían antes de la Cx; ^bEn este estudio también se comparan estrategias en el grupo de expuestos a anti-TNF, pero lo incluimos en este apartado únicamente para no duplicarlo en la tabla; ^cCompara pacientes con complicaciones frente a pacientes sin complicaciones, pero especifica que en la institución no se suspende el tratamiento con FAME, por lo que es de suponer que la mayoría de los pacientes lo continúan; ^dDescrito por los autores como caso control, porque seleccionan a pacientes sin anti-TNF pareados por edad, sexo y tipo de cirugía; ^eDe acuerdo con una tabla de días por fármaco: MTX 8, leflunomida 85 o 14 con colestiramina, oro oral 8, oro intramuscular 29, sulfasalazina 8, hidroxycloquina 85, azatioprina 8, ciclosporina 8, ciclofosfamida 8, D-penicilamina 15, etanercept 8, adalimumab 15, infliximab 57 y anakinra 8.

Bibliografía

- Loza E, Abasolo L, Clemente D, López-González R, Rodríguez L, Vadillo C. Variability in the use of orthopedic surgery in patients with rheumatoid arthritis in Spain. *J Rheumatol.* 2007;34:1485-90.
- Rosas I, Marcial-Barba D, Montejó J, Sánchez-Guerrero J. Incidence of major complications after primary total hip or total knee replacement in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2006;58 Suppl:S197.
- Hamalainen M, Raunio P, Von Essen R. Postoperative wound infection in rheumatoid arthritis surgery. *Clin Rheumatol.* 1984;3:329-35.
- Harigane K, Mochida Y, Ishii K, Ono S, Mitsugi N, Saito T. Short duration of antimicrobial prophylaxis is recommended for orthopaedic surgery in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70 Suppl. 3:S714.
- Higgins JPT, Green S, editors. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, Version 5.0.0. The Cochrane Collaboration; updated February 2008. Disponible en: <http://www.cochrane-handbook.org> [consultado Jul 2011].
- Escala de riesgo de sesgos de New Castle Ottawa. Disponible en: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp [consultado Nov 2011].
- Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials.* 1996;17:1-12.
- Howick J, Chalmers I, Glasziou P, Greenhalg T, Heneghan C, Liberati A, et al. *The Oxford 2011 Levels of Evidence*. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. Disponible en: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>
- Appau KA, Fazio VW, Shen B, Church JM, Lashner B, Remzi F, et al. Use of infliximab within 3 months of ileocolonic resection is associated with adverse postoperative outcomes in Crohn's patients. *J Gastrointest Surg.* 2008;12:1738-44.
- Arkfeld DG, Reehal V, Kasraeian S, Hatch G, Kang S, Metyas S, et al. Use of anti-TNF in 15 rheumatoid arthritis patients undergoing primary total elbow arthroplasty. *Arthritis Rheum.* 2007;59 Suppl:S803.
- Arkfeld DG, Kasraeian S, Metyas S, Itomura J. Use of anti-TNF agents in 15 rheumatoid arthritis patients undergoing total elbow arthroplasty. *Ann Rheum Dis.* 2007;66 Suppl:S534.
- Berbari EF, Osmon DR, Duffy MC, Harmssen RNW, Mandrekar JN, Hanssen AD, et al. Outcome of prosthetic joint infection in patients with rheumatoid arthritis: the impact of medical and surgical therapy in 200 episodes. *Clin Infect Dis.* 2006;42:216-23.
- Bibbo C. Wound healing complications and infection following surgery for rheumatoid arthritis. *Foot Ankle Clin.* 2007;12:509-24.
- Blum B, Mowat AG, Bentley G, Morris JR. Knee arthroplasty in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1974;33:1-11.
- Bongartz T. Elective orthopedic surgery and perioperative DMARD management: many questions, fewer answers, and some opinions. *J Rheumatol.* 2007;34:653-5.
- Bridges Jr SL, Moreland LW. Perioperative use of methotrexate in patients with rheumatoid arthritis undergoing orthopedic surgery. *Rheum Dis Clin North Am.* 1997;23:981-93.
- Brooks P. Current issues of methotrexate and cyclosporine. *Curr Opin Rheumatol.* 1992;4:309-13.
- Colville J, Raunio P. Charnley low-friction arthroplasties of the hip in rheumatoid arthritis. A study of the complications and results of 378 arthroplasties. *J Bone Joint Surg Br.* 1978;60-B:498-503.
- Corrao S, Pistone G, Arnone S, Calvo L, Scaglione R, Licata G. Surgery during etanercept therapy in patients with rheumatoid arthritis: is it time to follow patient preferences? *Intern Emerg Med.* 2008;3:73-5.
- Corrao S, Pistone G, Arnone S, Calvo L, Scaglione R, Licata G. Safety of etanercept therapy in rheumatoid patients undergoing surgery: preliminary report. *Clin Rheumatol.* 2007;26:1513-5.
- Dias MJ. Re: Should methotrexate be stopped before surgery in patients with rheumatoid arthritis. *J Hand Surg Br.* 2001;26:394.
- Dixon WG, Watson K, Lunt M, Hyrich KL, Silman AJ, Symmons DP. Rates of serious infection, including site-specific and bacterial intracellular infection, in rheumatoid arthritis patients receiving anti-tumor necrosis factor therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum.* 2006;54:2368-76.
- Dixon W, Lunt M, Watson K, Hyrich KL. BSR Control Centre Consortium, Symmons DP. Anti-TNF therapy and the risk of serious post-operative infection: results from the BSR Biologics Register (BSRBR). *Ann Rheum Dis.* 2007;66 Suppl II:S118.
- Garner RW, Mowat AG, Hazleman BL. Post-operative wound healing in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1973;32:273-4.
- Gilson MM, Gherisi D, Salmon D, Gossec L, Mariette X, Guyot MH, et al. Recent total joint arthroplasty (TJA) or TJA revision is the main risk factor for TJA infection in patients receiving TNF blockers: A case-control study. *Arthritis Rheum.* 2008;60 Suppl:S921.
- Hall AP. Preoperative evaluation of the arthritic patient. *Surg Clin North Am.* 1969;49:751-5.

27. Halligan CR, Matteson EL, Osmon DR, Hanssen AD, Bamlet WR, Bongartz T. Perioperative management of disease modifying antirheumatic agents and postoperative prosthesis infection in patients with rheumatoid arthritis undergoing total joint arthroplasty. *Arthritis Rheum.* 2005;57 Suppl:S334.
28. Bongartz T, Halligan CS, Osmon DR, Reinalda MS, Bamlet WR, Crowson CS, et al. Incidence and risk factors of prosthetic joint infection after total hip or knee replacement in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008;59:1713–20.
29. Harigane K, Mochida Y, Ishii K, Taki N, Mitsugi N, Saito T. Surveillance of surgical site infection in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2010;62 Suppl:S140.
30. Harle P, Straub RH, Fleck M. Perioperative management of immunosuppression in rheumatic diseases-what to do? *Rheumatol Int.* 2010;30:999–1004.
31. Hayata K, Kanbe K, Chiba J, Nakamura A, Inoue Y, Hobo K. Clinical factors related to the efficacy and complications of orthopedic surgery for rheumatoid arthritis with infliximab. *Int J Rheum Dis.* 2011;14:31–6.
32. Haynie RL, Yakel J. Perioperative management of the rheumatoid patient. *J Foot Ankle Surg.* 1996;35:94–100.
33. Jandric S, Manojlovic SS. Differences between men and women in the preoperative and early postoperative period after arthroplasty because of osteoarthritis of the hip. *Ann Rheum Dis.* 2007;66 Suppl II:S499.
34. Jayakar BA, Hoffman GS, Langford CA. Use of perioperative glucocorticoids and postoperative complications in patients with Takayasu's arteritis undergoing vascular surgical procedures. *Arthritis Rheum.* 2010;62 Suppl:S547.
35. Jones RE. Wound healing in total joint arthroplasty. *Orthopedics.* 2010;33:660.
36. Kanbe K, Inoue H, Chiba J, Inoue Y. Risk factors of infection after orthopaedic surgery with infliximab for rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2007;66 Suppl II:S174.
37. Kasdan ML, June L. Postoperative results of rheumatoid arthritis patients on methotrexate at the time of reconstructive surgery of the hand. *Orthopedics.* 1993;16:1233–5.
38. Kawakami K, Ikari K, Tsukahara S, Iwamoto T, Miyawaki M, Yano K. Risk factors of deep vein thrombosis after major orthopedic surgery in RA patients. *Ann Rheum Dis.* 2009;68 Suppl 3: S524.
39. Kawakami K, Ikari K, Kawamura K, Tsukahara S, Iwamoto T, Yano K, et al. Complications and features after joint surgery in rheumatoid arthritis patients treated with tumour necrosis factor-alpha blockers: perioperative interruption of tumour necrosis factor-alpha blockers decreases complications? *Rheumatology (Oxford).* 2010;49:341–7.
40. Kelley JT, Conn DL. Perioperative management of the rheumatic disease patient. *Bull Rheum Dis.* 2002;51.
41. Keystone E, Musing E, Mak V. Preoperative management of medications in the rheumatoid patient. *Current Opinion in Orthopaedics.* 1996;7:6–9.
42. Lee MA, Mason LW, Dodds AL. The perioperative use of disease-modifying and biologic therapies in patients with rheumatoid arthritis undergoing elective orthopedic surgery. *Orthopedics.* 2010;33:257–62.
43. Loza E, Martínez-López JA, Carmona L. A systematic review on the optimum management of the use of methotrexate in rheumatoid arthritis patients in the perioperative period to minimize perioperative morbidity and maintain disease control. *Clin Exp Rheumatol.* 2009;27:856–62.
44. Malik MH, Gray J, Kay PR. The Influence of non-steroidal anti-inflammatory drugs and smoking on loosening of total hip Replacement. *Ann Rheum Dis.* 2007;66 Suppl II:S267.
45. Makarov M, Makarov S, Logunov A, Kolomatsky V, Goryachev D. Analysis of complications after total knee arthroplasty in patients with rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2010;69 Suppl 3:S684.
46. Michaud KD, Fehringer EF, Garvin K, O'Dell JR, Mikuls TR. Rheumatoid arthritis is associated with increased mortality in patients undergoing total joint arthroplasty. *Arthritis Rheum.* 2009;61 Suppl:S361.
47. Michaud KD, Fehringer EF, Garvin K, O'Dell JR, Mikuls TR. Rheumatoid arthritis (RA) patients are not at increased risk for 30-day cardiovascular events or infections following total joint arthroplasty. *Arthritis Rheum.* 2009;61 Suppl:S361–2.
48. Nishida K, Hashizume K, Kadota Y, Natsumeda M, Nakahara R, Saito T, et al. Time-concentration profile of serum etanercept in Japanese patients with rheumatoid arthritis after treatment discontinuation before orthopedic surgery. *Mod Rheumatol.* 2010;20:637–9.
49. Osnes-Ringen H, Kvien TK, Henriksen J, Mowinckel P, Dagfinrud H. Effectiveness Of Orthopaedic Surgery In Patients With Inflammatory Arthropathies: Major Improvement In Pain, But Not In Physical Functioning. *Ann Rheum Dis.* 2008;67 Suppl II:S411.
50. Osnes-Ringen H, Kvien TK, Henriksen J, Mowinckel P, Dagfinrud H. Improvement In Utility Scores After Orthopaedic Surgery In Patients With Inflammatory Arthropathies: A One-Year Observational Study Of 256 Patients. *Ann Rheum Dis.* 2008;67 Suppl II:S573.
51. Pappas DA, Giles JT. Do antitumor necrosis factor agents increase the risk of postoperative orthopedic infections? *Curr Opin Rheumatol.* 2008;20:450–6.
52. Park M-C, Park Y-B, Lee S-K. Outcomes of surgical treatment and risk of occurrence of surgery-related complications in patients with Behçet's disease. *Arthritis Rheum.* 2006;54 Suppl:S420.
53. Pieringer H, Stuby U, Biesenbach G. Patients with rheumatoid arthritis undergoing surgery: how should we deal with antirheumatic treatment? *Semin Arthritis Rheum.* 2007;36:278–86.
54. Pieringer H, Stuby U, Biesenbach G. The place of methotrexate perioperatively in elective orthopedic surgeries in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 2008;27:1217–20.
55. Rosandich PA, Kelley III JT, Conn DL. Perioperative management of patients with rheumatoid arthritis in the era of biologic response modifiers. *Curr Opin Rheumatol.* 2004;16:192–8.
56. Ruysen-Witrand A, Gossec L, Salliot C, Luc M, Duclos M, Guignard S, et al. Complication rates of 127 surgical procedures performed in rheumatic patients receiving tumor necrosis factor alpha blockers. *Arthritis Rheum.* 2005;52 Suppl:S856.
57. Ruysen-Witrand A, Gossec L, Salliot C, Luc M, Duclos M, Guignard S, et al. Complication rates of 127 surgical procedures performed in rheumatic patients receiving tumor necrosis factor alpha blockers. *Clin Exp Rheumatol.* 2007;25:430–6.
58. Shaw M, Mandell BF. Perioperative management of selected problems in patients with rheumatic diseases. *Rheum Dis Clin North Am.* 1999;25:623–38.
59. Singh JA, Jensen M, Harmsen W, Lewallen D, Gabriel SE. Cardiac and thromboembolic morbidity and mortality after total hip arthroplasty and total knee arthroplasty. *Ann Rheum Dis.* 2009;68 Suppl 3:S762.
60. Steuer A, Keat AC. Perioperative use of methotrexate-a survey of clinical practice in the UK. *Br J Rheumatol.* 1997;36:1009–11.
61. Takeuchi T, Minato K, Togo M, Nogami Y, Koike T. Orthopedic surgery during ongoing infliximab therapy is not associated with an increase in serious adverse drug reactions: results from the post marketing surveillance study in Japan. *Ann Rheum Dis.* 2007;66 Suppl II:S190.
62. Wendling D. Surgery in rheumatoid arthritis patients under anti-TNF-alpha therapy: what is the risk? *Clin Rheumatol.* 2007;26:1396–7.
63. Wilkinson J, Stanley D, Getty Ci. Surgical management of the rheumatoid patient. *Current Orthopaedics.* 2004;18: 357–70.
64. Wluka A, Buchbinder R, Hall S, Littlejohn G. Methotrexate and postoperative complications. *Ann Rheum Dis.* 2002;61:86–7.

65. Wolfe F, Zwillich SH. The long-term outcomes of rheumatoid arthritis: a 23-year prospective, longitudinal study of total joint replacement and its predictors in 1,600 patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1998;41:1072–82.
66. Yazdanyar S, Wasko MC, Kraemer KL, Ward MM. Hospital-based surgical procedures and the risk of perioperative cardiovascular events: A comparison study of rheumatoid arthritis and diabetes mellitus using the National Inpatient Sample of the Healthcare Cost and Utilization Project. *Arthritis Rheum.* 2010;62 Suppl:S433.
67. Alarcon GS, Moreland LW, Jaffe K, Phillips RM, Bocanegra T, Russell IJ. The use of methotrexate perioperatively in patients with rheumatoid arthritis undergoing major joint replacement surgery: will we ever have consensus about its use? *J Clin Rheumatol.* 1996;2:6–8.
68. Bibbo C, Anderson RB, Davis WH, Norton J. The influence of rheumatoid chemotherapy, age, and presence of rheumatoid nodules on postoperative complications in rheumatoid foot and ankle surgery: analysis of 725 procedures in 104 patients [corrected]. *Foot Ankle Int.* 2003;24:40–4.
69. Bridges Jr SL, López-Méndez A, Han KH, Tracy IC, Alarcón GS. Should methotrexate be discontinued before elective orthopedic surgery in patients with rheumatoid arthritis? *J Rheumatol.* 1991;18:984–8.
70. Carpenter MT, West SG, Vogelgesang SA, Casey Jones DE. Postoperative joint infections in rheumatoid arthritis patients on methotrexate therapy. *Orthopedics.* 1996;19:207–10.
71. den Broeder AA, Creemers MC, Fransen J, De Jong E, De Rooij DJ, Wymenga A, et al. Risk factors for surgical site infections and other complications in elective surgery in patients with rheumatoid arthritis with special attention for anti-tumor necrosis factor: a large retrospective study. *J Rheumatol.* 2007;34:689–95.
72. Escalante A, Beardmore TD. Risk factors for early wound complications after orthopedic surgery for rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1995;22:1844–51.
73. Fuerst M, Mohl H, Baumgartel K, Ruther W. Leflunomide increases the risk of early healing complications in patients with rheumatoid arthritis undergoing elective orthopedic surgery. *Rheumatol Int.* 2006;26:1138–42.
74. Giles JT, Bartlett SJ, Gelber AC, Nanda S, Fontaine K, Ruffing V, et al. Tumor necrosis factor inhibitor therapy and risk of serious postoperative orthopedic infection in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2006;55:333–7.
75. Grennan DM, Gray J, Loudon J, Fear S. Methotrexate and early postoperative complications in patients with rheumatoid arthritis undergoing elective orthopaedic surgery. *Ann Rheum Dis.* 2001;60:214–7.
76. Hirano Y, Kojima T, Kanayama Y, Kaneko A, Eto Y, Ishiguro N, et al. Influences of anti-tumour necrosis factor agents on postoperative recovery in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 2010;29:495–500.
77. Hirao M, Hashimoto J, Tsuboi H, Nampei A, Nakahara H, Yoshio N, et al. Laboratory and febrile features after joint surgery in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:654–7.
78. Hiroshima R, Kawakami K, Iwamoto T, Tokita A, Yano K, Sakuma Y, et al. Analysis of C-reactive protein levels and febrile tendency after joint surgery in rheumatoid arthritis patients treated with a perioperative 4-week interruption of tocilizumab. *Mod Rheumatol.* 2011;21:109–11.
79. Jain A, Witbreuk M, Ball C, Nanchahal J. Influence of steroids and methotrexate on wound complications after elective rheumatoid hand and wrist surgery. *J Hand Surg Am.* 2002;27:449–55.
80. Kanazawa T, Nishida K, Hashizume K, Nakahara H, Saito S, Ozaki T. Risk factors for surgical site infection and perioperative protocol in patients with rheumatoid arthritis receiving etanercept. *Ann Rheum Dis.* 2011;70 Suppl 3:S420.
81. Murata K, Yasuda T, Ito H, Yoshida M, Shimizu M, Nakamura T. Lack of increase in postoperative complications with low-dose methotrexate therapy in patients with rheumatoid arthritis undergoing elective orthopedic surgery. *Mod Rheumatol.* 2006;16:14–9.
82. Perhala RS, Wilke WS, Clough JD, Segal AM. Local infectious complications following large joint replacement in rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate versus those not treated with methotrexate. *Arthritis Rheum.* 1991;34:146–52.
83. Saech J, Maizus K, Owczarczyk K, Roehrs T, Benenson E, Rubbert A. Rituximab in patients with rheumatoid arthritis and surgical intervention. *Ann Rheum Dis.* 2009;68 Suppl 3: S443.
84. Sany J, Anaya JM, Cánovas F, Combe B, Jorgensen C, Saker S, et al. Influence of methotrexate on the frequency of postoperative infectious complications in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1993;20:1129–32.
85. Shergy WJ, Phillips RM, Hunt RE, Hernandez J. Infliximab and its impact on surgical outcomes in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2005;64 Suppl II:S465–6.
86. Talwalkar SC, Grennan DM, Gray J, Johnson P, Hayton MJ. Tumour necrosis factor alpha antagonists and early postoperative complications in patients with inflammatory joint disease undergoing elective orthopaedic surgery. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:650–1.
87. Tanaka N, Sakahashi H, Sato E, Hirose K, Ishima T, Ishii S. Examination of the risk of continuous leflunomide treatment on the incidence of infectious complications after joint arthroplasty in patients with rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol.* 2003;9:115–8.
88. Wendling D, Balblanc JC, Brousse A, Lohse A, Lehuède G, Garbuio P, et al. Surgery in patients receiving anti-tumour necrosis factor alpha treatment in rheumatoid arthritis: an observational study on 50 surgical procedures. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:1378–9.
89. 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;31:315–23.