

# Manejo perioperatorio de la terapia antirreumática

Luis Alonso González Naranjo<sup>1</sup>, Luis Alberto Ramírez Gómez<sup>2</sup>

## RESUMEN

Cuando se somete a cirugía a los pacientes con enfermedades reumáticas, una decisión difícil es si se suspende o no la medicación antirreumática durante el período perioperatorio. La mayor dificultad reside en lograr un equilibrio entre mantener el control de la enfermedad y optimizar la cicatrización de la herida quirúrgica, así como reducir al mínimo el riesgo de infección postoperatoria y el de otros tipos de morbilidad. En el presente manuscrito revisamos los datos disponibles sobre el uso de los glucocorticoides (GC), los medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD) y los productos biológicos en el período perioperatorio de pacientes con enfermedades reumáticas.

## PALABRAS CLAVE

*Artritis Reumatoide; Glucocorticoides; Procedimientos Quirúrgicos Operativos*

## SUMMARY

### Perioperative management of antirheumatic therapy

When patients with rheumatic diseases undergo surgery, a difficult decision is whether or not to suspend anti-rheumatic medication during the peri-operative period. The difficulty lay in striking a balance between maintaining control of the disease and optimizing wound healing along with minimizing the postoperative risk of infection and that of other morbidities. In this manuscript we review the available data on the use of glucocorticoids (GCs), disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) and biological agents in the peri-operative period of patients with rheumatic diseases.

---

<sup>1</sup> Profesor Asistente, Sección de Reumatología, Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Hospital Universitario San Vicente de Paúl, Medellín, Colombia.

<sup>2</sup> Profesor Titular, Sección de Reumatología, Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Hospital Universitario San Vicente de Paúl, Medellín, Colombia.

Correspondencia: Luis Alonso González Naranjo; lagnvvn@hotmail.com

Recibido: agosto 17 de 2010

Aceptado: enero 13 de 2011

## KEY WORDS

*Arthritis, Rheumatoid; Glucocorticoids; Surgical Procedures, Operative*

## INTRODUCCIÓN

Si bien existe alguna información sobre el impacto de los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), glucocorticoides (GC) y metotrexate (MTX) en el período perioperatorio, no hay datos suficientes sobre los medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD, por la sigla en inglés de *disease-modifying antirheumatic drugs*) diferentes al MTX. En estos casos, las recomendaciones sobre el tratamiento médico perioperatorio del paciente reumático se basan en consideraciones farmacológicas, modelos experimentales y animales, y en extrapolar la información obtenida de estudios de estos fármacos en otras enfermedades y rara vez en estudios en pacientes con enfermedad reumática.

Una decisión difícil es si se suspende o no el tratamiento inmunosupresor durante el período perioperatorio. La dificultad reside en lograr un equilibrio entre mantener el control de la enfermedad y optimizar la cicatrización de la herida quirúrgica, así como reducir al mínimo el riesgo de infección en el posoperatorio y el de otros tipos de morbilidad. La susceptibilidad a la infección está determinada por la terapia inmunosupresora, la enfermedad autoinmune y las enfermedades asociadas (1). En pacientes con artritis reumatoide (AR) el riesgo de infección es 13 veces mayor que en la población general (2).

En contraste con el alto riesgo de infección y el retraso de la cicatrización de la herida durante la terapia inmunosupresora, puede haber exacerbación de la enfermedad inflamatoria subyacente al reducir o suspender dicha terapia. Si se presenta un deterioro clínico y aumentan los marcadores de inflamación al disminuir la inmunosupresión, el médico debe determinar si tal situación es causada por una infección o por exacerbación de la enfermedad subyacente. El retraso en el inicio de los antibióticos puede poner al paciente en un alto riesgo de sepsis, mientras que la disminución de la terapia inmunosupresora lleva a exacerbación de la enfermedad de base lo cual afecta

el beneficio y el desenlace de la cirugía y aumenta la morbilidad en el postoperatorio (3).

Con la disponibilidad cada vez mayor de fármacos antirreumáticos, el paciente quirúrgico puede recibir muy diversas combinaciones de estos. Ahora que están disponibles los modificadores de la respuesta biológica y que se los usa cada vez más, es necesario dar recomendaciones sobre su empleo en el período perioperatorio.

## MEDICAMENTOS

Los medicamentos utilizados en las enfermedades reumáticas son los GC, los AINE (tradicionales e inhibidores selectivos de la cicloxigenasa-2 [COX-2]) y los DMARD. Entre estos últimos se encuentran los siguientes: tradicionales (metotrexate [MTX], leflunomida, sulfasalazina, azatioprina y antimaláricos), modificadores de la respuesta biológica como los inhibidores del factor de necrosis tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) (etanercept, infliximab, adalimumab, certolizumab), bloqueadores de la señal de coestimulación de los linfocitos T (abatacept), antagonistas del receptor de la interleuquina-1 (anakinra), el anticuerpo monoclonal recombinante humanizado dirigido contra el receptor de la interleuquina-6 (tocilizumab) y el anticuerpo monoclonal quimérico anti-CD20 (rituximab).

### Glucocorticoides

El uso prolongado de GC suprime el eje hipotálamico-pituitario-adrenal (HPA) lo cual se manifiesta por merma en la producción de la hormona liberadora de corticotropina en el hipotálamo, disminución en la liberación de corticotropina (ACTH) por la glándula pituitaria y descenso en la producción adrenal de esteroides. En este contexto, la suspensión de GC en el perioperatorio puede ser grave e incluso conducir a un choque circulatorio fatal (4). En cambio, su administración excesiva predispone a infecciones y empeora la cicatrización de la herida quirúrgica (5).

La cirugía y la reversión de la anestesia son activadores del eje HPA (6). Existe una variación interindividual en la respuesta del eje HPA al estrés quirúrgico, que se debe a las acciones de los anestésicos, analgésicos opiáceos endógenos y exógenos, antihipertensivos, edad, sueño e infección. Todos estos factores alteran la respuesta del eje HPA a la cirugía y a otros eventos

que desencadenan estrés. Además los patrones de secreción pulsátil de ACTH y cortisol contribuyen a la variabilidad en las respuestas al estrés quirúrgico (7).

La producción de cortisol, que es de 8-10 mg/día en personas sanas, aumenta a 50 mg/día en la cirugía menor y puede ser de 200 mg/día en la cirugía mayor (8). Es improbable que los pacientes sometidos a cirugía tengan suprimida la producción de cortisol si han recibido cualquier dosis de GC durante menos de 10 días o dosis de prednisona menores de 5 mg/día en la mañana, o reciben GC en días alternos (9). En pacientes que reciben crónicamente prednisona 10 mg/día o menos, en una dosis matinal, no es muy alto el riesgo de desarrollar insuficiencia adrenal sintomática, pero tampoco es nulo. De hecho, en algunos pacientes cuya dosis diaria de prednisona es de 7,5 mg por tres o más semanas, la suspensión brusca de los GC puede desencadenar una insuficiencia adrenal (10).

Se asume que el eje HPA está suprimido si el paciente presenta estigmas de síndrome de Cushing o ha recibido más de 20 mg/día de prednisona durante más de tres semanas (11). Se ha cuestionado el beneficio de la terapia suplementaria con GC durante el perioperatorio porque diferentes informes no muestran ningún riesgo grave de inestabilidad cardiovascular perioperatoria, hipotensión o choque en ausencia de un incremento en la dosis de GC (11,12); sin embargo, dado que la terapia suplementaria con GC pesa más que el riesgo de sus efectos adversos, varios autores la recomiendan en el perioperatorio según

la magnitud del estrés quirúrgico (tabla n.º 1) (11,13-15). En presencia de un estrés quirúrgico menor, la tasa de secreción diaria de cortisol y su nivel plasmático indican que el objetivo es una dosis de 25 mg de hidrocortisona o su equivalente. Por ejemplo, un paciente tratado con prednisona 5 mg interdiarios para AR y que va a ser sometido a herniorrafia inguinal, debería recibir 5 mg de prednisona en el preoperatorio. Para un estrés quirúrgico moderado (ejemplo: un reemplazo articular total), el objetivo es una dosis de hidrocortisona de 50 a 75 mg/día por uno a dos días o su equivalente. Por ejemplo, si un paciente con lupus eritematoso sistémico recibe 10 mg/día de prednisona, debería recibir en el preoperatorio 10 mg de prednisona (o su equivalente por vía parenteral) y 50 mg de hidrocortisona por vía intravenosa en el intraoperatorio. En el primer día postoperatorio se recomienda administrar 60 mg de hidrocortisona por vía intravenosa (20 mg cada 8 horas) y en el día dos del postoperatorio retornar a las dosis preoperatorias de GC (por vía enteral o parenteral). Para un estrés quirúrgico mayor el objetivo es una dosis de hidrocortisona de 100 a 150 mg/día por dos a tres días o su equivalente. Por ejemplo, un paciente con colitis ulcerativa que recibe 40 mg/día de prednisona y es sometido a una proctocolectomía, debería recibir 40 mg de prednisona o su equivalente por vía parenteral en el preoperatorio (dentro de las dos horas previas a la cirugía) y 50 mg de hidrocortisona por vía intravenosa cada 8 horas durante las primeras 48 a 72 horas luego de la cirugía (7).

**Tabla n.º 1. Recomendaciones para la terapia suplementaria adicional con glucocorticoides en pacientes con el eje HPA suprimido y sometidos a cirugía\***

| Tipo de cirugía   | Terapia suplementaria con glucocorticoides   |
|---|--|
| Procedimiento superficial: anestesia local, menos de una hora (biopsia cutánea, extracción dental)  | Continuar la dosis diaria normal.  |
| Cirugía menor (reparación de hernia inguinal)   | 25 mg de hidrocortisona o 5 mg de metilprednisolona intravenosa el día del procedimiento.  |
| Cirugía moderada (colecistectomía abierta, hemicolectomía, histerectomía abdominal, revascularización de miembro inferior, reemplazo total articular) | 50 a 75 mg de hidrocortisona o 10 -15 mg de metilprednisolona intravenosa el día del procedimiento. Disminuir rápidamente en uno a dos días a la dosis usual.    |
| Cirugía mayor (cirugía cardiotorácica, pancreatoduodenectomía, esofagogastrectomía, proctocolectomía total)   | 100 a 150 mg de hidrocortisona o 20 a 30 mg de metilprednisolona intravenosa el día del procedimiento. Disminuir rápidamente en dos a tres días a la dosis usual |
| Si no hay interferencia con la anestesia, la medicación oral se puede suministrar a pacientes con absorción enteral normal                            |  |

\*Tomado de las referencias 9 y 11.

Aunque un gran número de pacientes pueden no necesitar terapia suplementaria con GC durante el perioperatorio, administrárselas a todos los que tengan sospecha de supresión del eje HPA es más factible y más costo-efectivo que hacerles a todos pruebas endocrinas para evaluar la función de dicho eje. Así que con ese enfoque empírico se puede eliminar el riesgo de insuficiencia adrenal (16).

### **Antinflamatorios no esteroides tradicionales e inhibidores selectivos de la COX-2**

Con la excepción de la aspirina y los inhibidores selectivos de la COX-2, los AINE tradicionales inhiben reversiblemente la cicloxigenasa-1 (COX-1), lo cual disminuye la producción de tromboxano A<sub>2</sub> (agregante plaquetario) (17). Para evitar el efecto antiplaquetario durante la cirugía, se deben suspender los AINE tradicionales, diferentes a la aspirina, por un período de cuatro a cinco vidas medias del fármaco, que es el tiempo necesario para que ocurra su depuración completa. Por ejemplo, con relación a la cirugía, el ibuprofeno se debería suspender un día antes y el naproxeno cuatro días antes, debido a sus vidas medias de 2,5 y 15 horas, respectivamente (15). Los inhibidores selectivos de la COX-2 y los AINE tradicionales muy selectivos (ejemplo: meloxicam) tienen un impacto menor sobre la homeostasis comparados con los AINE tradicionales y son más seguros con respecto al riesgo de sangrado perioperatorio (18).

Otro efecto secundario de los AINE es su capacidad de retrasar la cicatrización de la herida y del hueso (5,11). La inhibición de la COX-1 y de la COX-2 disminuye la producción de prostaglandinas y, a la vez, la permeabilidad de las células endoteliales e inhibe la producción de ácido hialurónico, que es necesario en la fase proliferativa de la cicatrización porque favorece el depósito del colágeno y promueve una red que propicia la migración celular, de modo que se obtiene una cicatriz fina sin fibrosis ni retracción (19).

Dado que la aspirina inhibe irreversiblemente la COX-1, tiene una vida media corta (unos 20 minutos), se depura en tres horas y la vida media de las plaquetas es de aproximadamente 10 días, se recomienda suspenderla siete a 10 días antes de la cirugía, con el fin de evitar la inhibición de las plaquetas lo cual aumenta el sangrado intraoperatorio (20). Sin embargo, debido a la fuerte

asociación entre AR y enfermedad cardiovascular, la aspirina usualmente no se administra como antiinflamatorio sino como antiagregante plaquetario. En pacientes con antecedente de enfermedad cerebrovascular o coronaria, la suspensión de la aspirina favorece la recurrencia de eventos cardiovasculares especialmente en los primeros seis a 10 días (21). Por lo tanto, la decisión de suspender la aspirina antes de la cirugía depende de su indicación. Si se la administra como un antiinflamatorio se recomienda suspenderla siete a 10 días antes de la cirugía, pero si se la administra como antiagregante plaquetario en un paciente con alto riesgo cardiovascular, se la debe suspender lo más brevemente posible (11).

### **Drogas antirreumáticas modificadoras de la enfermedad (DMARD)**

#### **Metotrexate**

En los años 90 se publicaron los primeros estudios sobre el uso de MTX y las complicaciones perioperatorias. Sus resultados fueron controvertidos y el número de pacientes por estudio era pequeño. Bridges y colaboradores (22) publicaron un estudio retrospectivo de 38 pacientes con AR sometidos a cirugía ortopédica electiva. Los pacientes que continuaron MTX hasta menos de cuatro semanas antes de la cirugía tuvieron más complicaciones (infección de la prótesis articular o infección o dehiscencia de la herida) que quienes lo suspendieron cuatro semanas antes de la cirugía. En otro estudio retrospectivo de 60 pacientes con MTX y 61 sin él sometidos a artroplastia total, Perhala y colaboradores (23) no encontraron diferencias entre los grupos con respecto a complicaciones como infecciones postoperatorias y mala cicatrización de las heridas. Jain y colaboradores (24) efectuaron un estudio retrospectivo de 80 pacientes con AR a quienes se les hicieron 129 cirugías de muñeca. No hubo diferencia estadísticamente significativa en el riesgo de infección o dehiscencia de la herida entre quienes recibieron MTX, GC, ambos o ninguno de estos fármacos. Sany y colaboradores (25) llevaron a cabo un estudio prospectivo con asignación aleatoria controlado en 64 pacientes con AR sometidos a cirugía ortopédica; la mitad de ellos suspendieron el MTX siete días antes de la cirugía, mientras que los restantes no lo suspendieron. No hubo infección posoperatoria en ningún grupo y el número de casos de cicatrización

prolongada de la herida fue comparable en ambos grupos. Carpenter y colaboradores (26) en un estudio prospectivo de 32 pacientes sometidos a artroplastia de cadera, encontraron más infecciones locales postoperatorias en los pacientes que no suspendieron el MTX que en quienes lo suspendieron la semana antes y la semana del procedimiento quirúrgico. Ningún paciente presentó en el postoperatorio exacerbaciones de la AR. En otro estudio prospectivo con asignación aleatoria controlado, Grennan y colaboradores (27) evaluaron 388 pacientes con AR sometidos a cirugías ortopédicas electivas. Los que continuaron el MTX tuvieron significativamente menos exacerbaciones de la AR que quienes lo suspendieron. En otro estudio retrospectivo, Murata y colaboradores (28) no encontraron aumento en las complicaciones postoperatorias (infección y mala cicatrización de la herida), con bajas dosis de MTX (2-8 mg/semana). Además, la continuidad del MTX en el perioperatorio disminuyó las recaídas de la enfermedad, especialmente en AR grave.

Con base en los resultados obtenidos en los estudios anteriores, la recomendación de expertos de un amplio panel internacional de reumatólogos es que se puede continuar sin problemas el MTX durante el perioperatorio en pacientes con AR sometidos a cirugía ortopédica electiva (29). Sin embargo, se debe tener precaución si hay comorbilidades como insuficiencia renal, hepática o respiratoria y en pacientes de la tercera edad. En tales condiciones, se recomienda suspender el MTX la semana de la cirugía y una a dos semanas después de ella con el fin de evitar su acumulación y la de sus metabolitos (11). Respecto a la cirugía no ortopédica no electiva no se han publicado estudios.

### **Leflunomida**

La información sobre el uso perioperatorio de leflunomida es limitada. En un estudio prospectivo, Fuerst y colaboradores (30) analizaron el riesgo de complicaciones en la cicatrización de las heridas en pacientes con AR y artritis psoriásica después de una cirugía ortopédica electiva. La incidencia de complicaciones en la cicatrización de las heridas en el postoperatorio inmediato fue significativamente mayor en pacientes tratados con leflunomida que en los tratados con MTX (40,6% y 13,6% respectivamente,

$p = 0,01$ ). En otro estudio prospectivo hecho en 82 pacientes con AR sometidos a artroplastia total, la incidencia de infección local luego de la cirugía en los tratados con leflunomida fue similar (6,1%) a la de quienes no recibieron esta droga durante dos semanas antes y dos semanas después de la cirugía (6,3%) (31). Debido a la larga vida media (~2 semanas) de su metabolito activo, A77 1726, es improbable que la suspensión de la leflunomida durante al menos dos meses influya sustancialmente en la tasa de complicaciones perioperatorias. Por ende, algunos autores recomiendan no suspenderla antes de la cirugía (1), mientras que otros consideran que se la debe suspender dos semanas antes de la cirugía y reanudar su administración tres días después de esta (15).

### **Sulfasalazina**

Su vida media es de ocho horas y su eliminación es principalmente renal. No hay estudios que proporcionen respuestas definitivas sobre si se la debe suspender y por cuánto tiempo en el perioperatorio. Dado que la tasa de filtración glomerular puede disminuir luego de la cirugía en pacientes predispuestos, la conducta apropiada es la suspensión de la sulfasalazina al menos el día de la cirugía (11).

### **Hidroxicloroquina**

En estudios efectuados en pacientes con AR no se encontró aumento en el riesgo de complicaciones como infección postoperatoria, mala cicatrización de las heridas y complicaciones hemorrágicas asociadas con el uso de la hidroxicloroquina (32,33). Se ha utilizado esta droga para prevenir el tromboembolismo venoso postoperatorio después de cirugía ortopédica. Tal efecto benéfico se observó en algunos estudios (34,35), pero no en otros (36). Dado que su vida media es de 40 a 50 días (37) y su perfil de toxicidad es bajo, se puede continuar la hidroxicloroquina antes y después de la cirugía (3,11,15).

### **Azatioprina**

El uso de azatioprina no se ha asociado con complicaciones postoperatorias, incluso en pacientes con enfermedad de Crohn sometidos a cirugía abdominal (38). En pacientes con colitis ulcerativa, el uso de azatioprina antes de la colectomía y anastomosis

íleo-anal con reservorio no se asoció con aumento en las complicaciones postoperatorias como infección, dehiscencia de la herida o fugas anastomóticas (39). Igualmente, en un estudio retrospectivo de pacientes con AR el uso de azatioprina no se asoció con mala cicatrización de las heridas (32). Además de los hallazgos anteriores y dado que se la administra poco después del trasplante renal (40), la azatioprina se considera un medicamento seguro. Algunos autores recomiendan suspenderla solo el día de la cirugía, cuando se requiere tener el estómago vacío (11).

### **Micofenolato mofetil**

El micofenolato mofetil (MMF) se convierte en el hígado por hidrólisis de ésteres en su metabolito activo, el ácido micofenólico, que inhibe de manera reversible la actividad de la inosina-monofosfato-deshidrogenasa (IMPDH) durante la síntesis de ADN en la fase S del ciclo celular y cuya vida media es de 16 horas (41). La información disponible sobre el uso perioperatorio de MMF proviene de estudios efectuados en pacientes trasplantados (42,43). En pacientes trasplantados de riñón el uso de MMF se asoció con un mayor riesgo de desarrollar complicaciones infecciosas y no infecciosas (hernias incisionales o dehiscencia de la fascia) de la herida (42). Comparado con la azatioprina, el MMF se ha asociado con un riesgo mayor de complicaciones relacionadas con la cicatrización de las heridas luego del trasplante (44). No hay información disponible sobre el uso perioperatorio de MMF en pacientes con enfermedad reumática y, por ende, no hay una respuesta definitiva sobre si se lo debe suspender y por cuánto tiempo durante el perioperatorio. Sin embargo, con base en la farmacocinética sería prudente suspenderlo cuatro a cinco vidas medias (tres días) antes de la cirugía y reiniciarlo tres días después.

### **Modificadores de la respuesta biológica**

#### **Inhibidores del factor de necrosis tumoral- $\alpha$**

El TNF- $\alpha$  es una citocina inflamatoria que se encuentra elevada en el líquido y las membranas sinoviales de los pacientes con AR (45). El principal efecto secundario de la terapia con anti-TNF- $\alpha$  es un incremento en el riesgo de infección especialmente durante los primeros seis meses de tratamiento (46,47). Independientemente de las complicaciones

infecciosas, los anti-TNF- $\alpha$  influyen en la cicatrización de las heridas. Los estudios en animales sugieren que estos agentes biológicos afectan la cicatrización de las heridas, pero no está claro si son perjudiciales o beneficiosos (11), aunque es más probable que puedan empeorarla. Un estudio en ratas sugiere que la producción excesiva de TNF- $\alpha$  puede inhibir la cicatrización de las heridas cutáneas y que el bloqueo del TNF- $\alpha$  puede recuperar la actividad de los fibroblastos para permitir una cicatrización normal (48).

Existe poca evidencia sobre las tasas de complicaciones perioperatorias en pacientes con AR tratados con anti-TNF- $\alpha$  y sometidos a procedimientos ortopédicos. En un estudio prospectivo se evaluaron las complicaciones infecciosas y las alteraciones en la cicatrización de la herida después de una cirugía electiva de pie y tobillo en pacientes con AR seguidos durante un año. En dicho estudio se compararon pacientes tratados con anti-TNF- $\alpha$  ( $n = 16$ ) con pacientes tratados con otros DMARD ( $n = 15$ ). Las complicaciones infecciosas y de la cicatrización fueron similares en ambos grupos. Los resultados de este estudio indican que no hay un riesgo elevado de complicaciones asociadas con el uso perioperatorio de anti-TNF- $\alpha$  comparado con terapias no biológicas (49).

En un estudio retrospectivo, den Broeder y colaboradores (50) compararon pacientes con AR sometidos a cirugía electiva ( $n = 768$ ) que no habían recibido anti-TNF- $\alpha$  con los que habían suspendido estas drogas por lo menos durante cuatro vidas medias y con quienes las habían continuado. El principal hallazgo de este estudio fue que la continuidad o interrupción de los anti-TNF- $\alpha$  no parece tener una gran influencia sobre el riesgo de infección del sitio quirúrgico. Por el contrario, en otro estudio retrospectivo, Giles y colaboradores (51) demostraron una asociación significativa entre la presencia de infección temprana grave después de la cirugía ortopédica y el tratamiento con anti-TNF- $\alpha$  en pacientes con AR. Ruyssen-Witrand y colaboradores (52), en un análisis retrospectivo de 770 individuos tratados con anti-TNF- $\alpha$ , 92 de ellos (con AR), sometidos a 127 procedimientos quirúrgicos (84,3% de ellos ortopédicos), encontraron una tasa de infección del 6,5% luego de los procedimientos ortopédicos.

La interrupción del tratamiento por más de cinco vidas medias antes de la cirugía no disminuyó el riesgo de infección postoperatoria.

A pesar de la poca evidencia sobre el uso de anti-TNF- $\alpha$  durante el perioperatorio, la conducta más prudente es suspender su administración si es posible. Se han publicado algunas recomendaciones sobre el uso de anti-TNF- $\alpha$  durante el perioperatorio. El *Club Rheumatismes et Inflammation* (CRI) ha publicado algunas guías basadas en la experiencia clínica y en la vida media del medicamento (infiximab: nueve días; adalimumab: 12-14 días; etanercept: cuatro días). Para una cirugía electiva en "ambiente estéril", como una operación de catarata, se recomienda suspender el infiximab por un período mínimo de un mes, el adalimumab por tres a cuatro semanas y el etanercept por una a dos semanas. Para cirugías en "ambiente séptico", como una sigmoiditis, o en una situación de "riesgo séptico", tal como un reemplazo articular, el CRI recomienda suspender el infiximab por ocho semanas, el adalimumab por cuatro a seis semanas y el etanercept por dos a tres semanas. El tratamiento se debe reanudar después de la cicatrización de las heridas y en ausencia de infección (53). Estas guías fueron actualizadas posteriormente por diversas razones. En primer lugar, el amplio uso de los anti-TNF- $\alpha$ , y por lo tanto una mayor experiencia con ellos, especialmente en el tratamiento perioperatorio. En segundo lugar, las guías anteriores se basaban principalmente en conceptos farmacológicos, como la vida media del medicamento, lo cual tiene sus limitaciones. En tercer lugar, es difícil especificar una duración total de la interrupción de la terapia anti-TNF- $\alpha$  antes de la cirugía, porque esto depende de diferentes factores como el tipo de intervención ("en ambiente estéril", en "ambiente séptico", en condiciones de "riesgo séptico"), el fármaco utilizado, los riesgos inherentes a cada paciente en particular (historia de infecciones, prótesis articulares, diabetes, uso de GC, etc.), la gravedad de su enfermedad reumática y el riesgo de exacerbaciones al suspender los anti-TNF- $\alpha$  durante un período prolongado. Las guías actualizadas del CRI recomiendan una interrupción prequirúrgica más corta de los anti-TNF- $\alpha$ , la cual no está directamente relacionada con la vida media de los medicamentos. Para el etanercept, el CRI recomienda suspenderlo al menos dos semanas antes de la cirugía y para el

infiximab y adalimumab, al menos cuatro semanas antes de la cirugía (54,55).

De acuerdo con las guías de la *Sociedad Británica de Reumatología* para la prescripción de inhibidores del TNF- $\alpha$  en adultos con AR, el tratamiento con infiximab, etanercept y adalimumab se debe suspender dos a cuatro semanas antes de una cirugía mayor y reanudarlo en el postoperatorio una vez que la cicatrización sea satisfactoria y no haya evidencia de infección (47).

### **Rituximab**

Su uso en el tratamiento de la AR frecuentemente se reserva para pacientes en quienes ha fracasado la mayoría de los DMARD disponibles, incluyendo los anti-TNF- $\alpha$ . Originalmente fue aprobado en combinación con quimioterapia (rituximab más ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona) para el tratamiento del linfoma no-Hodgkin, por lo que la mayoría de los datos de seguridad provienen de la literatura oncológica. Rituximab reduce la población de linfocitos B y los niveles de inmunoglobulinas. No parece haber ningún aumento en la incidencia de la infección cuando se compara con la quimioterapia sola (56). En estudios clínicos de rituximab para el tratamiento de AR se han observado resultados similares. En un estudio controlado con asignación aleatoria, 161 pacientes con AR se asignaron al azar a cuatro grupos terapéuticos diferentes (MTX solo, rituximab solo, rituximab y MTX, rituximab y ciclofosfamida) y no se observó aumento en las infecciones en los pacientes tratados con rituximab (57).

No se ha publicado información clínica con respecto a las complicaciones posquirúrgicas con rituximab. Como con cualquier agente biológico que altere el sistema inmune, existe el riesgo de complicaciones infecciosas y de las relacionadas con la cicatrización de las heridas. En pacientes con AR tratados con este medicamento, se produce una disminución prolongada de células B, que puede durar hasta un año (58). Al igual que con la terapia anti-TNF- $\alpha$ , el CRI recomienda que el intervalo entre la última infusión de rituximab y la cirugía programada dependa de las siguientes circunstancias: tipo de cirugía, riesgos inherentes de cada paciente, gravedad de la enfermedad articular y grado de

control logrado con el tratamiento. En pacientes programados para cirugía electiva cuya respuesta terapéutica sea inadecuada se recomienda posponer la cirugía y cambiar a otra terapia; si la enfermedad está bien controlada y considerando que la vida media del rituximab es de 20,8 días (8,6 a 36 días), se recomienda un intervalo de seis meses (cinco veces la vida media de 36 días) entre la última infusión de rituximab y la cirugía programada (59).

Cuando la cirugía es urgente, no se debiera administrar una segunda infusión de rituximab si la intervención se debe efectuar en los primeros 14 días después de la primera. Si el paciente ha recibido ambas dosis se recomiendan antibióticos profilácticos cuando el procedimiento conlleva un alto riesgo de infección y no volver a tratar con rituximab hasta lograr la cicatrización completa y que no haya infección (59).

**Tabla n.º 2. Manejo de los antirreumáticos en el período perioperatorio\***

|                                    |  |
|------------------------------------|--|
| Aspirina                           | Suspenderla 7-10 días antes de la cirugía  |
| AINE tradicionales                 | Suspenderlos por un período equivalente a cuatro a cinco vidas medias  |
| Inhibidores selectivos de la COX-2 | No es necesario suspenderlos a menos que exista riesgo de desarrollar una insuficiencia renal  |
| Metotrexate                        | Continuar sin interrupción salvo que esté presente alguna de las siguientes situaciones: edad avanzada, insuficiencia renal, hepática o respiratoria; diabetes mellitus no controlada, abuso de etanol. En tales circunstancias se recomienda suspenderlo la semana de la cirugía y una a dos semanas después de esta  |
| Leflunomida                        | Suspenderla dos semanas antes de la cirugía y reiniciarla tres días luego del procedimiento; otros autores consideran innecesaria su suspensión.   |
| Sulfasalazina y azatioprina        | Suspenderlas el día antes de la cirugía y reiniciarlas tres días después de esta   |
| Hidroxicloroquina                  | Continuar sin interrupción   |
| Inhibidores del TNF- $\alpha$      | Etanercept: suspenderlos al menos dos semanas antes de la cirugía; reiniciarlos en el posoperatorio una vez que la cicatrización sea satisfactoria y no haya evidencia de infección<br>Infliximab y adalimumab: suspenderlos al menos cuatro semanas antes de la cirugía; reiniciarlos en el posoperatorio una vez que la cicatrización sea satisfactoria y no haya evidencia de infección |
| Rituximab                          | El intervalo recomendado entre la última infusión y una cirugía electiva es de seis meses  |
| Abatacept                          | Suspenderlo dos meses antes de una cirugía electiva  |
| Tocilizumab                        | Suspenderlo cuatro semanas antes de una cirugía electiva   |

\* Tomado de las referencias 13, 53, 62, 64.

### Abatacept

Su uso está aprobado para el tratamiento de pacientes con AR con respuesta inadecuada a los DMARD. Datos obtenidos de estudios controlados con asignación aleatoria indican que las tasas de infección grave con abatacept son comparables a las que se han observado en estudios con MTX o con anti-TNF- $\alpha$ . No se recomienda su uso concomitante con otros productos biológicos por la alta tasa de infecciones graves (60). La cirugía en pacientes con AR tratados con abatacept puede, en teoría, dar lugar a complicaciones infecciosas y/o retraso en la

cicatrización. Sin embargo, en los estudios publicados no se han evaluado en detalle estos riesgos.

Al igual que con las otras terapias biológicas, los miembros del CRI (61) indican que el intervalo comprendido entre la última infusión de abatacept y la cirugía programada depende del tipo de intervención y de factores relacionados con el paciente como la gravedad de la AR y el grado de control logrado con el tratamiento. En pacientes tratados con abatacept programados para una cirugía electiva, la conducta que se debe seguir depende del control de la AR. Si esta no se ha controlado, es necesario cambiar a otra terapia

y se debe postergar la cirugía. Si la enfermedad está controlada, la aplicación de la regla de cinco veces la vida media (13 días, con un rango de ocho a 25 para el abatacept) proporcionaría un amplio rango de 40 a 200 días. Debido a su vida media de eliminación y a la ausencia de datos clínicos disponibles, los expertos recomiendan suspender el tratamiento con abatacept dos meses antes de la cirugía (61).

En pacientes que requieren una cirugía de emergencia, los expertos sugieren utilizar antibióticos profilácticos si el procedimiento conlleva un alto riesgo de infección y no reanudar el tratamiento con abatacept hasta que se logre una cicatrización completa y no haya evidencia de infección (61).

### **Tocilizumab**

La información disponible sobre el uso perioperatorio de tocilizumab es bastante limitada. Dado que esta droga puede retrasar la cicatrización, dar lugar a complicaciones infecciosas y suprimir los signos de infección postoperatoria (ausencia de fiebre, PCR normal) (62), el *Colegio Japonés de Reumatología* recomienda posponer la cirugía hasta por lo menos 14 días después de la última infusión de tocilizumab (63). Dadas su vida media (ocho días, mayor con múltiples dosis) y la persistencia de los niveles de fármaco activo cuatro semanas luego de la infusión, los expertos del CRI recomiendan interrumpir la terapia con tocilizumab al menos cuatro semanas antes de la cirugía y reanudarla únicamente si la cicatrización es completa y no hay evidencia de infección. En pacientes que requieren una cirugía de urgencia se debe suspender el tocilizumab, administrar antibióticos profilácticos si la cirugía tiene un riesgo elevado de infección y reiniciarlo una vez se haya logrado la cicatrización y en ausencia de infección (64).

### **CONCLUSIÓN**

La continuidad o suspensión de los antirreumáticos durante el perioperatorio es un desafío para el clínico porque la primera conlleva mayor riesgo de infección y de retraso en la cicatrización, mientras que la segunda favorece las exacerbaciones de la enfermedad lo cual limita la rehabilitación adecuada después de la cirugía. Es limitada la información disponible sobre

el uso de antirreumáticos en el perioperatorio, con excepción de los GC, AINE y MTX. Respecto a los productos biológicos, las recomendaciones del CRI son de gran utilidad mientras se obtiene más información sobre su uso en tales circunstancias.

### **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Kaandorp CJ, Van Schaardenburg D, Krijnen P, Habbema JD, Laar MA van de. Risk factors for septic arthritis in patients with joint disease. A prospective study. *Arthritis Rheum.* 1995 Dec; 38(12):1819-25.
2. Doran MF, Crowson CS, Pond GR, O'Fallon WM, Gabriel SE. Predictors of infection in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2002 Sep;46(9):2294-300.
3. Härle P, Straub RH, Fleck M. Perioperative management of immunosuppression in rheumatic diseases-what to do? *Rheumatol Int.* 2010 Jun;30(8):999-1004.
4. Lewis L, Robinson RF, Yee J, Hacker LA, Eisen G. Fatal adrenal cortical insufficiency precipitated by surgery during prolonged continuous cortisone treatment. *Ann Intern Med.* 1953 Jul;39(1):116-26.
5. Busti AJ, Hooper JS, Amaya CJ, Kazi S. Effects of perioperative antiinflammatory and immunomodulating therapy on surgical wound healing. *Pharmacotherapy.* 2005 Nov;25(11):1566-91.
6. Udelsman R, Norton JA, Jelenich SE, Goldstein DS, Linehan WM, Loriaux DL, et al. Responses of the hypothalamic-pituitary-adrenal and renin-angiotensin axes and the sympathetic system during controlled surgical and anesthetic stress. *J Clin Endocrinol Metab.* 1987 May;64(5):986-94.
7. Salem M, Tainsh RE, Bromberg J, Loriaux DL, Chernow B. Perioperative glucocorticoid coverage. A reassessment 42 years after emergence of a problem. *Ann Surg.* 1994 Apr;219(4):416-25.
8. Lamberts SW, Bruining HA, Jong FH de. Corticosteroid therapy in severe illness. *N Engl J Med.* 1997 Oct 30;337(18):1285-92.
9. LaRochelle GE, LaRochelle AG, Ratner RE, Borenstein DG. Recovery of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis in patients with rheumatic diseases receiving low-dose prednisone. *Am J Med.* 1993 Sep;95(3):258-64.

10. Cooper MS, Stewart PM. Corticosteroid insufficiency in acutely ill patients. *N Engl J Med*. 2003 Feb 20;348(8):727-34.
11. Pieringer H, Stuby U, Biesenbach G. Patients with rheumatoid arthritis undergoing surgery: how should we deal with antirheumatic treatment? *Semin Arthritis Rheum*. 2007 Apr;36(5):278-86.
12. Udelsman R, Ramp J, Gallucci WT, Gordon A, Lipford E, Norton JA, et al. Adaptation during surgical stress. A reevaluation of the role of glucocorticoids. *J Clin Invest*. 1986 Apr;77(4):1377-81.
13. Friedman RJ, Schiff CF, Bromberg JS. Use of supplemental steroids in patients having orthopaedic operations. *J Bone Joint Surg Am*. 1995 Dec;77(12):1801-6.
14. Coursin DB, Wood KE. Corticosteroid supplementation for adrenal insufficiency. *JAMA*. 2002 Jan 9;287(2):236-40.
15. Rosandich PA, Kelley JT, Conn DL. Perioperative management of patients with rheumatoid arthritis in the era of biologic response modifiers. *Curr Opin Rheumatol*. 2004 May;16(3):192-8.
16. Krasner AS. Glucocorticoid-induced adrenal insufficiency. *JAMA*. 1999 Aug 18;282(7):671-6.
17. Burch JW, Stanford N, Majerus PW. Inhibition of platelet prostaglandin synthetase by oral aspirin. *J Clin Invest*. 1978 Feb;61(2):314-9.
18. Blaicher AM, Landsteiner HT, Zwerina J, Leitgeb U, Volf I, Hoerauf K. Effect of non-selective, non-steroidal anti-inflammatory drugs and cyclo-oxygenase-2 selective inhibitors on the PFA-100 closure time. *Anaesthesia*. 2004 Nov;59(11):1100-3.
19. Williams DT, Harding K. Healing responses of skin and muscle in critical illness. *Crit Care Med*. 2003 Aug;31(8 Suppl):S547-57.
20. Taggart DP, Siddiqui A, Wheatley DJ. Low-dose preoperative aspirin therapy, postoperative blood loss, and transfusion requirements. *Ann Thorac Surg*. 1990 Sep;50(3):424-8.
21. Ferrari E, Benhamou M, Cerboni P, Marcel B. Coronary syndromes following aspirin withdrawal: a special risk for late stent thrombosis. *J Am Coll Cardiol*. 2005 Feb 1;45(3):456-9.
22. Bridges 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 Jul;18(7):984-8.
23. 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 Feb;34(2):146-52.
24. 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 May;27(3):449-55.
25. Sany J, Anaya JM, Canovas 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 Jul;20(7):1129-32.
26. Carpenter MT, West SG, Vogelgesang SA, Casey Jones DE. Postoperative joint infections in rheumatoid arthritis patients on methotrexate therapy. *Orthopedics*. 1996 Mar;19(3):207-10.
27. 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 Mar;60(3):214-7.
28. 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 Jan;16(1):14-9.
29. Visser K, Katchamart W, Loza E, Martinez-Lopez JA, Salliot C, Trudeau J, et al. Multinational evidence-based recommendations for the use of methotrexate in rheumatic disorders with a focus on rheumatoid arthritis: integrating systematic literature research and expert opinion of a broad international panel of rheumatologists in the 3E. *Ann Rheum Dis*. 2009 Jul;68(7):1086-93.
30. Fuerst M, Möhl H, Baumgärtel K, Rütger W. Leflunomide increases the risk of early healing complications in patients with rheumatoid arthritis undergoing elective orthopedic surgery. *Rheumatol Int*. 2006 Oct;26(12):1138-42.
31. 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 Apr;9(2):115-8.
32. Escalante A, Beardmore TD. Risk factors for early wound complications after orthopedic surgery for rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1995 Oct;22(10):1844-51.
  33. Loudon JR. Hydroxychloroquine and postoperative thromboembolism after total hip replacement. *Am J Med*. 1988 Oct 14;85(4A):57-61.
  34. Chrisman OD, Snook GA, Wilson TC, Short JY. Prevention of venous thromboembolism by administration of hydroxychloroquine. A preliminary report. *J Bone Joint Surg Am*. 1976 Oct;58(7):918-20.
  35. Johnson R, Loudon JR. Hydroxychloroquine sulfate prophylaxis for pulmonary embolism for patients with low-friction arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res*. 1986 Oct;(211):151-3.
  36. Cooke ED, Dawson MH, Ibbotson RM, Bowcock SA, Ainsworth ME, Pilcher MF. Failure of orally administered hydroxychloroquine sulphate to prevent venous thromboembolism following elective hip operations. *J Bone Joint Surg Am*. 1977 Jun;59(4):496-500.
  37. Furst DE. Pharmacokinetics of hydroxychloroquine and chloroquine during treatment of rheumatic diseases. *Lupus*. 1996 Jun;5 Suppl 1S11-5.
  38. Colombel JF, Loftus EV, Tremaine WJ, Pemberton JH, Wolff BG, Young-Fadok T, et al. Early postoperative complications are not increased in patients with Crohn's disease treated perioperatively with infliximab or immunosuppressive therapy. *Am J Gastroenterol*. 2004 May;99(5):878-83.
  39. Mahadevan U, Loftus EV, Tremaine WJ, Pemberton JH, Harmsen WS, Schleck CD, et al. Azathioprine or 6-mercaptopurine before colectomy for ulcerative colitis is not associated with increased postoperative complications. *Inflamm Bowel Dis*. 2002 Sep;8(5):511-6.
  40. Brinker KR, Dickerman RM, Gonwa TA, Hull AR, Langley JW, Long DL, et al. A randomized trial comparing double-drug and triple-drug therapy in primary cadaveric renal transplants. *Transplantation*. 1990 Jul;50(1):43-9.
  41. Platz KP, Sollinger HW, Hullett DA, Eckhoff DE, Eugui EM, Allison AC. RS-61443--a new, potent immunosuppressive agent. *Transplantation*. 1991 Jan; 51(1):27-31.
  42. Humar A, Ramcharan T, Denny R, Gillingham KJ, Payne WD, Matas AJ. Are wound complications after a kidney transplant more common with modern immunosuppression? *Transplantation*. 2001 Dec 27;72(12):1920-3.
  43. Kuppahally S, Al-Khaldi A, Weisshaar D, Valentine HA, Oyer P, Robbins RC, et al. Wound healing complications with de novo sirolimus versus mycophenolate mofetil-based regimen in cardiac transplant recipients. *Am J Transplant*. 2006 May;6(5 Pt 1):986-92.
  44. Meier-Kriesche HU, Friedman G, Jacobs M, Mulgaonkar S, Vaghela M, Kaplan B. Infectious complications in geriatric renal transplant patients: comparison of two immunosuppressive protocols. *Transplantation*. 1999 Nov 27;68(10):1496-502.
  45. Cope AP, Aderka D, Doherty M, Engelmann H, Gibbons D, Jones AC, et al. Increased levels of soluble tumor necrosis factor receptors in the sera and synovial fluid of patients with rheumatic diseases. *Arthritis Rheum*. 1992 Oct;35(10):1160-9.
  46. Galloway JB, Hyrich KL, Mercer LK, Dixon WG, Fu B, Ustianowski AP et al. Anti-TNF therapy is associated with an increased risk of serious infections in patients with rheumatoid arthritis especially in the first 6 months of treatment: updated results from the British Society for Rheumatology Biologics Register with special emph. *Rheumatology (Oxford)*. 2011 Jan;50(1):124-31.
  47. Ledingham J, Deighton C. Update on the British Society for Rheumatology guidelines for prescribing TNFalpha blockers in adults with rheumatoid arthritis (update of previous guidelines of April 2001). *Rheumatology (Oxford)*. 2005 Feb;44(2):157-63.
  48. Kawaguchi H, Hizuta A, Tanaka N, Orita K. Role of endotoxin in wound healing impairment. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol*. 1995 Sep;89(3):317-27.
  49. Bibbo C, Goldberg JW. Infectious and healing complications after elective orthopaedic foot and ankle surgery during tumor necrosis factor-alpha inhibition therapy. *Foot Ankle Int*. 2004 May 25(5):331-5.
  50. Broeder AA den, Creemers MCW, Fransen J, Jong E de, Rooij D-JR de, 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 Apr;34(4):689-95.
51. 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 Apr 15;55(2):333-7.
  52. 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*. 25(3):430-6.
  53. Pham T, Claudepierre P, Deprez X, Fautrel B, Goupille P, Hilliquin P, et al. Anti-TNF alpha therapy and safety monitoring. Clinical tool guide elaborated by the Club Rhumatismes et Inflammations (CRI), section of the French Society of Rheumatology (Société Française de Rhumatologie, SFR). *Joint Bone Spine*. 2005 Jun;72 Suppl 1S1-58.
  54. Goupille P, Pham T, Sibilia J, Mariette X. Perioperative management of patients with rheumatoid arthritis treated with TNF-alpha blocking agents. *Semin Arthritis Rheum*. 2007 Dec;37(3):202-3; author reply 203.
  55. Pham T, Fautrel B, Dernis E, Goupille P, Guillemin F, Le Loët X, et al. Recommendations of the French Society for Rheumatology regarding TNFalpha antagonist therapy in patients with ankylosing spondylitis or psoriatic arthritis: 2007 update. *Joint Bone Spine*. 2007 Dec;74(6):638-46.
  56. White CA, Weaver RL, Grillo-López AJ. Antibody-targeted immunotherapy for treatment of malignancy. *Annu Rev Med*. 2001 Jan;52:125-45.
  57. Edwards JCW, Szczepanski L, Szechinski J, Filipowicz-Sosnowska A, Emery P, Close DR, et al. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2004 Jun 17;350(25):2572-81.
  58. Rehnberg M, Amu S, Tarkowski A, Bokarewa MI, Brissler M. Short- and long-term effects of anti-CD20 treatment on B cell ontogeny in bone marrow of patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2009 Jan;11(4):R123.
  59. Sibilia. Rituximab (MabThera) therapy and safety management. Clinical tool guide. *Joint Bone Spine*. 2008 Jun;75 Suppl 1S1-99.
  60. Weinblatt M, Combe B, Covucci A, Aranda R, Becker JC, Keystone E. Safety of the selective costimulation modulator abatacept in rheumatoid arthritis patients receiving background biologic and nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs: A one-year randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum*. 2006 Sep;54(9):2807-16.
  61. Pham T, Claudepierre P, Constantin A, Fautrel B, Gossec L, Gottenberg J-E, et al. Abatacept therapy and safety management. *Joint Bone Spine*. 2009 May;76 Suppl 1S3-S55.
  62. 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 May;68(5):654-7.
  63. Koike R, Harigai M, Atsumi T, Amano K, Kawai S, Saito K, et al. Japan College of Rheumatology 2009 guidelines for the use of tocilizumab, a humanized anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody, in rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 2009 Jan;19(4):351-7.
  64. Pham T, Claudepierre P, Constantin A, Bandt M de, Fautrel B, Gossec L, et al. Tocilizumab: therapy and safety management. *Joint Bone Spine*. 2010 Jun;77 Suppl 1S3-100.

