



## CARTAS CIENTÍFICAS

### Eficacia de anakinra como tratamiento de la pericarditis recurrente



### Efficacy of anakinra as a treatment for recurrent pericarditis

Sr. Editor:

Se define como pericarditis recurrente aquélla que sucede después de un primer episodio de pericarditis aguda, tras un intervalo asintomático de 4-6 semanas. Clínicamente, consiste en episodios recurrentes de dolor centrotorácico asociado a alteraciones electrocardiográficas, derrame pericárdico y elevación de proteína C-reactiva (PCR) y velocidad de sedimentación globular (VSG).

Existe creciente evidencia que muestra la eficacia del fármaco biológico anakinra en el tratamiento de esta enfermedad, como resumimos a continuación, y exponemos nuestra experiencia en un hospital terciario.

En relación con la etiopatogenia<sup>1</sup>, los desencadenantes microbianos, las formas paraneoplásicas y las enfermedades autoinmunes han sido consideradas como responsables. En los últimos años se ha comunicado pericarditis recurrente en el contexto de las recientemente descritas enfermedades autoinflamatorias, en las que la disfunción inmunitaria radica en la inmunidad primaria o innata, no existiendo por tanto implicación de autoanticuerpos ni activación del sistema inmune adaptativo. La etiología autoinflamatoria debe considerarse cuando las etiologías infecciosas, autoinmune y paraneoplásica han sido descartadas. En los síndromes autoinflamatorios monogénicos, el defecto en la regulación del inflamasoma (plataforma proteica intracelular con rol fundamental en la inmunidad innata) conduce a la sobreproducción de citocinas proinflamatorias tales como IL-1 $\beta$ ; desencadenando diversos síntomas inflamatorios como son la fiebre, exantema, aumento de reactantes de fase aguda o serositis. Los avances en su conocimiento están desarrollándose de forma imparable, describiéndose nuevas enfermedades cada año. No obstante, algunas de ellas eran ya conocidas por la medicina clásica, como la fiebre mediterránea familiar. Esta enfermedad monogénica incluye entre sus síntomas habituales el derrame pericárdico recidivante. Por otro lado, existen enfermedades de etiopatogenia autoinflamatoria constatada en las que no se ha identificado una firma genética concreta, como es el caso de la artritis idiopática juvenil sistémica (antiguamente enfermedad

de Still), en la que la pericarditis inflamatoria puede estar presente.

En cuanto a las alternativas de tratamiento de la pericarditis recurrente tradicionalmente se han contemplado los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) o la aspirina como primer escalón, los corticoides sistémicos y la colchicina<sup>2,3</sup>. No obstante, un determinado porcentaje de pacientes desarrolla córtico-dependencia y resistencia a la colchicina. Recientemente, la Sociedad Europea de Cardiología ha publicado las guías cénicas para el diagnóstico y manejo de las enfermedades del pericardio<sup>4</sup>, incluyendo en sus recomendaciones la consideración de anakinra en aquellos pacientes refractarios a la terapia «clásica».

Anakinra es un fármaco biológico antagonista recombinante del receptor de IL-1 $\beta$ , y globalmente el más empleado en el tratamiento de las enfermedades autoinflamatorias; lo que explica su papel en la pericarditis recurrente de esta etiología. Varios autores han comunicado su eficacia, con respuesta rápida y mantenida, en pericarditis recurrente. Imazio et al.<sup>5</sup> estudiaron una cohorte prospectiva, multicéntrica, de 110 pacientes pediátricos a lo largo de 11 años. Anakinra se empleó en 12 casos refractarios a terapia «clásica», encontrando en ellos un descenso estadísticamente significativo de las recurrencias (4,29 por año frente al 0,14 por año).

Por otro lado, hace pocos meses se han conocido los resultados preliminares del ensayo clínico aleatorizado AIRTRIP<sup>6</sup>, que compara por primera vez la eficacia de anakinra frente a placebo en pacientes con pericarditis idiopática recurrente córtico-dependiente. Se incluyeron 21 pacientes (edad media 45,4 años, una paciente < 18 años), 10 en el brazo placebo y 11 en el de fármaco. Se encontró recurrencia de pericarditis en el 90% de los pacientes con placebo frente al 18,2% de los sujetos con anakinra; y se observó que todos los pacientes con fármaco pudieron retirar corticosteroides.

Nuestra casuística incluye 4 pacientes cuyas características se recogen en la [tabla 1](#). Se trata de 4 niñas con pericarditis recurrente en las que el tratamiento con anakinra resultó eficaz de forma drástica resolviendo tanto la clínica cardiológica como la afectación sistémica, sin asociar efectos adversos relevantes. Se realizó estudio genético de enfermedades autoinflamatorias monogénicas en las 4 pacientes, encontrándose solo en un caso (fiebre mediterránea familiar).

Dado que la descripción de las enfermedades autoinflamatorias es reciente existe aún un escaso conocimiento de las mismas entre pediatras y cardiólogos, por lo que

**Tabla 1** Características clínicas de 4 niñas con pericarditis recurrente y respuesta completa a ANK

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4
Edad al debut (años)	9	11	3	12
Nº brotes previos a ANK	3	6	3	1
Tiempo desde debut a ANK	9 meses	24 meses	12 meses	24 meses
Tratamientos previos a ANK	Ibuprofeno Colchicina Prednisona	Ibuprofeno Dexametasona Colchicina	Ibuprofeno Prednisona Colchicina	Ibuprofeno Prednisona Colchicina
Síntomas asociados a pericarditis*	Fiebre, astenia, pleuritis, peritonitis	Fiebre, astenia, exantema, pleuritis	Fiebre, abdominalgia	Paquipleuritis
PCR (mg/L)*	104	250	162	350
VSG (mm/h)*	118			
Leucocitos y % N*	13.600, 80%	19.000, 82%	9.300, 56%	17.100, 82%
Enfermedad asociada	No	Probable AIJs, SAM	No	FMF
PCR (mg/L)**	0,54	0,8	1,63	0,59
VSG (mm/h)**	12	6	7	4
Leucocitos y % N**	4.330, 23%	5.300, 59%	8.170, 27,5%	9.510, 82%
Nº brotes tras iniciar ANK	0	1, a los 30 días de suspender ANK	0	1, al mes de suspender ANK
Tratamiento actual y tiempo total con el mismo	Ninguno (recibió 18 meses)	ANK 100 mg/día (1,6 mg/kg), 5 años	ANK 75 mg (4 mg/kg) cada 72 horas, 20 meses	ANK 100 mg/día (2 mg/kg), 3 años

ANK: Anakinra. PCR: Proteína C-Reactiva. VSG: Velocidad sedimentación globular. N: neutrófilos. AIJ: Artritis Idiopática Juvenil. AIJs: artritis Idiopática Juvenil Sistémica. SAM: Síndrome de Activación Macrofágica. FMF: Fiebre Mediterránea Familiar.

\* Valores máximos durante brote típico.

\*\* Primera analítica realizada tras inicio de ANK.

consideramos de interés comunicar nuestra experiencia a su revista. La evidencia creciente en este campo subraya la necesidad de considerar la posible etiopatogenia autoinflamatoria ante el niño con pericarditis recurrente aparentemente idiopática. En cuanto al manejo, la opción terapéutica más prometedora en caso de afectación sistémica concomitante (elevación de reactantes de fase aguda, fiebre) parece ser anakinra. Son necesarios futuros ensayos para fortalecer la evidencia acerca de la eficacia de este fármaco biológico, determinar si su empleo podría constituir el tratamiento de primera elección tras una recurrencia, y estudiar la frecuencia de recaídas tras su retirada.

## Bibliografía

- Cantarini L, Imazio M, Brizi MG, Lucherini OM, Brucato A, Cimaz R, et al. Role of autoimmunity and autoinflammation in the pathogenesis of idiopathic recurrent pericarditis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2013;44:6–13.
- Baskar S, Klein AL, Zeff A. The use of IL-1 receptor antagonist (anakinra) in idiopathic recurrent pericarditis: A narrative review. *Cardiol Res Pract.* 2016;2016:7840724.
- Imazio M, Adler Y, Charron P. Recurrent pericarditis modern approach in 2016. *Curr Cardiol Rep.* 2016;18:50.
- Adler Y, Charron P, Imazio M, Badano L, Barón-Esquivias G, Bogaert J, et al., European Society of Cardiology (ESC). 2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases: The Task Force for the Diagnosis and Management of

Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: The European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* 2015;36:2921–64.

- Imazio M, Brucato A, Pluymaekers N, Breda L, Calabri G, Cantarini L, et al. Recurrent pericarditis in children and adolescents: A multicentre cohort study. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2016;17:707–12.
- Brucato A, Imazio M, Gattorno M, Lazaros G, Maestroni S, Carraro M. Effect of anakinra on recurrent pericarditis among patients with colchicine resistance and corticosteroid dependence: The AIRTRIP randomized clinical trial. *JAMA.* 2016;316:1906–12.

Sara Murias Loza<sup>a,\*</sup>, Luis García-Guereta Silva<sup>b</sup>, Rosa María Alcobendas Rueda<sup>a</sup> y Agustín Remesal Camba<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Sección de Reumatología Pediátrica, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

<sup>b</sup> Servicio de Cardiología Pediátrica, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: saramaria.murias@salud.madrid.org (S. Murias Loza).

<https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2017.05.002>  
1695-4033/

© 2017 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.