



## CARTA CIENTÍFICA

### Utilidad del bloqueo de interleucina 1 con anakinra en el síndrome pospericardiotomía refractario

#### Usefulness of interleukin 1 receptor antagonist (anakinra) in refractory post-pericardiotomy syndrome

Sr. Editor:

El síndrome pospericardiotomía (SPP) es una inflamación del pericardio o pleura que se produce tras una lesión pericárdica, incluyendo cirugía cardíaca, infarto agudo de miocardio o trauma torácico. Su definición se basa en la presencia de al menos dos de los siguientes criterios: a) fiebre sin otra causa; b) dolor torácico de características pleuríticas/pericárdicas; c) roce pericárdico; d) derrame pericárdico, y e) derrame pleural con elevación de proteína C reactiva<sup>1</sup>. Se considera que es incesante o refractario cuando los síntomas persisten más de 4 semanas. La incidencia de pericarditis tras una pericardiotomía es del 10 al 25%<sup>2</sup>. Su desarrollo conlleva una hospitalización más prolongada, necesidad de medicación adicional, así como la posibilidad de recaídas y complicaciones graves, como taponamiento cardíaco.

Para su tratamiento se utiliza colchicina, antiinflamatorios no esteroideos y corticoides, reservando la administración de gammaglobulina i.v. (GGIV) para casos refractarios. En pacientes con pericarditis recurrente idiopática cada vez existe más evidencia de la utilidad del antagonista del receptor de interleucina-1 $\beta$  (anakinra)<sup>3-5</sup>, una citoquina proinflamatoria implicada en la inmunidad innata. Este fármaco, sin embargo, no se ha utilizado hasta la fecha en el tratamiento del SPP refractario severo.

Se presentan dos pacientes con SPP posquirúrgico refractario que requirieron pericardiocentesis o drenajes por la buena evolución que presentaron con anakinra.

**Paciente 1:** varón de 9 años con transposición congénitamente corregida y bloqueo auriculoventricular completo. Se realizó una primera cirugía a los 4 años (*banding* de la arteria pulmonar y marcapasos epicárdico), complicada por SPP tratado con dos ciclos de prednisona (2 mg/kg/día). A los 8 años se reintervino (hemi-Mustard, retirada *banding* pulmonar, *switch* arterial y Glenn), desarrollando nuevamente

SPP. Recibió ibuprofeno y colchicina, precisando el 20.º día asociar prednisona (2 mg/kg/día). El derrame progresó requiriendo pericardiocentesis (35.º día postoperatorio), por lo que se inició GGIV (2 g/kg), no presentando mejoría después de 3 dosis. El 65.º día postoperatorio se asoció anakinra subcutáneo (100 mg/24 h = 2 mg/kg/día) con una reducción significativa del derrame. Después de 2 meses de tratamiento se comenzó a disminuir progresivamente la dosis de anakinra y se asoció prednisona a dosis bajas (0,1 mg/kg/día). A los 3 meses se suspendió anakinra y prednisona y, 4 meses después, colchicina. Ha seguido controles periódicos y no ha presentado recidivas en 3 años.

**Paciente 2:** Varón de 10 años con estenosis mitral grave y doble lesión aórtica (estenosis valvular y subvalvular moderada e insuficiencia leve). Después de la cirugía cardíaca (plastia mitral y aórtica, resección de membrana subaórtica) presentó un postoperatorio complicado por derrame pleural bilateral y derrame pericárdico, con necesidad prolongada de drenajes pleurales con débito de hasta 1.900 ml/día. Recibió tratamiento con ibuprofeno y colchicina. Durante el postoperatorio desarrolló una insuficiencia mitral grave por desgarro de sutura que requirió reintervención el 22.º día postoperatorio. Dada la persistencia de derrame pleural y pericárdico se asoció prednisona (2 mg/kg/día) y GGIV, sin respuesta. Ante la falta de mejoría, el 37.º día postoperatorio se inició anakinra subcutáneo (100 mg/24 h = 4 mg/kg/día), con resolución del derrame pericárdico y reducción significativa del derrame pleural, lo que permitió retirar los drenajes y el alta hospitalaria. El tercer mes poscirugía se inició con la retirada de prednisona y el descenso de anakinra, presentando aumento del derrame pleural izquierdo que precisó nuevo ingreso hospitalario. Se aumentó la dosis de anakinra (100 mg/12 h), con respuesta favorable. Actualmente (11.º mes postoperatorio) mantiene derrame pleural izquierdo leve, continúa tratamiento con colchicina y dosis bajas de prednisona, y tolera la retirada de anakinra sin incidencias (actualmente 100 mg/72 h).

El fármaco fue bien tolerado en ambos pacientes, que únicamente presentaron reacción local en el punto de administración en las primeras dosis.

Distintas hipótesis intentan explicar la patogenia del SPP, incluyendo la respuesta inflamatoria sistémica desencadenada por la exposición de estructuras pericárdicas/pleurales al sistema inmune, la presencia de sangre en el espacio pericárdico-pleural o la hipoxia celular perioperatoria. La necrosis celular o el daño mesotelial asociados a

<https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2020.08.002>

1695-4033/© 2020 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Asociación Española de Pediatría. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Cómo citar este artículo: Flores Fernández M, et al. Utilidad del bloqueo de interleucina 1 con anakinra en el síndrome pospericardiotomía refractario. An Pediatr (Barc). 2020. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2020.08.002>

traumatismos o a cirugía cardiaca pueden estimular la generación de autoantígenos. Los pacientes que desarrollan un SPP presentan aumento de la concentración de distintas citoquinas, incluyendo interleucina (IL) 1, IL-8 e IL-6<sup>6</sup>. Dado que IL-1 juega un papel fundamental en el desarrollo de inflamación, su bloqueo podría contribuir a interrumpir los mecanismos implicados en la patogénesis del SPP.

A pesar de que anakinra ha demostrado ser eficaz en el control de la pericarditis recurrente idiopática<sup>3-5</sup>, la revisión de la literatura realizada no ha encontrado ninguna serie que haya analizado su papel en el tratamiento del SPP refractario grave.

En nuestra experiencia el uso de anakinra ha sido eficaz y seguro en pacientes con SPP grave refractaria. Futuros estudios multicéntricos con un mayor número de pacientes determinarán su eficacia para esta indicación.

## Bibliografía

1. 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, <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehv318>.
2. Imazio M, Trinchero R, Brucato A, Rovere M, Gandino A, Cemin R, et al. Colchicine for the Prevention of Post-pericardiotomy Syndrome (COPPS): A multicentre, randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Eur Heart J*. 2010;31:2749–54, <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehq319>.
3. Imazio M, Andreis A, de Ferrari GM, Cremer PC, Mardigyan V, Maestroni S, et al. Anakinra for corticosteroid-dependent and colchicine-resistant pericarditis: The IRAP (International Registry of Anakinra for Pericarditis) study. *Eur J Prev Cardiol*. 2020; 27:956–64, <http://dx.doi.org/10.1177/2047487319879534>.
4. 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, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2016.15826>.
5. Murias Loza S, García-Guereta Silva L, Alcobendas Rueda RM, Remesal Camba R. Efficacy of Anakinra as a treatment for recurrent pericarditis. *An Pediatr (Barc)*. 2018;88:223–4, <http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2017.05.002>.
6. Jaworska-Wilczynska M, Magalska A, Piwocka K, Szymanski P, Kusmierczyk M, Wasik M, et al. Low interleukin-8 level predicts the occurrence of the postpericardiotomy syndrome. *PLoS One*. 2014;21, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0108822>, e108822.

Marta Flores Fernández<sup>a,\*</sup>, Ana Caro Barri<sup>a</sup>,  
Elena Montañés Delmás<sup>a</sup>, Belén Toral Vázquez<sup>a</sup>  
y Jaime de Inocencio Arocena<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Instituto Pediátrico del Corazón, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

<sup>b</sup> Unidad de Reumatología Pediátrica, Hospital Universitario 12 de Octubre. Departamento de Salud Pública y Materno-Infantil, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [martafloresfdez@outlook.com](mailto:martafloresfdez@outlook.com)  
(M. Flores Fernández).