

# ***Consideraciones preoperatorias en pacientes con artritis reumatoide sometidos a cirugía ortopédica. Nuevas terapias biológicas***

## **Preoperative considerations in patients with rheumatoid arthritis undergoing orthopedic surgery. New biologic therapies**

**J. Salvatierra Osorio\***  
**P. Hernández-Cortés\*\***  
**A. Álvarez Cienfuegos\***  
**L. Zúñiga Gómez\*\*\***  
**D. Salvatierra Ríos\***

\*Servicio y Cátedra de Reumatología.

\*\*Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología.

\*\*\*Servicio de Rehabilitación.

Hospital Clínico Universitario San Cecilio. Granada. España.

---

### **RESUMEN**

El uso de los inmunosupresores, inmunomoduladores y nuevos tratamientos biológicos en pacientes afectados de artritis reumatoide que se van a someter a cirugía, motiva múltiples consultas, tanto por cirujanos ortopedas como por anestesistas.

El objetivo de este artículo es aclarar las pautas seguidas en la actualidad con respecto a estos tratamientos, antes y después de la cirugía ortopédica.

La mejor evidencia actualmente disponible sugiere que el metotrexato, la leflunomida, la sulfasalacina, los antiplúdicos y las sales de oro pueden mantenerse durante la cirugía. En cambio, la azatioprina y la ciclosporina A deben suspenderse por el mayor riesgo de infección que conllevan.

Las nuevas terapias biológicas inhiben citocinas que intervienen en la respuesta fisiológica frente a las infecciones, por lo que también deben interrumpirse antes de la intervención.

### **ABSTRACT**

*The use of immunosuppressants, immunomodulators, and new biologic treatments in patients with rheumatoid arthritis scheduled for surgery give rise to many consultations by orthopedic surgeons and anesthetists.*

*The aim of this article is to clarify current guidelines for these treatments before and after orthopedic surgery.*

*The best evidence currently available suggests that methotrexate, leflunomide, sulfasalazine, antimalarials, and gold salts can be continued during surgery. In contrast, azathioprine and cyclosporin A should be discontinued because of an increased risk of infection.*

*The new biologic therapies inhibit cytokines involved in the physiologic response to infection, so they also should be discontinued before surgery.*

---

Palabras clave: Artritis reumatoide. Cirugía ortopédica. Inmunosupresores. Terapia biológica.

---

*Key words:* Rheumatoid arthritis. Orthopedic surgery. Immunosuppressants. Biologic therapy.

---

**Correspondencia:** Dr. Juan Salvatierra Osorio.  
C/ Ruiseñor, 10, 2.º C. 18014 Granada. España.  
Correo electrónico: juansalosalos@supercable.es

## INTRODUCCIÓN

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria sistémica, de etiología desconocida, que suele iniciarse como una poliartritis simétrica con especial predilección por muñecas, metacarpo-falángicas, interfalángicas proximales de manos y metatarsfalángicas. No obstante, en aproximadamente un 25% de los casos comienza como formas oligo o monoarticulares. La prevalencia en España es del 0,5%<sup>1</sup>, con una relación mujer: varón de 3:1 y una edad de inicio entre los 25 y 50 años.

Estos pacientes se benefician de una atención multidisciplinar, en la que intervienen cirujanos ortopédicos, rehabilitadores y reumatólogos<sup>2</sup>. Las consideraciones acerca de la actividad de la AR y los tratamientos antirreumáticos son importantes cuando se decide cirugía ortopédica para obtener un buen resultado funcional sin complicaciones. La cirugía ortopédica debe realizarse cuando la enfermedad presenta un buen control clínico y biológico, por lo que es importante la coordinación entre el ortopeda y el reumatólogo<sup>3</sup>.

Existen controversias sobre el uso de los inmunosupresores e inmunomoduladores y los nuevos tratamientos biológicos durante la cirugía ortopédica. Aunque los corticoides son inmunosupresores, el presente artículo no se va a referir a las pautas de sustitución y suplementación de éstos en el período preoperatorio, dado que están bien establecidas en la bibliografía<sup>4</sup>. Se centrará en los fármacos modificadores de la enfermedad (FAME) y en las denominadas terapias biológicas de reciente introducción en el tratamiento médico de estos pacientes (tabla 1). Dichos tratamientos, especialmente estos últimos, son origen de múltiples consultas antes de la cirugía, tanto por cirujanos ortopedas como por anestesiastas.

El objetivo de este artículo es aclarar las pautas seguidas en la actualidad con respecto a estos tratamientos antes y después de la cirugía ortopédica, basándose en la mejor evidencia científica disponible o, si no existe tal, en recomendaciones aceptadas. Además, estas consideraciones se pueden aplicar a pacientes con artritis psoriásica o espondilitis anquilosante que reciben estas nuevas terapias biológicas y en los que se plantea la cirugía ortopédica.

TABLA 1

### FÁRMACOS MODIFICADORES Y TERAPIAS BIOLÓGICAS UTILIZADOS EN LA ARTRITIS REUMATOIDE

#### DISEASE-MODIFYING ANTIRHEUMATIC DRUGS AND BIOLOGIC THERAPIES USED IN RHEUMATOID ARTHRITIS

| <i>Fármacos modificadores (FAME)</i> | <i>Terapias biológicas</i> |
|--------------------------------------|----------------------------|
| Metotrexato                          | Infliximab                 |
| Antipaludicos                        | Etanercept                 |
| Leflunomida                          | Adalimumab (D2E7)          |
| Sulfasalacina                        | Anakinra (rHuIL-1Ra)       |
| Ciclosporina A                       |                            |
| Sales de oro                         |                            |
| Azatioprina                          |                            |

### FÁRMACOS ANTIRREUMÁTICOS MODIFICADORES DE LA ENFERMEDAD

#### Metotrexato

Durante las dos últimas décadas, la tendencia ha sido la supresión del fármaco unas dos semanas antes de la cirugía, por la publicación de diversos estudios retrospectivos que concluían que había un mayor riesgo de complicaciones tras la cirugía, fundamentalmente mayor riesgo de infección<sup>5</sup>. Sin embargo, un estudio reciente bien diseñado y prospectivo, realizado por Grennan et al<sup>6</sup>, con un total de 388 pacientes, concluye que el mantenimiento del metotrexato durante la cirugía no aumenta las complicaciones quirúrgicas (no existe un mayor riesgo de infecciones ni retraso en la cicatrización). Además, el grupo de pacientes que mantienen metotrexato presentan menos brotes inflamatorios en el postoperatorio, mientras que en los pacientes que lo suspenden hay una mayor tendencia, aunque sin alcanzar significación estadística, a presentar un mayor número de complicaciones posquirúrgicas.

#### Antipalúdicos

Los antipalúdicos que se usan en la AR son la cloroquina (Resochin<sup>®</sup>) y, fundamentalmente, la hidroxicloroquina (Dolquine<sup>®</sup>), por su menor toxicidad ocular. Tras su administración prolongada, los

antipalúdicos se acumulan en múltiples tejidos (riñón, bazo, hígado, etc.) y persisten durante meses tras su suspensión. Por este motivo, y por la ausencia de estudios bien diseñados, parece no ser necesaria la interrupción antes de la cirugía. No obstante, hay que saber que los antipalúdicos inhiben la agregación y la adhesión plaquetarias<sup>7</sup>, por lo que es posible que aumente el riesgo de sangrado.

### **Leflunomida, sulfasalacina y sales de oro**

La leflunomida (Arava<sup>®</sup>) es un FAME de reciente introducción que inhibe la síntesis de las pirimidinas. Su efectividad es similar a la del metotrexato, pero es más selectiva al inhibir de forma reversible la proliferación de los linfocitos autoinmunitarios activados. Esta selectividad y el bajo riesgo de infecciones observados en múltiples ensayos clínicos sugieren que no es necesario interrumpirlo durante la cirugía ortopédica. Con respecto a la sulfasalacina y las sales de oro, aunque no existen estudios bien diseñados, en general no se recomienda suspenderlos<sup>8</sup>.

### **Ciclosporina A y azatioprina**

A pesar de no existir estudios bien diseñados, diversas publicaciones<sup>6,9</sup> observan un mayor número de infecciones en el grupo de pacientes que reciben azatioprina (Imurel<sup>®</sup>) o ciclosporina A (Sandimun Neoral<sup>®</sup>) al someterse a cirugía ortopédica. Por ello, se recomienda interrumpirlos una semana antes y reintroducirlos dos semanas tras la cirugía.

## **TERAPIAS BIOLÓGICAS**

A diferencia de los tratamientos anteriormente mencionados, las denominadas terapias biológicas se han diseñado para bloquear de modo específico determinadas moléculas con un importante papel fisiopatológico en la AR. Entre estas moléculas destacan dos citocinas proinflamatorias, el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) y la interleucina 1 (IL-1), responsables de la sinovitis crónica y la destrucción ósea.

Bajo este término se engloban proteínas (anticuerpos monoclonales, péptidos antagonistas de receptores o receptores solubles) obtenidas mediante biotecnología que bloquean estas citoci-

nas. Actualmente, en nuestro país existen cuatro autorizadas:

- Infiximab (Remicade<sup>®</sup>). Es un anticuerpo monoclonal quimérico (75% humano/25% murino) que bloquea el TNF- $\alpha$ . Se administra por vía intravenosa cada 6 u 8 semanas, tras un ciclo de 3 dosis durante las 6 primeras semanas de tratamiento.
- Etanercept (Enbrel<sup>®</sup>). Es un receptor soluble que se une al TNF- $\alpha$  y neutraliza su acción. Se administra 25 mg por vía subcutánea dos veces a la semana; está en estudio un vial de 50 mg que permite una administración semanal.
- Adalimumab (Humira<sup>®</sup>). Es un anticuerpo monoclonal totalmente humano dirigido contra el TNF- $\alpha$ . Se administra por vía subcutánea una vez cada 14 días, y la dosis se puede incrementar a una vez semanal en caso de falta de respuesta.
- Anakinra. Es un antagonista humano recombinante del receptor de la IL-1. Se administra por vía subcutánea una vez al día.

Dado que todos estos fármacos bloquean dos citocinas que intervienen en la respuesta inmunitaria celular frente a infecciones, hay que suspenderlos antes de la cirugía. No existe en la actualidad ningún estudio realizado acerca de las complicaciones quirúrgicas en pacientes con AR con terapias biológicas sometidos a cirugía ortopédica. No obstante, hay algunos estudios<sup>10,11</sup> en pacientes con enfermedad de Crohn que recibían infliximab, en los que no se observó un mayor aumento de complicaciones durante la cirugía. El tiempo de antelación de interrupción de estos tratamientos antes de la cirugía se basa en recomendaciones de los laboratorios en relación con su farmacocinética.

Se recomienda:

- Infiximab. Realizar la cirugía a las 4 o 5 semanas de la última dosis y no administrar una nueva dosis, al menos, hasta el mes del acto quirúrgico. De este modo si un paciente está recibiendo perfusiones de infliximab cada 8 semanas, la cirugía debería realizarse en mitad de este ciclo de 8 semanas.
- Etanercept. Suspenderse dos semanas antes de la cirugía y no reiniciarlo hasta la curación de la herida quirúrgica.

- Adalimumab. Las mismas recomendaciones que para etanercept.
- Anakinra. Parece prudente suspenderlo una semana antes, y se puede reiniciarlo a la semana de la cirugía.

### CONCLUSIONES

Como se ha visto, en la mayoría de los casos no existen estudios bien diseñados que permitan establecer referencias claras acerca del manejo de los

tratamientos antirreumáticos cuando se decide cirugía ortopédica. La evidencia actualmente disponible, sugiere que el metotrexato, la leflunomida, la sulfasalacina, los antipalúdicos y las sales de oro pueden mantenerse durante la cirugía. En cambio, la azatioprina y la ciclosporina A deben suspenderse por el mayor riesgo de infección que conllevan. Con respecto a las nuevas terapias biológicas, se ha de tener presente que inhiben citocinas que intervienen en la respuesta fisiológica frente a las infecciones, por lo que deben de suspenderse antes de la cirugía.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Carmona L, Ballina J, Gabriel R, Laffon A. The burden of musculoskeletal diseases in the general population of Spain: results from a national survey. *Ann Rheum Dis.* 2001;60:1040-5.
2. Zúñiga Gómez L, Hernández Cortés P, Salvatierra Ossorio J. Calidad asistencial percibida por los pacientes atendidos en una unidad multidisciplinar de artritis reumatoide. II Congreso Hispano Argentino de Medicina Física y Rehabilitación. Granada. 2001. Comunicación, p. 62.
3. Shaw M, Mandell BF. Perioperative management of selected problems in patients with rheumatic diseases. *Rheum Dis Clin North Am.* 1999;25:623-38.
4. Nicholson G, Burrin JM, Hall GM. Perioperative steroid supplementation. *Anaesthesia.* 1998;53:1091-104.
5. Sany J, Anaya J, Cánovas F, Combe B, Jorgensen C, Saker S, et al. Influence of methotrexate and the frequency of postoperative infections/complications in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1993;20:1129-32.
6. 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.
7. Jancinova V, Nosal R, Pretrikova M. On the inhibitory effect of chloroquine on blood platelet aggregation. *Thromb Res.* 1994;74:495-504.
8. Rothschild BM. Surgery and the patient with arthritis. *Com Ther.* 2001;27:104-7.
9. Sorokin R. Management of the patient with rheumatic diseases going to surgery. *Med Clin North Am.* 1993;77:453-64.
10. Marchal L, D'Haens G, Van Assche G, Hiele M, D'Hoore A, Penninck F, et al. Infliximab does not increase postoperative complication rates in patients with Crohn's disease. *Digestive Diseases Week. Gastroenterology.* 2003; Suppl.
11. Brzezinski A, Armstrong L, Del Real GA, Parsi M, Lasher B, Achkar JP, et al. Infliximab does not increase the risk of complications in the perioperative period in patients with Crohn's disease. *Digestive Diseases Week. Gastroenterology.* 2002; Suppl.

---

## Considerazioni preoperatorie nei pazienti con artrite reumatoide sottoposti a chirurgia ortopedica. Nuove terapie biologiche

### RIASSUNTO

L'uso degli immunosoppressori. Gli immunomodulatori e i nuovi trattamenti biologici nei pazienti affetti da artrite reumatoide che saranno sottoposti a chirurgia fanno scaturire i più svariati pareri, tanto da parte dei chirurghi ortopedici quanto da parte degli anestesisti.

L'obiettivo di questo articolo è quello di chiarire le norme attualmente applicate riguardo a questi trattamenti prima e dopo la chirurgia ortopedica.

La migliore prova attualmente disponibile suggerisce che il metotrexato, la leflunomide, la sulfasalacina, gli antimalarici e i sali d'oro si possono continuare ad assumere durante la chirurgia. Invece, l'azatioprina e la ciclosporina A devono essere sospesi dato il maggior rischio di infezione che implicano.

Le nuove terapie biologiche inibiscono le citochine che intervengono nella risposta fisiologica in caso di infezione, per cui anche la loro assunzione deve essere sospesa prima dell'intervento.

---

## Considérations préopératoires chez des patients atteints d'arthrite rhumatoïde et soumis à une chirurgie orthopédique. Nouvelles thérapies biologiques

### RÉSUMÉ

L'emploi des immunodépresseurs, des immunomodulateurs et des nouveaux traitements biologiques chez des patients atteints d'arthrite rhumatoïde et qui vont subir une chirurgie, est l'objet de nombreuses consultations, aussi bien de la part de chirurgiens orthopédistes que d'anesthésistes.

Le but de cet article est de faire le point sur les voies suivies à l'heure actuelle quant aux traitements qui précèdent la chirurgie orthopédique et ceux qui lui succèdent.

Les études disponibles montrent que le méthotrexate, le léflunomide, la sulfasalazine, les antipaludéens et les sels d'or peuvent être maintenus pendant la chirurgie. Par contre, l'azathioprine et la cyclosporine A doivent être suspendues à cause du plus grand risque d'infection qu'elles renferment.

Les nouvelles thérapies biologiques inhibent les cytosines qui interviennent dans la réponse physiologique face aux infections ; ces dernières doivent donc également être suspendues avant l'intervention.

---

## Präoperative Betrachtungen bei Patienten mit rheumatoider Arthritis nach einem orthopädisch-chirurgischen Eingriff. Neue biologische Therapien

### ZUSAMMENFASSUNG

Die Verwendung von Immunsuppressoren, Immunmodulatoren und neuen biologischen Behandlungsmethoden bei Patienten mit rheumatoider Arthritis, denen ein chirurgischer Eingriff bevorsteht, machen zahlreiche Untersuchungen, sowohl durch Orthopädie-Chirurgen als auch durch Anästhesisten notwendig.

Ziel dieses Artikels ist es, die Grundsätze zu erläutern, die derzeit im Hinblick auf diese Behandlungsmethoden vor und nach dem orthopädisch-chirurgischen Eingriff verfolgt werden.

Die beste, zurzeit verfügbare Methode empfiehlt, die Gabe von Methotrexat, Leflunomid, Sulfasalazin, Antimalarika und Goldsalz während des chirurgischen Eingriffs beizubehalten. Dagegen sollten Azathioprin und Cyclosporin A aufgrund des erhöhten Infektionsrisikos, das sie mit sich bringen, abgesetzt werden.

Die neuen biologischen Therapien hemmen Zytokine in ihrer physiologischen Reaktion bei Infektionen und müssen daher ebenfalls vor dem Eingriff abgesetzt werden.