

## Pericarditis recurrente idiopática

Ortega-Chavarría MJ<sup>1</sup>, Salinas-Lezama E<sup>1</sup>, Vicente-Hernández B<sup>1</sup>, Díaz-Greene E<sup>2</sup>, Rodríguez-Weber F<sup>3</sup>

### Resumen

La pericarditis recurrente idiopática afecta a 20-50% de los pacientes después del primer episodio de pericarditis aguda. Su causa y patogénesis son motivo de controversia; sin embargo, en la actualidad sabemos más de los procesos autoinmunitarios y de autoinflamación que podrían ser la causa, lo que nos ofrece nuevas pautas y opciones en el tratamiento. Su abordaje es el que le corresponde a una pericarditis aguda; sin embargo, el diagnóstico definitivo lo hacemos por exclusión de todas las causas conocidas y, por lo general, se hace de manera retrospectiva. La primera línea de tratamiento la constituyen los analgésicos no esteroides con ácido acetilsalicílico y colchicina, los de segunda línea son los esteroides en casos muy seleccionados y como nueva opción tenemos los antagonistas de los receptores de IL-1 (anakinra) como tratamiento específico.

**PALABRAS CLAVE:** pericarditis recurrente idiopática, diagnóstico, tratamiento.

Med Int Méx. 2016 November;32(6):640-645.

## Idiopathic recurrent pericarditis.

Ortega-Chavarría MJ<sup>1</sup>, Salinas-Lezama E<sup>1</sup>, Vicente-Hernández B<sup>1</sup>, Díaz-Greene E<sup>2</sup>, Rodríguez-Weber F<sup>3</sup>

### Abstract

Idiopathic recurrent pericarditis occurs in 20 to 50% of patients after the first episode of acute pericarditis. Etiology and pathogenesis are controversial; however, nowadays it is known more about autoimmune and inflammatory processes that could be the cause, giving us new guidelines and treatment options. The approach corresponds to acute pericarditis; however, the definitive diagnosis is made by exclusion of all known causes and is usually done retrospectively. First line of treatment are the non steroidal analgesics with aspirin and colchicine, leaving as second line steroids for highly selected cases and as a new option the receptor antagonists of IL-1 (anakinra) as a specific treatment.

**KEYWORDS:** idiopathic recurrent pericarditis; diagnosis; treatment

<sup>1</sup> Residente de Medicina Interna y alumno de posgrado.

<sup>2</sup> Profesor titular del curso de Medicina Interna.

<sup>3</sup> Profesor adjunto del curso de Medicina Interna. Hospital Ángeles Pedregal, Facultad Mexicana de Medicina, Universidad La Salle, Ciudad de México

**Recibido:** 21 de junio 2016

**Aceptado:** septiembre 2016

### Correspondencia

Dr. Federico L Rodríguez Weber  
fweber@saludangeles.com

### Este artículo debe citarse como

Ortega-Chavarría MJ, Salinas-Lezama E, Vicente-Hernández B, Díaz-Greene E, Rodríguez-Weber F. Pericarditis recurrente idiopática. Med Int Méx. 2016 nov;32(6):640-645.

## ANTECEDENTES

La pericarditis recurrente idiopática es la complicación más común y problemática de la pericarditis aguda y afecta a 20-50% de los pacientes que han tenido un primer episodio de pericarditis aguda, por lo general a las seis semanas del primer evento.<sup>1-3</sup>

Se caracteriza por la recurrencia de signos y síntomas de pericarditis después de un periodo libre de síntomas de por lo menos seis semanas, es más frecuente en hombres y su causa y patogénesis continúan siendo motivo de controversia.<sup>3-5</sup>

La pericarditis aguda se diagnostica sólo en 5% de los pacientes que llegan a la sala de urgencias con cuadros sugerentes de dolor torácico de origen no cardíaco. Incluso una tercera parte de los casos se asocia con miocarditis, con elevación de los biomarcadores de lesión cardíaca como la troponina I.<sup>6</sup>

## Causas

De 80 a 90% de los casos de pericarditis son de origen idiopático, de los que se sospecha una causa viral que no logra identificarse por métodos convencionales. El 10 a 20% se manifiesta posterior a eventos cardiovasculares, enfermedades del tejido conectivo (especialmente lupus eritematoso sistémico) y causas oncológicas. Dos causas poco comunes, determinadas genéticamente, son TRAPS que por sus siglas en inglés hacen referencia a un síndrome periódico asociado con el receptor del factor de necrosis tumoral y la fiebre mediterránea familiar, que afectan al pericardio con procesos inflamatorios repetitivos que ocasionan cuadros de pericarditis.<sup>7</sup>

Las causas que se han relacionado con pericarditis recurrente se clasifican de la siguiente manera:

## Infecciones

De acuerdo con las distintas series de casos clínicos reportados en la bibliografía, los virus más comúnmente relacionados son: echovirus, Coxsackie B, de Epstein-Barr, citomegalovirus, adenovirus, parvovirus B19 y herpes virus.<sup>5,8-10</sup>

En cuanto a las causas bacterianas, la más común es *Mycobacterium tuberculosis* (4-5%), sobre todo en pacientes con infección por VIH o SIDA.<sup>5,8-10</sup>

Respecto a hongos, los principales son: *Histoplasma*, blastomycosis, *Candida* y *Aspergillus*, sobre todo en pacientes con algún grado de inmunodepresión.<sup>5</sup>

Algunos de los patógenos mencionados no pueden identificarse fácilmente con estudios convencionales y requieren técnicas de biología molecular.<sup>5,8,9</sup>

## Causas autoinmunitarias

Un número significativo de casos de pericarditis recurrente idiopática se debe a reacciones inmunitarias contra patógenos, frecuentemente virales, existentes durante el evento de pericarditis aguda.<sup>8,9</sup>

En los últimos años se ha estudiado la evidencia de la base autoinmunitaria de ese padecimiento y se ha encontrado que la existencia de autoanticuerpos expuestos secundarios al daño pericárdico o miocárdico actúa como disparador de los receptores TOLL, que estimulan a las células B y T e inician el evento autoinmunitario. Las secuelas de pericardiotomía, infarto agudo de miocardio (síndrome de Dressler) o la colocación de marcapasos se han asociado con la liberación de autoantígenos cardíacos que estimulan la producción de anticuerpos anticorazón.<sup>5,8,11</sup>

Los anticuerpos nucleares (ANA) se han detectado en 43% de los pacientes con pericarditis recurrente en comparación con 9% de los controles sanos.<sup>5,12</sup> Su existencia no se relaciona con el pronóstico, riesgo de complicación o manifestaciones posteriores.<sup>12</sup>

La detección de anticuerpos anticorazón y anticélulas intercaladas ocurre en 67.5% de los pacientes y su existencia perpetúa la evolución del cuadro.<sup>5</sup>

La pericarditis recurrente se relaciona con vasculitis y enfermedades del tejido conectivo, especialmente con lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, síndrome de Sjögren, poliarteritis nodosa y otras vasculitis sistémicas. En muchos casos el daño pericárdico permanece silente hasta que se manifiestan signos de gravedad, como el derrame pericárdico importante.<sup>8</sup>

La existencia de citocinas proinflamatorias, como interleucinas (IL-6, IL-8) e interferón  $\gamma$  en el líquido pericárdico y ausente en plasma indica una reacción inflamatoria local.<sup>5,8</sup>

Las guías actuales sugieren que para el diagnóstico de causas autoinmunitarias se requiere la biopsia pericárdica, asociada con la existencia de autoanticuerpos séricos y con el estudio de factores causales probables.<sup>4</sup>

### *Causas autoinflamatorias*

Sin una causa inmunológica o infecciosa identificable puede pensarse en causas autoinflamatorias, en las que ocurren mutaciones genéticas que alteran la respuesta inflamatoria normal, sin una aparente participación de autoanticuerpos o antígenos contra células T. Estos casos se caracterizan por episodios recurrentes de pericarditis, sin causa identificable y aparente, leucocitosis y antecedentes familiares de cuadros similares.<sup>9,12</sup> Los pacientes habitualmente

manifiestan periodos inflamatorios recurrentes, que inician en la edad pediátrica (excepcional en la etapa adulta), con incremento de los mediadores inflamatorios durante la agudización que alterna con periodos libres de síntomas en los que los mediadores inflamatorios están en valores normales.<sup>5,8</sup>

Los trastornos hereditarios autoinflamatorios con daño del sistema cardiovascular incluyen la fiebre mediterránea familiar, causada por la mutación del gen MEFV, que codifica a la proteína pirina y a los TRAPS (síndrome periódico asociado con el receptor del factor de necrosis tumoral), causado por la mutación TNFRSF1A, que codifica al receptor 55-kDa para el receptor del factor de necrosis tumoral alfa. La fiebre mediterránea familiar es la causa recesiva más común, mientras los TRAPS son las causas autosómica dominantes más comunes de los trastornos autoinflamatorios; la pericarditis recurrente idiopática es la manifestación cardiovascular observada con más frecuencia en ambos casos. Los TRAPS de inicio en la etapa adulta se relacionan con eventos de poliserositis.<sup>5,8,9</sup>

### **Diagnóstico**

Para el abordaje diagnóstico de la pericarditis aguda se requiere una biometría hemática, determinación de proteína C reactiva, biomarcadores de daño cardíaco (troponina I, CPK, CPK-MB) y pruebas de función hepática. Se debe solicitar un electrocardiograma de manera inicial en el que puede observarse elevación del ST con concavidad hacia arriba asociada con ondas T positivas, con posterior evolución a inversión simétrica de la onda T, no se asocia con onda Q, con el tiempo el segmento ST y las onda T se normalizan. La indicación de realizar un ecocardiograma transtorácico es para determinar la existencia de derrame pericárdico, la función cardíaca y la existencia de alteraciones anatómicas. La toma

de una radiografía de tórax ayuda a descartar otras causas de dolor torácico.<sup>4,6,7</sup>

En términos clínicos el diagnóstico se realiza con la existencia de dolor torácico típico, además de uno de los siguientes: fiebre, frote pericárdico, cambios electrocardiográficos, evidencia ecocardiográfica de derrame pleural, elevación de marcadores de inflamación (leucocitosis, elevación de la proteína C reactiva y de la velocidad de sedimentación globular).<sup>13</sup> Se han usado también criterios (Cuadro 1), el diagnóstico se hace con dos de cuatro de ellos.<sup>4,7,14,15</sup> La elevación de la proteína C reactiva puede ser confirmatoria.<sup>16</sup>

Para el diagnóstico de pericarditis recurrente idiopática se requiere la exclusión de causas infecciosas y no infecciosas. El diagnóstico con frecuencia se realiza de manera retrospectiva.<sup>8,11</sup>

En los pacientes en los que se identifica causa autoinflamatoria, el diagnóstico se comprueba con la existencia de la mutación específica. Los eventos que ocurren y remiten espontáneamente tienen asociación estrecha con causas autoinflamatorias, así como la buena respuesta a tratamiento empírico con antiinflamatorios no esteroides (AINES).<sup>8,11</sup>

### Tratamiento

El tratamiento (independientemente de la causa infecciosa, autoinmunitaria o autoinflamatoria) debe iniciarse con AINES, ASA y colchicina; éste

es el tratamiento antiinflamatorio de primera elección de acuerdo con las recomendaciones europeas en casos de pericarditis recurrente.<sup>17</sup> El tratamiento se indica durante seis meses para lograr respuesta adecuada y evitar recurrencias. Se recomiendan dosis ajustadas al peso (0.5-0.6 mg dos veces al día en pacientes de más de 70 kg, 0.5-0.6 mg una vez al día en pacientes de menos de 70 kg).<sup>17,18</sup>

Con el tratamiento de primera línea con la combinación de AINES y colchicina se alivia 70 a 90% de los casos, con cursos repetidos en casos de recurrencia. Los esteroides son el tratamiento de segunda línea en casos seleccionados, como los asociados con enfermedades del tejido conectivo, embarazo, intolerancia a la ASA, contraindicación para recibir AINES y colchicina.<sup>17</sup> En un número pequeño de pacientes (menos de 5%), el cuadro no responde de manera adecuada al tratamiento de primera línea y se asocia con recurrencias en dos o tres episodios.<sup>4,6</sup>

Las guías recomiendan la administración de 1-1.5 mg/kg de prednisona durante un mes, con disminución de la dosis durante tres meses (con un total de cuatro meses de tratamiento). Para la reducción de dosis se requiere que el paciente se encuentre asintomático, con concentraciones de proteína C reactiva en límites normales.<sup>19</sup> En los casos de recurrencia, el incremento de la dosis debe hacerse a la mínima dosis efectiva, seguida de disminución de la dosis en los siguientes tres meses.<sup>4</sup> Debe tenerse en cuenta que la administración de esteroides ha demostrado un riesgo independiente de recurrencia.<sup>12</sup>

Se requiere la vigilancia del paciente con estudios de laboratorio en los que se incluye la determinación de las concentraciones séricas de transaminasas, creatinina y biometría hemática previo al inicio de la colchicina así como al mes y posteriormente de acuerdo con la evolución del paciente. Debe tenerse en cuenta

**Cuadro 1.** Criterios diagnósticos de pericarditis aguda

1. Dolor torácico de características pleuríticas que se alivia al inclinarse hacia adelante
2. Frote pericárdico
3. Elevación del segmento ST o depresiones del segmento PR de nueva aparición
4. Derrame pericárdico nuevo o empeoramiento de la ecocardiografía

la interacción de la colchicina con macrólidos, estatinas y ciclosporina, así como los efectos gastrointestinales que afectan a 8-10% de los casos.<sup>18</sup> Las concentraciones séricas de proteína C reactiva son útiles para el seguimiento de la enfermedad.<sup>5</sup>

Como tercera línea de tratamiento pueden administrarse inmunosupresores, como azatioprina; algunos otros casos se benefician de fármacos modificadores de enfermedad, como el metotrexato.<sup>13,17</sup>

Todos los trastornos autoinflamatorios tienen diferentes características y opciones de tratamiento específicos, por lo que se requiere un diagnóstico en cada caso. El tratamiento con anakinra, un antagonista del receptor de IL-1, tiene control efectivo del daño orgánico, de la fiebre y de la elevación de reactantes de fase aguda; su principal indicación son los casos resistentes de pericarditis recurrente; otras opciones terapéuticas son la inmunoglobulina G1 (IgG1), el anticuerpo monoclonal anti IL-1 $\beta$  canakinumab y el inhibidor de IL-1 rilonacept. La administración de anakinra como monoterapia se ha asociado con control persistente en adultos y niños.<sup>8,11,13,17</sup>

### Pericardiectomía

Se reserva para los casos resistentes a tratamiento con síntomas importantes y frecuentes, así como en casos de recurrencias frecuentes acompañadas de taponamiento cardíaco; se recomienda suspender el tratamiento con esteroides antes de realizar el procedimiento.<sup>4,6</sup>

### Pronóstico

La tasa de recurrencia aumenta incluso en 50% después de una primera recurrencia, en particular si el paciente se trató con esteroides de manera inicial.<sup>20</sup>

El número de recurrencias y el intervalo entre ellas es variable en cada paciente, con tendencia a desaparecer con el tiempo.<sup>12</sup> En general, el pronóstico a largo plazo es bueno.<sup>4,8</sup>

## CONCLUSIÓN

En la actualidad conocemos más acerca de la etiopatogenia de la pericarditis recurrente idiopática, lo que nos ha dado la pauta para indicar tratamientos específicos, dirigidos a la causa primaria, porque la identificación suele ser compleja; sin embargo, los tratamientos de primera línea convencionales aún tienen un lugar importante en el manejo de estos casos.

## REFERENCIAS

1. Imazio M, Bobbio M, Cecchi E, Demarie D, et al. Colchicine in addition to conventional therapy for acute pericarditis: Results of the Colchicine for Acute Pericarditis (COPE) Trial. *Circulation* 2005;112:2012-2016.
2. Soler-Soler J, Sagristà-Sauleda J, Permanyer-Miralda G. Relapsing pericarditis. *Heart* 2004;90:1364-1368.
3. Imazio M, Lazaros G, Brucato A, Gaita F. New and emerging therapeutic options. *Nat Rev Cardiol* 2016;13:99-105.
4. Adler Y, Charron P, Imazio M, Budano L, et al. ESC Guidelines for the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases. *Eur Heart J Cardiovasc* 2015;36:2921-2964.
5. Maestroni S, Di Corato PR, Cumetti D, Chiara DB, et al. Recurrent pericarditis: autoimmune or autoinflammatory? *Autoimmun Rev* 2012;12:60-65.
6. Seferovic P, Ristic AD, Maksimovic R, Simeunovic DS, et al. Pericardial syndromes: An update after the ESC Guidelines 2004. *Heart Fail Rev* 2012;18:255-266.
7. Martin M. Acute pericarditis. *N Engl J Med* 2014;371:2410-2416.
8. Cantarini L, Lopalco G, Selmi C, Napodano S, et al. Autoimmunity and autoinflammation as the yin and yang of idiopathic recurrent acute pericarditis. *Autoimmun Rev* 2015;14:90-97.
9. Rigante D, Napodano S, Lucherini OM, Magnotti F, et al. Idiopathic recurrent acute pericarditis: a cross talk between autoimmunity and autoinflammation. *J Genet Syndr Gene Ther* 2004;03(2013).
10. Bogdanos DP, Smyk DS, Invernizzi P, Rigopoulou E, et al. Infectome: A platform to trace infectious triggers of autoimmunity. *Autoimmun Rev* 2013;12:726-740.

11. Waldner H. The role of innate immune responses in autoimmune disease development. *Autoimmun Rev* 2009;8:400-404.
12. Lazaros G, Vlachopoulos C, Stefanadis C. Idiopathic recurrent pericarditis: searching for Ariadne's thread. *Hellenic J Cardiol* 2009;50:345-351.
13. Shankar B, Klein A, Zeft A. The use of IL-1 receptor antagonist (Ankinra) in the idiopathic recurrent pericarditis: A narrative review. *Cardiol Res Pract* 2016;2016:7840724. doi: 10.1155/2016/7840724.
14. Imazio M, Brucato A, Trincherò R, Adler Y. Diagnosis and management of pericardial diseases. *Nat Rev Cardiol Nature Reviews Cardiology* 2009;6:743-751.
15. Imazio M, Spodick DH, Brucato A, Trincherò R, Adler Y. Controversial issues in the management of pericardial diseases. *Circulation* 2010;121:916-928.
16. Imazio M, Brucato A, Maestroni S, Cumetti D, et al. Prevalence of C-reactive protein elevation and time course of normalization in acute pericarditis: implications for the diagnosis, therapy, and prognosis of pericarditis. *Circulation* 2011;123:1092-1097.
17. Schwier N, Tran N. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and aspirin therapy for the treatment of acute and recurrent idiopathic pericarditis. *Pharmaceuticals* 2016;9:2-18.
18. Imazio M. New clinical trials in acute and recurrent pericarditis. *Current Cardiol Rep* 2015;17:23.
19. Brucato A, Brambilla G, Adler Y, Spodick DH, Canesi B. Therapy for recurrent acute pericarditis: a rheumatological solution? *Clin Exp Rheumatol* 2006;24:45-50.
20. Imazio M, Bobbio M, Cecchi E, Demarie D, et al. Colchicine as first-choice therapy for recurrent pericarditis. *Arch Intern Med* 2005;165:1987.