

Actualización de las recomendaciones sobre el manejo del tratamiento antirreumático en el perioperatorio de la cirugía de artroplastia de cadera y rodilla

M. Larrosa-García¹, J.C. Juárez Giménez², P. Lalueza Broto³, E. Trallero Araguas⁴

¹Farmacéutica Residente. Área de Traumatología. ²Farmacéutico especialista. Servicio de Farmacia. Área de Traumatología.

³Farmacéutica especialista. Servicio de Farmacia. Área de Traumatología. ⁴Médico especialista. Servicio de Reumatología. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

RESUMEN

El tratamiento farmacológico de las enfermedades reumáticas inflamatorias crónicas se basa en el uso de inmunosupresores y antiinflamatorios. A pesar de las nuevas terapias, un 18% de los pacientes requieren cirugía de reemplazo de cadera o rodilla. El manejo del tratamiento antirreumático en este contexto supone un reto, ya que la interrupción del tratamiento perioperatorio conlleva un aumento del riesgo de brotes, mientras que su continuación podría promover la aparición de infecciones postoperatorias.

Debido a la complejidad de las enfermedades reumáticas y a la ausencia de ensayos clínicos aleatorizados, no existe un consenso claro sobre cómo manejar el tratamiento antirreumático en el periodo perioperatorio de la cirugía de reemplazo de cadera y rodilla. El objetivo de la presente revisión es resumir la evidencia disponible al respecto y esclarecer las pautas actuales para facilitar la optimización del tratamiento antirreumático, buscando maximizar la eficacia y minimizar los riesgos.

Palabras clave: Artritis reumatoide, inmunosupresores, perioperatorio.

ABSTRACT

Update to recommendations on handling anti-rheumatic treatment in the perioperative period for hip and knee arthroplasty surgery

Pharmacological treatment of chronic inflammatory rheumatic disorders is based on the use of immunosuppressants and anti-inflammatories. Despite the new therapies, 18% of patients require hip or knee replacement surgery. Dealing with anti-rheumatic treatment in this context is a challenge, as interrupting perioperative treatment means increasing the risk of crises, while continuing it could encourage the appearance of postoperative infections.

Due to the complexity of rheumatic conditions and the absence of randomised clinical trials, there is no clear consensus about how to handle anti-rheumatic treatment in the perioperative period for hip and knee replacement surgery. The aim of this review is to summarise the available evidence in this respect and clarify current guidelines to help optimise anti-rheumatic treatment, seeking to maximise effectiveness while minimising risk.

Keywords: Rheumatoid arthritis, immunosuppressants, perioperative.

Introducción

El concepto de enfermedades reumáticas inflamatorias crónicas responde a un conjunto de patologías de origen autoinmune en las que se produce una reacción inmunológica frente a los tejidos y estruc-

turas del aparato locomotor. Dentro de esta clasificación se incluyen diferentes condiciones, entre las que destacan la artritis reumatoide, la artritis idiopática juvenil, la artritis psoriásica, la espondilitis anquilosante o el lupus eritematoso sistémico. Se estima que 1 de cada 4 personas mayores de 20 años se ven afectadas por alguna de estas patologías en nuestro país¹.

Correspondencia:

M. Larrosa-García

Correo electrónico: mlarrosa@vhebron.net

Tabla 1

Fármacos utilizados en el tratamiento de las enfermedades reumáticas ²⁻⁴			
FAME	Agentes biológicos	Glucocorticoides	AINE
• Azatioprina • Ciclofosfamida • Ciclosporina • Hidroxicloroquina • Leflunomida • Metotrexato • Micofenolato de mofetilo • Apremilast • Sulfasalazina*	• Abatacept • Adalimumab • Anakinra • Belimumab • Certolizumab • Etanercept • Golimumab • Infliximab • Rituximab • Secukinumab • Tocilizumab • Tofacitinib • Ustekinumab	• Hidrocortisona • Prednisona • Prednisolona • Metilprednisolona • Triamcinolona • Deflazacort • Betametasona • Dexametasona	• Naproxeno • Ibuprofeno • Dexketoprofeno • Dexibuprofeno • Diclofenaco • Aceclofenaco • Etoricoxib • Celecoxib • Meloxicam • Lornoxicam • Nabumetona • Indometacina • Sulfasalazina*

*Sulfasalazina se considera FAME y AINE. AINE: antiinflamatorios no esteroideos; FAME: fármacos modificadores de la enfermedad.

Debido a su etiología autoinmune y degenerativa, el tratamiento farmacológico de las enfermedades reumáticas consiste fundamentalmente en la terapia antiinflamatoria e inmunosupresora, que tiene como objetivo minimizar la sintomatología de los pacientes y retrasar al máximo la degeneración de las estructuras afectadas. En la actualidad, el tratamiento de las enfermedades reumáticas incluye fármacos modificadores de la enfermedad (FAME), agentes biológicos y antiinflamatorios (tabla 1). Estos tratamientos tienen numerosos y variados efectos adversos, entre los que destaca el aumento del riesgo de padecer infecciones.

Las guías de práctica clínica actuales³ recomiendan iniciar el tratamiento farmacológico con FAME inmediatamente tras el diagnóstico, y tratar la sintomatología con antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y corticoides hasta que se alcance el efecto terapéutico. El FAME de elección en general es metotrexato, aunque hay situaciones específicas en las que hay otros fármacos que pueden ser más adecuados. En los pacientes mal controlados con metotrexato a dosis altas, se recomienda añadir fármacos biológicos, algunos de los cuales pueden utilizarse también en monoterapia. En caso de respuesta insuficiente a un fármaco

biológico, se recomienda realizar el cambio por otro alternativo.

A pesar del desarrollo de nuevas terapias menos tóxicas y más eficaces, el 18% de los pacientes que padecen enfermedades reumáticas continúan precisando cirugía de reemplazo de cadera y rodilla, debido a la progresiva degeneración de sus articulaciones^{4,5}. Este tipo de cirugía mejora la calidad de vida de los pacientes reumáticos en términos de dolor, movilidad y calidad de vida en general; sin embargo, la cirugía entraña riesgos importantes que deben tenerse en cuenta en esta población, entre los que destaca el riesgo de desarrollar infecciones postoperatorias^{6,7}. Idealmente, estas intervenciones deberían programarse únicamente cuando la enfermedad esté bien controlada y el tratamiento esté optimizado, aunque en determinadas circunstancias no sea posible. En este contexto, es fundamental tomar las medidas pertinentes para reducir el riesgo de infección, como la profilaxis antibiótica y el planteamiento de la retirada del tratamiento inmunosupresor.

Las guías recomiendan suspender el tratamiento con AINE en el periodo perioperatorio para disminuir el riesgo de sangrados, y reintroducirlos cuando se recupere la función renal tras la cirugía⁸; sin embar-

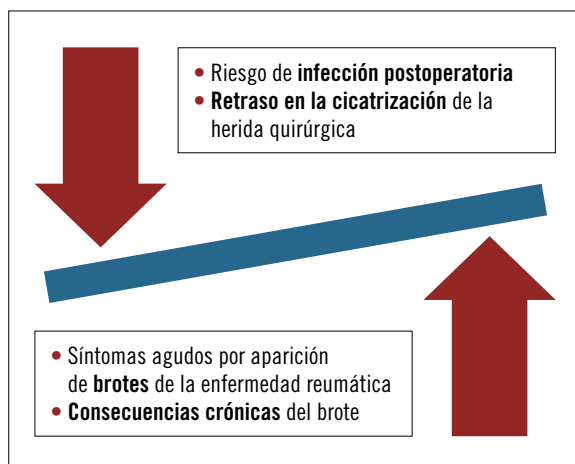


Figura 1. Riesgos del mantenimiento y suspensión del tratamiento antiartrítico en el período perioperatorio

go, en la práctica clínica suele optarse por mantener el tratamiento con AINE debido a que el buen control del dolor postoperatorio se considera prioritario. En el caso de los inmunosupresores, no existe un consenso claro sobre cómo abordar el tratamiento durante el período perioperatorio. Suspender el tratamiento inmunosupresor en los momentos previos y posteriores a una intervención quirúrgica puede reducir el riesgo de infecciones postoperatorias y facilitar la cicatrización de la herida quirúrgica, aunque por otra parte hay que tener en cuenta el aumento del riesgo de aparición de brotes de la enfermedad reumática, con consecuencias graves para el paciente (figura 1). La decisión debe realizarse partiendo de un balance beneficio-riesgo para cada paciente, en función del tipo de fármaco y el tipo de patología, y constituye una decisión compleja sobre la que no existen directrices claras en la evidencia científica publicada: la información disponible se limita a evidencia científica de baja calidad, que se basa en ensayos retrospectivos, opiniones de expertos, datos teóricos sobre las vidas medias de los fármacos, y muy pocos ensayos clínicos que, además, presentan ciertas limitaciones⁹.

Idealmente, deberían llevarse a cabo ensayos clínicos aleatorizados que permitiesen determinar el manejo óptimo de los fármacos inmunosupresores en pacientes con patología reumática que fueran candidatos a recibir tratamiento quirúrgico. Cabe destacar

que estos estudios son complejos y de larga duración, lo que hace que las innovaciones en las guías farmacoterapéuticas lleguen antes que las conclusiones del ensayo.

El presente trabajo tiene como objetivo realizar una revisión bibliográfica que pretende resumir la evidencia científica recientemente publicada sobre el manejo perioperatorio del tratamiento antiartrítico (especialmente con respecto a los inmunosupresores: FAME, agentes biológicos y corticoides) en la cirugía de reemplazo de cadera y rodilla, con el objetivo de mostrar el escenario actual sobre las recomendaciones que hacen referencia a cuándo suspender el tratamiento farmacológico, cómo hacerlo y en qué momento reiniciarlo para reducir riesgos derivados de la cirugía y la propia patología reumática.

Metodología

Para llevar a cabo esta revisión bibliográfica se ha realizado principalmente una búsqueda en PubMed, así como en Google Academic, UpToDate y Clinical Key, utilizando como términos de búsqueda «*arthroplasty + antirheumatic*», «*perioperative + rheumatic*» y «*biologic + therapy + arthroplasty*». También se han analizado las fichas técnicas de los fármacos revisados. Sólo se incluyeron artículos relacionados con el tema cuyo contenido estuviese disponible en los idiomas inglés y español.

Esta revisión se centra en estos tipos de cirugía por ser las más frecuentes en esta subpoblación de pacientes y presentar características similares; se excluyen otros tipos de intervenciones que puedan presentar características particulares afectadas por otras variables que hagan que los resultados no sean extrapolables.

Recomendaciones

Debido a la variedad de tratamientos antiartríticos existentes, se describirán las recomendaciones referentes a cada grupo terapéutico de forma diferenciada. Estas recomendaciones se incluyen en la tabla 2, en la que se clasifica la calidad de la evidencia científica en moderada, baja o muy baja en función de las limitaciones de los estudios realizados sobre el manejo de cada fármaco.



Tabla 2

Fármacos inmunosupresores, vidas medias, ciclos de tratamiento y recomendaciones generales sobre su manejo en artroplastia de cadera o rodilla ^{2,17}							
Grupo terapéutico	Fármaco	Vida media	Mecanismo de acción	Duración del ciclo*	Recomendaciones sobre el manejo		Nivel de evidencia
					Tiempo desde la última dosis hasta la cirugía	Reinicio	
FAME	Azatioprina	1-3 h	Inhibición de la síntesis de purinas	12 o 24 h	Periodo de ayuno preoperatorio (24 h)	Reiniciar tratamiento en cuanto se recupere la tolerancia oral (24 h)	B
	Ciclosporina	5-18 h	Inhibición de la calcineurina	12 h			MB
	Hidroxiclороquina	35-50 h	Disminución de los niveles de IL-1 y TNF	12 o 24 h			B
	Leflunomida	2 s	Inhibición de la síntesis de pirimidinas	24 h			B-M
	Metotrexato	3-10 h	Inhibición de la dihidrofolato reductasa	7 d			B-M
	Micofenolato de mofetilo	16-18 h	Inhibición de la síntesis de purinas	12 h			MB
	Sulfasalazina	10,4 h	Antiinflamatorio inmunosupresor	12 o 24 h			B
	Apremilast	10 h	Inhibidor de la fosfodiesterasa 4	12 h	3 d		MB
Biológicos	Adalimumab	10-20 d	Inhibición de TNF-α	7 o 14 d	2-3 s	Cuando la herida esté cerrada y no haya signos de infección (14 d aproximadamente)	B
	Certolizumab	14 d		2 o 4 s	3 o 5 s		
	Etanercept	3,5-5,5 d		1 o 2/s	1 s		
	Golimumab i.v.	14 d		8 s	9 s		
	Golimumab s.c.	14 d		4 s	5 s		
	Infliximab	9,5 d		4, 6 u 8 s	5, 7 o 9 s		
	Abatacept i.m.	12,6 d	Inhibición del linfocito T	1 s	2 s		
	Abatacept i.v.	12,6 d		4 s	5 s		
	Anakinra	4-6 h	Inhibición del receptor de IL-1	24 h	2 d		
	Belimumab	19,4 d	Inhibición de la activación de linfocitos B	4 s	5 s		
	Rituximab	18-22 d**	Lisis de linfocitos B	6 m	7 m		
	Secukinumab	27 d	Inhibición de IL-17A	4 s	5 s		
	Tocilizumab s.c.	11-13 d	Inhibidor del receptor de IL-6	1 s	2 s		
	Tocilizumab i.v.	11-13 d		4 s	5 s		
	Tofacitinib	3 h***	Inhibidor de JAK	12 o 24 h	7 d		
	Ustekinumab	21 d	Inhibidor de IL-12 e IL-23	12 s	13 s		
Corticoides		8-54 h	Inhibición de los efectos de la activación en linfocitos	24 h	Mantener tratamiento	No administrar <i>stress-dose</i>	B

B: baja; d: días; FAME: fármacos modificadores de la enfermedad; h: horas; m: meses; M: moderada; MB: muy baja; s: semanas.
*Duraciones de ciclo más utilizadas en la práctica clínica. **El efecto permanece tiempo después del aclaramiento total de rituximab en sangre. ***No hay mucha experiencia; se sospecha que su efecto se prolonga más allá de su permanencia en sangre.

FAME no biológicos

Los FAME son un conjunto de fármacos (tabla 1) con distintos mecanismos de acción y estructuras variadas que tienen en común su efecto antiinflamatorio y/o inmunosupresor. Actualmente, se utiliza este tér-

mino para definir los fármacos utilizados en enfermedades reumáticas que previenen la progresión de la enfermedad y no son biológicos.
Distintos estudios indican que el mantenimiento de los FAME durante el periodo perioperatorio no supone

un mayor riesgo de infecciones postoperatorias. Ensayos clínicos aleatorizados han demostrado que continuar el tratamiento con metotrexato¹⁰ y leflunomida¹¹ no aumenta el riesgo de infección. En un estudio retrospectivo, se observó que la administración de sul-

fasalazina es un factor protector frente a las infecciones, probablemente por su efecto bacteriostático¹². Otro estudio observacional concluyó que la administración o interrupción del tratamiento de hidroxiclороquina no tuvo impacto en el riesgo de complicaciones

poscirugía¹³, al igual que la azatioprina¹⁴. No existe literatura concluyente sobre el uso de ciclosporina o micofenolato de mofetilo, por lo que no pueden realizarse recomendaciones al respecto.

Dado que los FAME afectan mayoritariamente a la inmunidad específica y celular, y que la cicatrización es un proceso fundamentalmente inflamatorio e inespecífico¹⁵, no se ha observado un retraso en la cicatrización de la herida quirúrgica en pacientes tratados con estos fármacos.

En general, se recomienda mantener el tratamiento de FAME antes y después de la cirugía, entendiendo que en la práctica real se interrumpirá durante las 24 horas pre y poscirugía, igual que el resto del tratamiento farmacológico, debido a los periodos de ayuno y a la necesaria recuperación del paciente. En el caso de fármacos con ciclos largos, como metotrexato, podría ser recomendable separar la cirugía lo máximo posible de la última administración.

Fármacos biológicos

Los biológicos utilizados en enfermedades reumáticas son fundamentalmente anticuerpos monoclonales o análogos de los receptores de citoquinas, la mayoría de los cuales deben ser administrados por vía intravenosa o subcutánea debido a su naturaleza peptídica, a excepción del tofacitinib, que se administra por vía oral. En la mayoría de los casos, los ciclos de tratamiento duran semanas o incluso meses (tabla 2).

El tratamiento con agentes biológicos se ha relacionado con un mayor riesgo de infecciones postoperatorias graves en distintos estudios (entre los que se incluyen ensayos clínicos, estudios observacionales y metaanálisis)¹⁶, por lo que se recomienda programar la cirugía de reemplazo de cadera o rodilla cuando el efecto del fármaco haya desaparecido^{7,17}. Algunas fuentes recomiendan suspender el tratamiento 2,5 vidas medias antes de la cirugía¹⁸; sin embargo, se ha de tener en cuenta que las consecuencias clínicas del tratamiento inmunosupresor pueden perdurar tiempo después de que la molécula desaparezca del plasma. La opción más comúnmente aceptada en la práctica clínica es suponer que la duración del efecto se corresponde con un ciclo de tratamiento¹⁷,

por lo que la cirugía debe programarse cuando haya pasado un periodo de tiempo igual a un ciclo de tratamiento desde la última administración del fármaco (tabla 2).

A pesar de que la recomendación general es suspender el tratamiento con agentes biológicos antes de la intervención para la gran mayoría de las enfermedades reumáticas, los expertos tratan con especial precaución el caso del lupus eritematoso sistémico (LES), debido a la gravedad de los brotes y a sus consecuencias en esta patología. En el caso del LES grave, expertos y pacientes coinciden en que el riesgo de brote supone una mayor amenaza que el riesgo de infección, por lo que se recomienda mantener el tratamiento. Si se trata de un LES no grave se recomienda suspender el tratamiento alrededor de 1 semana antes de la intervención, aunque se concluye que la decisión debe estar basada en la clínica y las preferencias del paciente¹⁴.

No se han realizado estudios que permitan determinar cuándo es adecuado reintroducir el tratamiento con agentes biológicos tras el reemplazo de cadera o rodilla; sin embargo, distintas fuentes coinciden en que debe tomarse la decisión de reiniciar el tratamiento en función de aspectos clínicos. Dado que el uso de los agentes biológicos está contraindicado en caso de heridas abiertas por retrasar su cicatrización, se recomienda esperar a que la herida se haya cerrado y no haya signos de infección. Este periodo suele durar un mínimo de 2 semanas^{13,19,20}.

En el caso de una cirugía de urgencia en la que es imposible suspender el tratamiento durante el periodo establecido, se recomienda ampliar la profilaxis antibiótica para reducir el riesgo de infección grave⁷.

Glucocorticoides

Los glucocorticoides son fármacos que inhiben la activación de los linfocitos de forma análoga al cortisol endógeno, ejerciendo un efecto antiinflamatorio muy eficaz en el tratamiento y prevención de los brotes en las enfermedades reumáticas. Uno de los efectos del tratamiento crónico con corticoides es la supresión del eje hipotálamo-hipofisario, que conduce a la inhibición de la síntesis de cortisol, provocando un síndrome de retirada con insuficiencia

adrenal si el tratamiento se suspende bruscamente. La insuficiencia adrenal conlleva inestabilidad hemodinámica y riesgo de efecto rebote, por lo que la supresión drástica de los corticoides está contraindicada²¹. Por otra parte, después de una operación invasiva que cursa con una importante inflamación, como es el reemplazo de cadera o rodilla, está indicada la administración de lo que se denomina «*stress-dose*» de corticoide posquirúrgica, para prevenir el dolor y la inflamación derivados de la intervención.

Se estima que existe supresión del eje hipotálamo-hipofisario cuando se administra una dosis de corticoide equivalente a 10 mg de prednisona diarios durante más de 21 días. Si la dosis habitual de corticoide es baja y se considera que no hay riesgo de insuficiencia adrenal, se recomienda mantener la dosis de corticoides habitual durante el periodo perioperatorio y no administrar la «*stress-dose*». Si la necesidad de corticoides es elevada, se entiende que la enfermedad reumática está mal controlada, lo que implica que la operación en principio esté contraindicada; en caso de realizarse, se recomienda administrar la «*stress-dose*» posquirúrgica²¹.

Conclusiones

El manejo del tratamiento antirreumático pre y poscirugía de reemplazo de cadera o rodilla es complicado debido a los múltiples riesgos asociados y a la variabilidad en el escenario clínico que puede presentarse. Actualmente, no existen ensayos clínicos bien diseñados que proporcionen resultados de calidad suficiente en los que basar una recomendación clara sobre qué decisión tomar acerca de la suspensión perioperatoria de los diferentes tratamientos antirreumáticos. Sin embargo, la evidencia disponible sugiere que el tratamiento con FAME debe continuarse durante el periodo perioperatorio, y que los agentes biológicos deben suspenderse antes de la intervención durante un tiempo suficiente para asegurar la recuperación del sistema inmunitario, y a continuación reiniciar el tratamiento cuando la cicatrización sea completa y no haya signos de infección. Además, se recomienda mantener la dosis de corticoide habitual y no administrar «*stress-dose*» tras la cirugía.

Finalmente, cabe destacar que las recomendaciones recogidas en esta revisión son generales y pueden no aplicarse a situaciones clínicas específicas. Las decisiones sobre el tratamiento deben ajustarse en último caso a la situación clínica y a las características particulares del paciente. ■

Bibliografía

- Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Estrategia en enfermedades reumáticas y musculoesqueléticas del Sistema Nacional de Salud. SANIDAD 2013. Disponible en: (Última consulta: agosto 2018).
- Agencia Española del Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Utilización de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos en España durante el periodo 2013-2016. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/docs/antiinflamatorios-AINEs-periodo-2013-2016.pdf> (Última consulta: agosto 2018).
- Sociedad Española de Reumatología. Guipcar Update of the clinical practice guideline for the management of rheumatoid arthritis in Spain. Disponible en: https://www.ser.es/wp-content/uploads/2016/01/GUIPCAR_31Marzo2012_ENG.pdf (Última consulta: agosto 2018).
- National Institute for Care and Health Excellence (NICE). Rheumatoid arthritis in adults: management. NICE Guidelines, 2018. Disponible en: [nice.org.uk/guidance/ng100](https://www.nice.org.uk/guidance/ng100) (Última consulta: agosto 2018).
- Maese J, García De Yébenes M, Carmona L, Hernández-García C. Estudio sobre el manejo de la artritis reumatoide en España (emAR II). Características clínicas de los pacientes. *Reumatología Clínica*. 2012; 8(5): 236-242.
- Cancienne J, Werner B, Browne J. Complications of primary total knee arthroplasty among patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis, and osteoarthritis. *J Am Acad Orthopaedic Surg*. 2016; 24(8): 567-574.
- Fleury G, Mania S, Hannouche D, Gabay C. The perioperative use of synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis. *Swiss Med Wkly*. 2017; 147: w14563.
- Axford JS. Preoperative evaluation and perioperative management of patients with rheumatologic diseases. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/preoperative-evaluation-and-perioperative-management-of-patients-with-rheumatic-diseases?search=Preoperative%20evaluation%20and%20perioperative%20management%20of%20patients%20with%20rheumatologic%20diseases&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1 (Última consulta: agosto 2018).
- Gualtierotti R, Parisi M, Ingegnoli F. Perioperative management of patients with inflammatory rheumatic diseases undergoing major orthopaedic surgery: a practical overview. *Adv Ther*. 2018; 35(4): 439-456.
- Grennan D. Methotrexate and early postoperative complications in patients with rheumatoid arthritis undergoing elective orthopaedic surgery. *Ann Rheum Dis*. 2001; 60(3): 214-217.
- Tanaka N, Sakahashi H, Sato E, et al. 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(2): 115-118.
12. Den Broeder AA, Creemers MC, Fransen J. 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(4): 689-695.
 13. 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(1): 40-44.
 14. Escalante A, Beardmore TD. Risk factors for early wound complications after orthopedic surgery for rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1995; 22(10): 1.844-1.851.
 15. Bielsa Marsol I. Proceso de cicatrización de las heridas. *Piel*. 2006; 21(4): 207-212.
 16. Tarp S, Eric Furst D, Boers M, et al. Risk of serious adverse effects of biological and targeted drugs in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2017; 56(3): 417-425.
 17. Goodman S, Springer B, Guyatt G, et al. 2017 American College of Rheumatology/American Association of Hip and Knee Surgeons Guideline for the Perioperative management of antirheumatic medication in patients with rheumatic diseases undergoing elective total hip or total knee arthroplasty. *Arthritis Rheumatol*. 2017; 69(8): 1.538-1.551.
 18. Singh J, Cameron C, Noorbaloochi S, et al. Risk of serious infection in biological treatment of patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2015; 386(9.990): 258-265.
 19. Ledingham J, Deighton C. Update on the British Society for Rheumatology guidelines for prescribing TNF blockers in adults with rheumatoid arthritis (update of previous guidelines of April 2001). *Rheumatology*. 2005; 44(2): 157-163.
 20. The management of the surgical patient taking glucocorticoids. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/the-management-of-the-surgical-patient-taking-glucocorticoids> (Última consulta: agosto 2018).
 21. Marik P, Varon J. Requirement of perioperative stress doses of corticosteroids: a systematic review of the literature. *Arch Surg*. 2008; 143(12): 1.222-1.226.