

PRESENTE Y FUTURO

REVISIÓN DE ACTUALIZACIÓN DE JACC

Tratamiento de la pericarditis aguda y recurrente



Revisión de actualización de JACC

Juan Guido Chiabrando, MD,^{a,b,*} Aldo Bonaventura, MD,^{a,c,*} Alessandra Vecchié, MD,^{a,c} George F. Wohlford, PHARM.D,^d Adolfo G. Mauro, PH.D,^a Jennifer H. Jordan, PH.D,^{a,e} John D. Grizzard, MD,^f Fabrizio Montecucco, MD, PH.D,^{c,g} Daniel Horacio Berrocal, MD, PH.D,^b Antonio Brucato, MD,^h Massimo Imazio, MD,ⁱ Antonio Abbate, MD, PH.D^a

RESUMEN

La pericarditis es la inflamación de las capas pericárdicas como consecuencia de diversos estímulos que desencadenan una respuesta inmunitaria estereotipada, y se caracteriza por dolor torácico asociado a menudo con alteraciones electrocardiográficas peculiares, y se acompaña a veces de un derrame pericárdico. La pericarditis aguda suele ser autolimitada y no pone en peligro la vida del paciente; no obstante, puede causar una discapacidad importante a corto plazo, puede complicarse con un derrame pericárdico grande o un taponamiento, y comporta un riesgo significativo de recidiva. Los fármacos antiinflamatorios constituyen la piedra angular del tratamiento de la pericarditis. Sin embargo, los tratamientos antiinflamatorios difieren unos de otros tanto en su efectividad como en su perfil de efectos secundarios. El objetivo de esta revisión es resumir el tratamiento actualizado de la pericarditis aguda y la pericarditis recurrente. (J Am Coll Cardiol 2020;75:76-92) © 2020 American College of Cardiology Foundation.

La pericarditis es la inflamación de las capas pericárdicas y constituye la forma más frecuente de enfermedad del pericardio (1). Puede asociarse a un derrame pericárdico que puede conducir a un deterioro del llenado cardiaco (taponamiento). La enfermedad puede darse de forma aislada o como manifestación cardiaca de un trastorno sistémico (por ejemplo, enfermedades autoinmunitarias o autoinflamatorias). La pericarditis puede deberse a causas infecciosas o no

infecciosas, aunque con frecuencia es idiopática (2,3). La forma de presentación clínica de la pericarditis puede mostrar diferencias sustanciales en la cronología de la presentación inicial, los síntomas y el pronóstico. El objetivo de esta revisión es resumir las principales actualizaciones relativas a la fisiopatología, el diagnóstico y el tratamiento de la pericarditis aguda y recurrente y de las complicaciones asociadas a ella, como el taponamiento cardiaco y la pericarditis constrictiva.



Para escuchar el audio del resumen en inglés de este artículo por el Editor Jefe del JACC, Dr. Valentin Fuster, consulte JACC.org

Del ^aVCU Pauley Heart Center, Virginia Commonwealth University, Richmond, Virginia; ^bDepartment of Cardiology, Hospital Italiano, Buenos Aires, Argentina; ^cFirst Clinic of Internal Medicine, Department of Internal Medicine, University of Genoa, Génova, Italia; ^dVCU School of Pharmacy, Virginia Commonwealth University, Richmond, Virginia; ^eDepartment of Biomedical Engineering, Virginia Commonwealth University, Richmond, Virginia; ^fDepartment of Radiology, Virginia Commonwealth University, Richmond, Virginia; ^gIRCCS Ospedale Policlinico San Martino Genova-Italian Cardiovascular Network, Génova, Italia; ^hDepartment of Biomedical and Clinical Sciences "Sacco," University of Milano, Ospedale Fatebenefratelli, Milán, Italia; y el ⁱUniversity Cardiology, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino, Turín, Italia. *Los Drs. Chiabrando y Bonaventura contribuyeron por igual en este trabajo. Los Drs. Brucato e Imazio han recibido apoyo para investigación y han actuado como asesores de Swedish Orphan Biovitrum y Acarbia. El Dr. Abbate ha recibido apoyo para investigación y ha sido asesor de Swedish Orphan Biovitrum, Kiniksa y Olatec. Todos los demás autores han indicado no tener relaciones relevantes que declarar en relación con el contenido de este artículo.

Original recibido el 30 de julio de 2019; original revisado recibido el 4 de noviembre de 2019, aceptado el 5 de noviembre de 2019.

**ABREVIATURAS
Y ACRÓNIMOS****PCR** = proteína C reactiva**PEC** = pericarditis exudativa-constrictiva**VSG** = velocidad de sedimentación globular**VI** = ventrículo/ventricular izquierdo**AINE** = fármaco antiinflamatorio no esteroideo**DEFINICIONES**

La pericarditis puede clasificarse como aguda, incesante, recurrente o crónica (**tabla 1**). La pericarditis aguda se ve complicada por recidivas en un 20% a 30% de los casos, y hasta un 50% de los pacientes con un episodio de recidiva de pericarditis presentan luego otras recidivas (4).

PERICARDITIS AGUDA

EPIDEMIOLOGÍA. No existen datos epidemiológicos exactos sobre la pericarditis aguda. Se describió una incidencia de 27,7 casos por 100.000 personas-año en un área urbana del Norte de Italia, con una miocarditis concomitante en alrededor del 15% de los casos (5). Se diagnostica una pericarditis aguda en un 0,2% del total de ingresos hospitalarios de causa cardiovascular y este trastorno es responsable de un 5% de los ingresos en servicios de urgencias por dolor torácico en Norteamérica y Europa Occidental (6-9).

ETIOLOGÍA. En los países desarrollados se supone que los virus son los agentes etiológicos de mayor prevalencia, ya que un episodio agudo de pericarditis va precedido a menudo de un síndrome gastrointestinal o pseudogripal (10,11). De hecho, se ha observado un aumento de la incidencia de pericarditis aguda durante el invierno (12). Maisch *et al.* (13) señalaron que tan solo un 14% de los casos son de origen infeccioso, ya sea vírico o bacteriano, y que *Mycobacterium tuberculosis*, *Borrelia burgdorferi*, el parvovirus B19 y el virus de Epstein-Barr son los gérmenes más prevalentes. En un estudio prospectivo llevado a cabo en Francia, no se proporcionó un diagnóstico etiológico en el 55% de los casos, pero una quinta parte de los casos de pericarditis se clasificaron como síndrome post-traumatismo cardíaco (14). Esta última etiología está aumentando progresivamente en los países desarrollados como consecuencia del aumento en el número de intervenciones cardíacas realizadas, como las de cirugía cardíaca (en especial la cirugía de bypass arterial coronario), implante de marcapasos, ablación con radiofrecuencia, implante percutáneo de válvula aórtica y, excepcionalmente, intervenciones coronarias percutáneas (15-17). Otras causas específicas a tener en cuenta son las enfermedades autoinmunitarias, el hipotiroidismo (tanto de causa autoinmunitaria como postoperatorio) y el cáncer, ya sea en forma de metástasis de un cáncer primario (tumores de pulmón y de mama y linfomas) o como consecuencia de la radioterapia aplicada por cánceres torácicos (18-20). Recientemente se ha descrito una pericarditis asociada a un inhibidor del punto de control inmunitario en un pequeño número de pacientes (21). Debe prestarse

PUNTOS CLAVE

- La pericarditis es la enfermedad más frecuente del pericardio. En general es un trastorno autolimitado pero puede comportar un riesgo importante de complicaciones agudas y de recidivas.
- Un diagnóstico rápido y un tratamiento apropiado de la pericarditis aguda pueden reducir el riesgo de complicaciones agudas y recidivas.
- Nuevos tratamientos, como los antagonistas del receptor de la IL-1, muestran resultados prometedores en pacientes con pericarditis recurrente/refractaria.
- Serán necesarios nuevos estudios para profundizar en el conocimiento de la fisiopatología de la pericarditis y aportar nuevos tratamientos dirigidos.

especial atención a este trastorno dada su gravedad y la necesidad de tratamiento inmunosupresor.

En los países en desarrollo, la tuberculosis es la causa más frecuente de pericarditis aguda (22). La incidencia de la pericarditis tuberculosa ha venido aumentando aún en mayor medida en las últimas décadas como consecuencia de la epidemia del virus de la inmunodeficiencia humana (22,23).

A pesar de los numerosos intentos de identificar una causa precisa, la mayor parte de los casos se clasifican como "idiopáticos", aun cuando este término refleja realmente una incapacidad de establecer una etiología específica (3). De hecho, muchos casos se consideran de origen vírico no diagnosticados o relacionados con una respuesta inmunitaria a un virus o a otros patógenos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS. Diagnóstico. Según lo indicado por la guía actual de la Sociedad Europea de Cardiología (1), es necesario que se cumplan como mínimo 2 de 4 criterios para el diagnóstico de la pericarditis aguda: 1) dolor torácico; 2) roce pericárdico; 3) alteraciones en el electrocardiograma (ECG); y 4) derrame pericárdico de nueva aparición o agravamiento del ya existente. La elevación de los marcadores inflamatorios (es decir, elevación de la proteína C reactiva [PCR], la velocidad de sedimentación globular [VSG] y el recuento de leucocitos) y los signos de inflamación pericárdica en una exploración de diagnóstico por la imagen (tomografía computarizada [TAC] o cardiorensonancia magnética [CRM]) pueden ser útiles para el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad (1).

TABLA 1 Definiciones de la pericarditis según la cronología de la forma de presentación

	Definición
Aguda	Evento de una duración <4 a 6 semanas
Incesante	Evento de una duración >4 a 6 semanas sin remisión
Recurrente	Aparición de nuevos signos y síntomas de inflamación pericárdica después de un intervalo asintomático de 4 a 6 semanas
Crónica	Pericarditis de una duración >3 meses

Dolor torácico. El dolor torácico punzante de inicio rápido es el síntoma cardinal de la pericarditis aguda. Aunque el dolor pericárdico puede ser también sordo o pulsátil, en muchos casos el dolor mejora al sentarse e inclinarse hacia delante. De igual modo, el dolor tiene una clara relación con la inspiración respiratoria, la tos y, a veces, el hipo. También es frecuente el dolor que irradia al borde del trapecio (24).

Exploración física. Los pacientes con pericarditis aguda muestran a menudo un aspecto ansioso o de discomfort, y pueden presentar una taquicardia sinusal o febrícula. Puede auscultarse un roce pericárdico en el borde esternal izquierdo con el paciente inclinado hacia adelante o apoyado sobre los codos y las rodillas, que es causado por el roce entre las 2 capas pericárdicas inflamadas.

Cuando hay una enfermedad sistémica asociada a la pericarditis, pueden haber manifestaciones no cardíacas de esas enfermedades en la evaluación clínica (es decir, pérdida de peso, sudores nocturnos, erupción, artritis).

Electrocardiograma. Las alteraciones del ECG son consecuencia de la inflamación del epicardio y el miocardio adyacente, ya que el pericardio parietal es eléctricamente silente. Se observan alteraciones secuenciales en tan solo alrededor de un 60% de los pacientes, tal como se resume

en la **figura 1** (25). La depresión del segmento PR con elevación del segmento ST es bastante específica de la pericarditis, pero hasta un 40% de los pacientes presentan cambios atípicos y no diagnósticos. Las modificaciones observadas en el ECG pueden ser difusas o localizadas, y es posible que el único signo sea la depresión del PR.

Biomarcadores. En la actualidad no hay ningún biomarcador específico para la pericarditis. Como mínimo un 30% de los pacientes con pericarditis presentan un cierto grado de elevación de la troponina I o T específica cardíaca, lo cual confirma la afectación concomitante del miocardio subepicárdico (26,27). La pericarditis con miocarditis asociada se define como miopericarditis. En este caso, los pacientes presentan una elevación de la troponina I o T o signos de afectación del miocardio en la CRM, sin que aparezcan nuevas anomalías focales o difusas de la función del ventrículo izquierdo (VI) (1). Se utiliza el término de perimiocarditis para describir el síndrome de inflamación miopericárdica en el que los signos de afectación del miocardio se asocian a una depresión focal o difusa del movimiento de la pared del VI de nueva aparición o un empeoramiento de la ya existente (1). A diferencia de lo que ocurre con el síndrome coronario agudo, la elevación de la troponina I o T no es un marcador pronóstico negativo en la miopericarditis o perimiocarditis (27).

Los marcadores inflamatorios (recuento leucocitario, VSG y PCR) están elevados en hasta un 80% de los casos, pero dichos marcadores no son sensibles ni específicos para la pericarditis aguda. Sin embargo, la PCR de alta sensibilidad identifica a los pacientes con un riesgo superior de recidivas (28).

Diagnóstico por la imagen. Las exploraciones de diagnóstico por la imagen cardíacas son parte integrante del

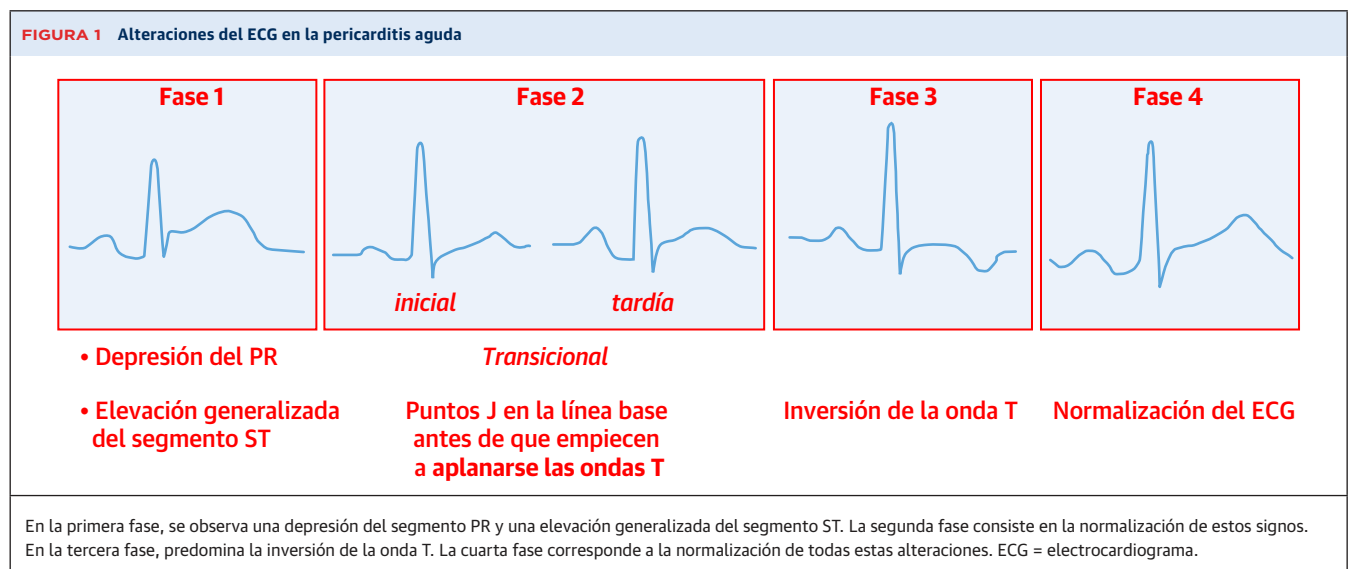
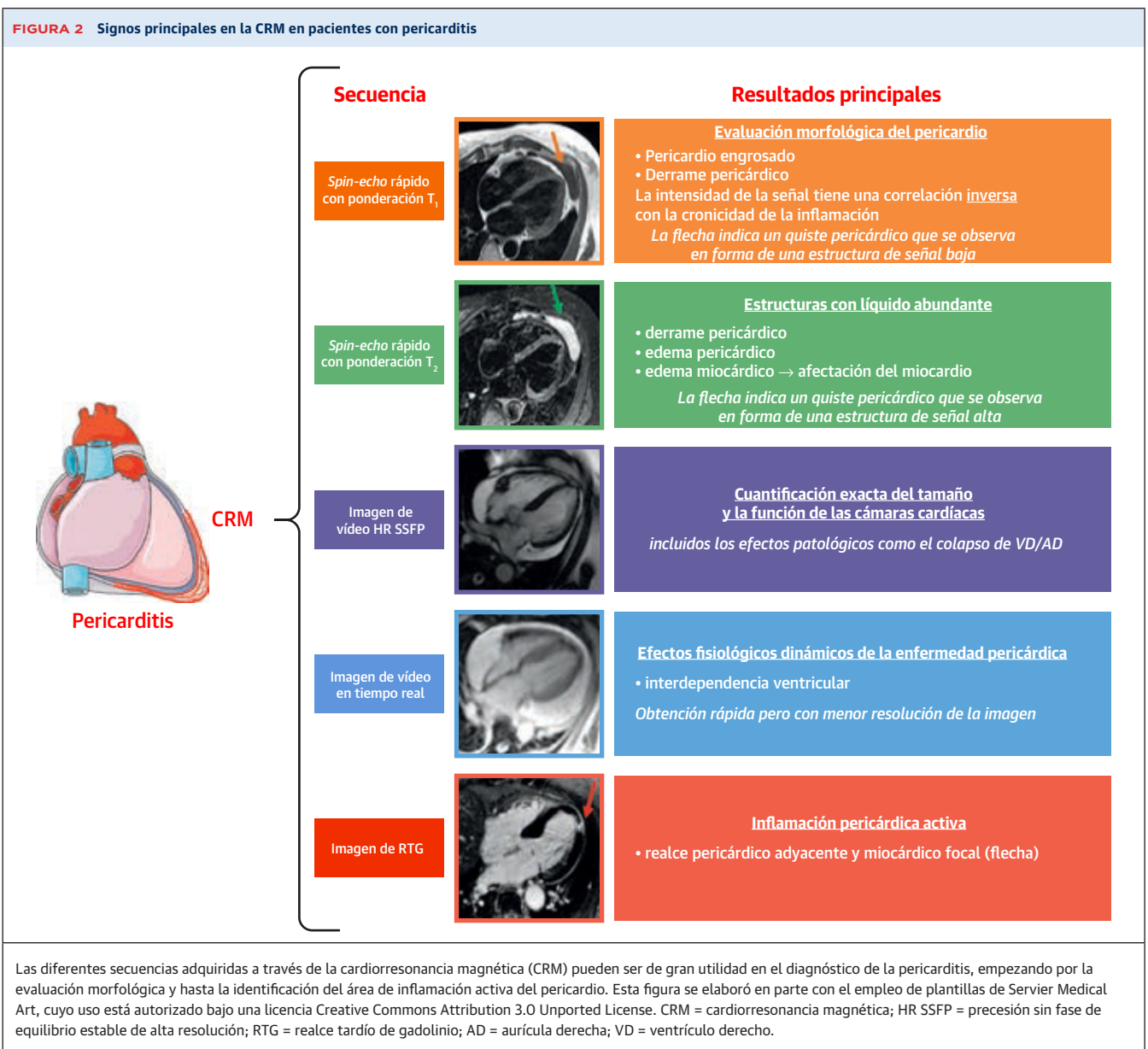


FIGURA 2 Signos principales en la CRM en pacientes con pericarditis

proceso de diagnóstico y estadiaje de la pericarditis (29,30), tal como se indica en el documento de posicionamiento de la *European Association of Cardiovascular Imaging* sobre las exploraciones de imagen de modalidades múltiples en la enfermedad pericárdica (31) y en las recomendaciones clínicas para las exploraciones de diagnóstico por la imagen cardiovasculares de modalidades múltiples en pacientes con enfermedad pericárdica de la *American Society of Echocardiography* (32).

La ecocardiografía es la primera y a menudo la única exploración de imagen necesaria en los pacientes con pericarditis aguda. Aunque es normal en el 40% de los casos, esta exploración es esencial para identificar las complicaciones como el taponamiento o la pericarditis constrictiva

ya, y podría ser útil para el seguimiento de la evolución del derrame pericárdico a lo largo del tiempo y de la respuesta al tratamiento médico (32). Además, la ecocardiografía permite realizar una cuantificación indirecta del derrame pericárdico, que se describe de forma semicuantitativa en función del tamaño del espacio sin ecos existente entre las capas pericárdicas al final de la diástole: trivial (solamente se observa en la sístole), pequeño (<10 mm), moderado (10 a 20 mm), grande (21 a 25 mm) y muy grande (>25 mm) (32). La presencia de un líquido pericárdico en cantidad elevada podría identificar a los pacientes con pericarditis aguda que presentan un mayor riesgo de complicaciones (18). Además, la ecocardiografía puede resultar útil para proporcionar una evaluación en

TABLA 2 Diagnóstico diferencial de la pericarditis aguda

Diagnóstico	Forma de presentación clínica	Signos del ECG	Ecocardiografía	Coronariografía	CRM	Biomarcadores
Síndrome de Takotsubo	Dolor torácico, disnea, síncope, arritmias, muerte súbita cardíaca. Generalmente en mujeres ancianas como consecuencia de un evento emocional o del ejercicio.	Elevación del segmento ST, inversión de la onda T, prolongación del segmento QTc.	Hipocinesia/acinesia apical, medioventricular o focal.	Ausencia de EC obstructiva o signos angiográficos de ruptura aguda de la placa.	Edema ventricular transmural en las áreas de disfunción ventricular; anomalías regionales del movimiento de la pared según los patrones anatómicos. Ausencia de RTG.	BNP notablemente elevado, leve aumento de las concentraciones de troponina I/T.
Infarto de miocardio	Dolor torácico, disnea, arritmias, muerte súbita cardíaca.	Elevación del segmento ST, depresión del segmento ST y/o inversión de la onda T.	Anomalías regionales del movimiento de la pared según la distribución arterial coronaria epicárdica.	Enfermedad coronaria con ruptura aguda de placa, formación de trombo y disección coronaria.	Edema subendocárdico o transmural en lugares de anomalía del movimiento de la pared. Anomalías regionales del movimiento de la pared según la distribución arterial coronaria epicárdica. RTG brillante habitualmente subendocárdico o transmural en una distribución arterial coronaria epicárdica.	Elevación significativa de las concentraciones de troponina I/T. Aumento leve del BNP.
Miocarditis	Dolor torácico, disnea, insuficiencia cardíaca aguda, muerte súbita cardíaca. Generalmente en poblaciones jóvenes o de mediana edad, precedido a menudo de una infección de vías respiratorias altas o una enteritis.	Cambios inespecíficos del segmento ST y la onda T (suele observarse una elevación difusa del segmento ST en la miopericarditis/perimiocarditis).	Disfunción sistólica global (a veces regional o segmentaria). Puede haber también afectación del pericardio.	Ausencia de EC obstructiva o signos angiográficos de ruptura aguda de la placa.	Edema subepicárdico basal y lateral. Disfunción generalmente global salvo que el RTG/edema regional sea grave. A menudo hay un RTG de baja intensidad o brillante con una distribución no coronaria subepicárdica o medioventricular "moteada" focal.	Elevación significativa de las concentraciones de troponina I/T. Aumento leve del BNP.
Pericarditis aguda	Dolor torácico, con cambios según la posición (peor al inclinarse hacia atrás), roce pericárdico, derrame pericárdico.	Depresión del segmento PR, elevación cóncava del segmento ST, inversión de la onda T.	Derrame pericárdico, taponamiento cardíaco, fisiología constrictiva.	Ausencia de EC obstructiva o signos angiográficos de ruptura aguda de la placa.	RTG del pericardio. En las imágenes de vídeo puede observarse una fisiología constrictiva. Generalmente está ausente el edema y RTG del miocardio.	A veces, elevación leve de la troponina I/T. Concentraciones de BNP generalmente normales.

BNP = péptido natriurético cerebral; EC = enfermedad coronaria; CRM = cardi resonancia magnética; RTG = realce tardío de gadolinio; QTc = intervalo QT corregido.

tiempo real cuando se realiza un drenaje pericárdico en el contexto de un derrame pericárdico grave o un taponamiento cardíaco. También puede ser de utilidad para la determinación de la disfunción ventricular concomitante que puede sugerir un componente de miocarditis (33). Los pacientes que presentan una afectación del miocardio tienen un *strain* (deformación) longitudinal y circular inferior en las 3 capas del miocardio y a nivel basal, medioventricular y apical. El giro (*twist*) del VI es también inferior al de los sujetos normales, debido a la menor rotación apical (34). Puede considerarse la posible conveniencia de utilizar la ecocardiografía transtorácica cuando la ecocardiografía transtorácica proporcione resultados subóptimos. Las limitaciones de la ecocardiografía son la detección de derrames loculados o la presencia de un coágulo, así como la dificultad de obtener una caracterización y cuantificación precisas de la cantidad de

líquido pericárdico (32). Sin embargo, el uso de la ecocardiografía tridimensional puede facilitar la identificación y caracterización de los derrames loculados.

La CRM es una exploración diagnóstica complementaria en los pacientes con pericarditis (30) y resulta de especial utilidad cuando las imágenes ecocardiográficas son ambiguas o en casos de sospecha de una afectación del miocardio (35). La CRM proporciona información tanto morfológica como hemodinámica. Las características del pericardio que se evalúan a través de la CRM se detallan en la **figura 2**, junto con imágenes de casos ilustrativos. El realce tardío de gadolinio (RTG) puede aportar una información exacta sobre la presencia y la gravedad de la inflamación del pericardio, con una sensibilidad de casi un 94% (36). El RTG es inexistente o mínima en condiciones fisiológicas, ya que el pericardio normal no está vascularizado, mientras que la pericardi-

tis aguda se asocia a una neovascularización. Tiene interés señalar que se ha observado una correlación entre el RTG y los marcadores histológicos de la inflamación y la neovascularización (37). La medición del RTG puede ser útil para identificar a sujetos que tienen un riesgo elevado de sufrir complicaciones, ya que los pacientes con múltiples recidivas y un mayor RTG presentan una tasa de remisión clínica inferior (38). La modulación del tratamiento según el grado de inflamación es otra aplicación intrigante de la evaluación del RTG junto con la reducción de la PCR. Puede realizarse una CRM en caso de duda o en los pacientes con recidivas múltiples con objeto de reducir la incidencia de recidivas y la administración de fármacos, en especial los corticosteroides (39). En un estudio reciente realizado en pacientes con pericarditis recurrente, se ha señalado que el engrosamiento del pericardio observado mediante la CRM realizada en un plazo de 4 semanas desde el inicio de los síntomas predice los resultados clínicos adversos de manera independiente de los niveles de PCR, mientras que el RTG se asoció a un riesgo inferior (40). Sin embargo, no se sabe si el hecho de repetir la CRM después del tratamiento aporta o no un valor pronóstico adicional.

La evaluación combinada de la inflamación pericárdica con el RTG y del edema pericárdico en secuencias con ponderación T_2 permite determinar el estadio de la inflamación. Un RTG prominente con un aumento de la señal en las secuencias con ponderación T_2 se asocia a la inflamación aguda, mientras que la ausencia de una señal en T_2 elevada corresponde a la fase crónica. Un aumento del RTG con una señal en T_2 normal sugiere una fase subaguda de la inflamación, caracterizada por la resolución del edema (41).

La CRM puede definir la eventual presencia y grado de una afectación miocárdica con RTG miocárdico. La CRM desempeña también un papel en la evaluación de pacientes estables en los que se sospecha una fisiopatología constrictiva y signos ecocardiográficos no concluyentes, mientras que se desaconseja su uso en caso de que haya un deterioro hemodinámico (31).

La CRM no está exenta de limitaciones: el coste y la disponibilidad pueden limitar su empleo, y es necesario que haya un ritmo cardiaco estable, así como aguantar la respiración, para que la calidad de la imagen diagnóstica sea suficientemente buena. Por último, aunque el uso de la CRM a 1,5 T en pacientes portadores de marcapasos/desfibriladores está aumentando, el empleo de gadolinio está contraindicado en caso de insuficiencia renal avanzada (41,42).

El TAC tiene la ventaja de un tiempo de adquisición breve y de una resolución espacial muy alta. Tras la administración de un contraste intravenoso, puede observarse una captación en el pericardio engrosado en caso de sospecha de pericarditis o infiltración tumoral (32). Es

especialmente sensible para la identificación de la calcificación pericárdica y puede permitir una caracterización inicial del líquido pericárdico mejor de lo que se consigue con la ecocardiografía. Lamentablemente, el pericardio tan solo puede visualizarse de forma clara en las zonas en las que está rodeado de grasa y no inmediatamente adyacentes al miocardio. Otra limitación es la imposibilidad de realizar una evaluación hemodinámica en tiempo real con el empleo de maniobras respiratorias para verificar la interdependencia ventricular.

Diagnóstico diferencial y tratamiento. Durante la evaluación de un dolor torácico, deben descartarse otros diagnósticos distintos de la pericarditis (**tabla 2**). La presencia de fiebre ($>38^\circ\text{C}$), un inicio subagudo, un derrame pericárdico grande (>20 mm en la ecocardiografía), un taponamiento cardiaco y la falta de respuesta al tratamiento antiinflamatorio al cabo de 1 semana de tratamiento (11,28) se asocian a un peor pronóstico. Los pacientes en los que se dan estas características, así como los que presentan un aumento del riesgo de taponamiento y constricción deben ser hospitalizados (18). Otros factores predictivos menores para un peor pronóstico son la inmunosupresión, los traumatismos y la anti-coagulación oral (8,18).

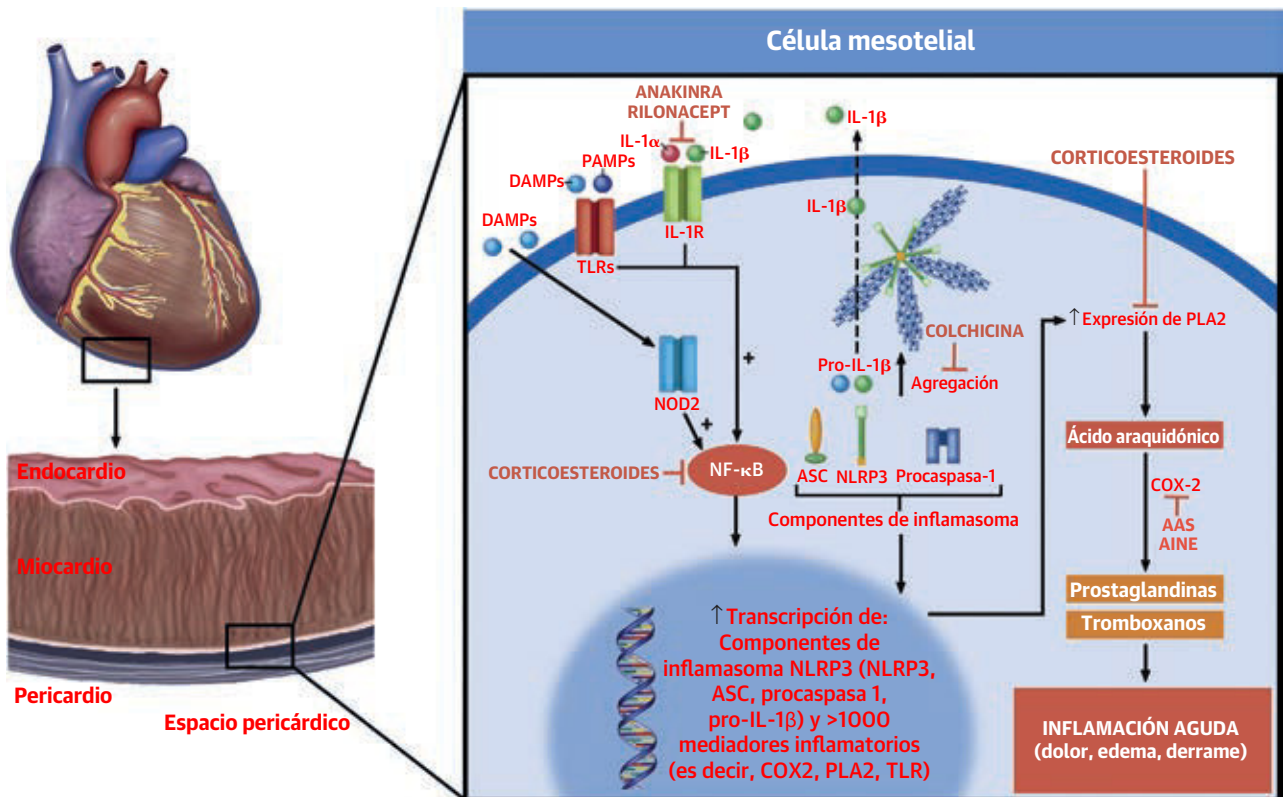
TRATAMIENTO. El tratamiento antiinflamatorio es la piedra angular en la pericarditis aguda (**Ilustración central**). En la **figura 3** describimos los algoritmos de tratamiento para la pericarditis aguda y recurrente, así como para sus complicaciones (es decir, taponamiento cardiaco y pericarditis constrictiva).

Fármacos antiinflamatorios no esteroideos. Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) se recomiendan en función de la experiencia clínica, aun cuando no hay ningún ensayo clínico aleatorizado que haya demostrado su eficacia en la pericarditis aguda.

Durante un episodio agudo, la dosis recomendada de ibuprofeno oral es de 600 a 800 mg cada 8 h. También puede utilizarse indometacina oral a una dosis de 50 mg cada 8 h (1,54). Puede usarse asimismo ketorolaco como alternativa en los pacientes que no pueden tomar medicación por vía oral o que presentan un dolor intenso; no obstante, su uso debe limitarse a un máximo de 5 días (43). Se prefiere el empleo de ácido acetilsalicílico en dosis de 750 a 1000 mg 3 veces al día en los pacientes que presentan una enfermedad coronaria concomitante (44). Se ha demostrado que los AINE aumentan el riesgo de úlceras gastrointestinales en 3,8 veces en comparación con los pacientes no tratados con AINE (45). Otras toxicidades son la hemorragia (46), la hipertensión arterial (47) y la insuficiencia renal (48).

Colchicina. La colchicina tiene un efecto antiinflamatorio conocido que bloquea la polimerización de la tubuli-

ILUSTRACIÓN CENTRAL Fisiopatología de la pericarditis aguda



Chiabrando, J.G. et al. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(1):76-92.

La lesión sufrida por el pericardio conduce a la liberación de DAMP y PAMP e induce la síntesis de NF- κ B, lo cual aumenta la transcripción de precursores de moléculas inflamatorias y citocinas asociadas (NLRP3, SCA, pro-caspasa-1) que son necesarias para la polimerización del inflammasoma NLRP3, lo cual conduce en última instancia a la liberación de IL-1 β y IL-18. El NF- κ B estimula la síntesis de la fosfolipasa-A2 que es necesaria para promover la vía del ácido araquidónico y la ulterior síntesis de prostaglandinas y tromboxanos. El receptor de IL-1 (IL-1R) desempeña un papel central ya que la IL-1 α actúa como una alarmina o DAMP al ser liberado durante la lesión tisular, y la IL-1 β es procesada y liberada por el inflammasoma, dando lugar a una amplificación del proceso. AAS = ácido acetilsalicílico; ASC = proteína de tipo *speck* asociada a la apoptosis que contiene un dominio de reclutamiento de caspasa carboxiterminal; DAMP = patrón molecular asociado al daño; IL = interleucina; IL-1R = receptor de interleucina-1; NF- κ B = factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de los linfocitos B activados; NLRP3 = NACHT, repetición rica en leucina y proteína 3 con contenido de dominio de pirina; NOD = dominio de oligomerización con unión a nucleótido; AINE = fármaco antiinflamatorio no esteroideo; PAMP = patrón molecular asociado al patógeno; PLA2 = fosfolipasa A2; TLR = receptor de tipo *toll*.

na, con el consiguiente deterioro del ensamblaje de microtúbulos, lo cual inhibe la formación del inflammasoma y la liberación de citocinas por parte de los leucocitos, en especial los granulocitos (49). Se recomienda una posología ajustada según el peso en los pacientes con pericarditis aguda, además del empleo de ácido acetilsalicílico u otro AINE (4). Aunque los AINE se retiran de forma gradual cuando se resuelve el dolor y se normaliza la PCR, puede considerarse la posible conveniencia de continuar con un uso más prolongado, con o sin reducción gradual y retirada de la colchicina, con objeto de prevenir la persistencia de los síntomas y la recidiva. Cuando se alcanza una resolución de los síntomas y una normalización de la PCR (<3,0 mg/l), puede reducirse gradualmente la dosis del fármaco en consecuencia con ello (50). El beneficio aportado por la colchicina está bien establecido tanto en

la pericarditis aguda como en la recurrente (tabla 3) (4,51-54). El ensayo COPE (*Colchicine for acute PERicarditis*), en el que se incluyó a pacientes con un primer episodio de pericarditis aguda, puso de manifiesto que la colchicina reducía significativamente la persistencia de los síntomas a las 72 horas así como la tasa de recidivas (51). Estos resultados se confirmaron en el ensayo ICAP (*Investigation on Colchicine for Acute Pericarditis*), en el que la colchicina redujo también de forma significativa la tasa de hospitalizaciones (4). No obstante, en un reciente ensayo de diseño abierto en pacientes con pericarditis aguda idiopática (no tratados anteriormente con corticosteroides), la colchicina no produjo una mejora respecto a lo observado con un tratamiento antiinflamatorio estándar (55). El estudio tuvo, pues, algunas limitaciones: la potencia estadística fue insuficiente para evaluar la

FIGURA 3 Tratamiento de la pericarditis aguda y recurrente y de sus complicaciones

	FÁRMACOS	DOSIS	DURACIÓN
Pericarditis aguda	Ácido acetilsalicílico	750-1.000 mg cada 8 h	1-2 semanas
	Ibuprofeno	600-800 mg cada 8 h	1-2 semanas
	Colchicina	0,5-1,2 mg en una dosis o dosis fraccionadas	3 meses
Pericarditis constrictiva	Ácido acetilsalicílico	750-1.000 mg cada 8 h	Semanas-meses
	Ibuprofeno	600-800 mg cada 8 h	Semanas-meses
	Indometacina	25-50 mg cada 8 h	Semanas-meses
	Colchicina	0,5-1,2 mg en una dosis o dosis fraccionadas	Como mínimo 6 meses
	Prednisona	0,2-0,5 mg/kg/día	Meses
	Anakinra	1-2 mg/kg/día hasta 100 mg/día	Meses
	Riloncept	320 mg una vez, seguido de 160 mg por semana	Meses
	Azatioprina	1 mg/kg/día hasta 2-3 mg/kg/día	Meses
	Metotrexato	10-15 mg por semana	Meses
	MMF	2.000 mg al día	Meses
	IVIG	400-500 mg/kg/día	5 días
Taponamiento	Pericardiocentesis		
	Ventana pericárdica		
Pericarditis recurrente	Inflamación activa	Sí	Tratamiento antiinflamatorio como primera línea, pericardiectomía para los casos resistentes al tratamiento
		No	Pericardiectomía

Se resumen los diferentes tratamientos, su posología y su duración en función de la forma de presentación clínica. IVIG = inmunoglobulinas intravenosas; MMF = micofenolato mofetilo.

eficacia de la colchicina; los criterios diagnósticos para la pericarditis no incluían los que son estándares (1); y el tratamiento con colchicina se inició de forma tardía.

La falta de evidencia clínica en pacientes con una miocarditis concomitante indica la necesidad de avanzar con cautela por lo que respecta al tratamiento. En estudios preclínicos se observó un aumento de la mortalidad tras la administración de una dosis única de colchicina (2 mg/kg) en el día 3 tras una infección vírica en un modelo de la miocarditis en el ratón (56). Sin embargo, la dosis de colchicina utilizada en ese estudio sería muy probablemente tóxica en el contexto clínico (rango terapéutico en el ser humano: 0,5 a 4,8 mg/día/60 kg) (57). Esto explicaría por qué los animales en estado más grave no toleraron una dosis única alta en comparación con los del grupo sin infección. Esta limitación se ve respaldada también por la evidencia que indica que la administración continua de colchicina en un modelo de pericarditis

en el ratón fue mortal cuando se utilizó la dosis diaria de 1 mg/kg (58).

El evento adverso más frecuente observado con la colchicina es la intolerancia digestiva que motivó un abandono del tratamiento en un 5% a 8% de los pacientes (51,53,54). La mielosupresión y la anemia aplásica son raras con el empleo de las dosis recomendadas (0,5 a 1,2 mg una vez al día). Se ha documentado también una toxicidad neuromuscular con un aumento del riesgo al utilizar fármacos que inhiben la glicoproteína P (59). En los pacientes de edad superior a los 70 años y en los que pesan menos de 70 kg debe individualizarse la dosis (50).

Corticosteroides. Los corticosteroides sistémicos (es decir, prednisona) se han utilizado principalmente como tratamientos de segunda o tercera línea. En estudios retrospectivos, su uso se ha asociado a un curso más prolongado de la enfermedad y un mayor riesgo de recidiva.

TABLA 3 Ensayos clínicos aleatorizados en la pericarditis idiopática aguda y recurrente con la adición de colchicina al ácido acetilsalicílico

Ensayo (año)	Indicación	Enmascaramiento (diseño ciego)	Pacientes	Duración del tratamiento	Variable de valoración principal	Resultados
Ensayo COPE (2005)	Pericarditis aguda	No	120 pacientes	3-4 semanas (A), 3 meses (A + C)	Recidiva	33,3% en A frente a 11,7% en A + C (p = 0,009)
Ensayo CORE (2005)	Pericarditis recurrente	No	84 pacientes	3-4 semanas (A), 6 meses (A + C)	Recidiva	50,6% en A frente a 24% en A + C (p = 0,02)
Ensayo CORP (2011)	Pericarditis recurrente	Sí	120 pacientes	A/lb: 3-4 semanas; Pl o C: 6 meses	Recidiva	55% en A frente a 24% en A + C (p < 0,001)
Ensayo ICAP (2013)	Pericarditis aguda	Sí	240 pacientes	A/lb: 3-4 semanas; Pl o C: 3 meses	Pericarditis incesante o recurrente	37,5% en A frente a 16,7% A + C (p < 0,001)
Ensayo CORP-2 (2014)	Pericarditis recurrente (2 o más eventos)	Sí	240 pacientes	A/lb/In: 3-4 semanas; Pl o C: 6 meses	Recidiva	42,5% en A frente a 21,6% en A + C (p = 0,0009)
Ensayo CAFE-AIP (2019)	Primer episodio de pericarditis aguda (no secundario a traumatismo cardiaco o enfermedad del tejido conjuntivo)	No	110 pacientes	Grupo 1: A/lb/In: 3-4 semanas; grupo 2: A/lb/In: 3-4 semanas + C: 3 meses	Recidiva	13,5% en A/lb/In frente a 7,8% en A/lb/In + C (p = 0,34)

A = ácido acetilsalicílico; C = colchicina; CAFE-AIP = Colchicine Administered in the First Episode of Acute Idiopathic Pericarditis; COPE = Colchicine for acute Pericarditis; CORE = Colchicine for REcurrent pericarditis; CORP = Colchicine for Recurrent Pericarditis; CORP-2 = Efficacy and Safety of Colchicine for Treatment of Multiple Recurrences of Pericarditis; lb = ibuprofeno; ICAP = Investigation on Colchicine for Acute Pericarditis; In = indometacina; Pl = placebo.

En el ensayo COPE (52), los antecedentes de uso de corticoesteroides fueron un factor de riesgo independiente para las recidivas con un aumento del riesgo de 4,3 veces. Un metanálisis confirmó la asociación del uso de corticoesteroides con el riesgo de recidivas y puso de manifiesto que los corticoesteroides en dosis bajas eran mejores que los corticoesteroides en dosis altas, lo cual sugería una posible relación de causa-efecto (60) probablemente a causa de un déficit en la eliminación de las partículas víricas en el interior del espacio pericárdico (61). De hecho, el empleo de un tratamiento con corticoesteroides en dosis ajustadas según el peso (es decir, prednisona en dosis de 0,2 a 0,5 mg/kg) se asoció a unas tasas de recidiva o fallo terapéutico, hospitalizaciones y eventos adversos inferiores a las observadas con los corticoesteroides en dosis altas (es decir, prednisona 1,0 mg/kg/día) (62). Otro elemento clave en las tasas de recidivas es la reducción gradual y retirada rápida del tratamiento con corticoesteroides. En nuestra experiencia, la reducción gradual y retirada deben hacerse de modo muy lento, y cada reducción de la dosis debe llevarse a cabo tan solo en pacientes asintomáticos con una concentración de PCR <3,0 mg/l (28). En caso de recidiva, debe hacerse todo lo posible para no aumentar la dosis o reinstaurar el tratamiento con corticoesteroides (1). Así pues, los corticoesteroides deben usarse en los casos de respuesta incompleta, fallo terapéutico con otros fármacos antiinflamatorios o para indicaciones específicas (por ejemplo, pericarditis asociada a un inhibidor del punto de comprobación inmunitario, pericarditis asociada a enfermedades autoinmunitarias) (1).

Antagonistas de receptores de la IL-1. Un antagonista de los receptores de IL-1 (es decir, anakinra [Kineret,

Sobi, Estocolmo, Suecia]) ha resultado beneficioso en la pericarditis recurrente en un ensayo clínico aleatorizado (63). Los datos relativos al bloqueo de la IL-1 en la pericarditis aguda no son tan robustos y se limitan a un único caso (64). Se está llevando a cabo un ensayo controlado y aleatorizado para determinar la eficacia del anakinra en la pericarditis aguda (NCT03224585). Una presentación de casos de 3 pacientes puso de manifiesto que un anticuerpo monoclonal plenamente humano que se unía selectivamente a la IL-1 β (canakinumab [Ilaris, Novartis, Basilea, Suiza]) resultó eficaz en pacientes con pericarditis debida a una enfermedad de Still de inicio en la edad adulta (65). Sin embargo, según lo descrito en una presentación de un caso de un paciente pediátrico con una pericarditis recurrente que requería corticoesteroides, el canakinumab se asoció a un fallo terapéutico, mientras que se observó una resolución de los síntomas al iniciar un tratamiento con anakinra, que bloquea la acción tanto de la IL-1 α como de la IL-1 β (66).

Tratamiento antimicrobiano. Está indicado un tratamiento antimicrobiano específico en función del agente etiológico causal en la pericarditis purulenta, una enfermedad muy poco frecuente pero que puede poner en peligro la vida del paciente (67). *Staphylococcus aureus* y diversos estreptococos son los patógenos causales más frecuentes (1). No obstante, pueden estar involucrados también los microorganismos de la flora cutánea normal, como *Propionibacterium acnes*, en especial cuando hay factores de riesgo como la inmunosupresión, traumatismos de la pared torácica o un consumo elevado de alcohol (68). Puede considerarse la posible conveniencia de utilizar un tratamiento fibrinolítico local como alternativa menos invasiva (69), y ello debe aplicarse en una fase tem-

prana de la enfermedad para prevenir la organización del derrame pericárdico y la aparición de una constricción.

El tratamiento de la pericarditis tuberculosa requiere una pauta con múltiples fármacos mantenida durante varios meses (70). Dadas las diferencias regionales existentes en la práctica clínica y en la resistencia de los gérmenes patógenos, es aconsejable que los cardiólogos trabajen en estrecha colaboración con los especialistas de enfermedades infecciosas y el departamento de salud local, si procede, para determinar cuál es la mejor pauta de tratamiento. Se recomienda un tratamiento con rifampicina, isoniazida, pirazinamida y etambutol durante ≤ 2 meses, seguido de isoniazida y rifampicina durante 4 meses. El objetivo del tratamiento prolongado es erradicar la micobacteria y prevenir la aparición de una pericarditis constrictiva (71). Debe contemplarse el posible uso de corticoesteroides y una pericardiectomía en pacientes adecuadamente seleccionados (72). Está indicado un tratamiento antivírico específico en caso de pericarditis asociada a una viremia documentada, en especial en los pacientes inmunodeprimidos.

Modificaciones del estilo de vida. Las guías actuales de Estados Unidos y Europa se centran principalmente en los deportistas y recomiendan que no vuelvan a iniciar la práctica de deportes de competición hasta después de que se hayan resuelto los síntomas y se hayan normalizado las pruebas diagnósticas (1,73). Se ha definido una restricción mínima de 3 meses (1). Se cree que los efectos nocivos de la taquicardia inducida por el ejercicio y la tensión de cizalladura sobre el pericardio agraven la inflamación, y que el aumento del flujo sanguíneo al pericardio que se asocia a la inflamación puede favorecer el estrés oxidativo (74). Las diferencias genéticas pueden explicar también el agravamiento de la inflamación con el ejercicio en los individuos predispuestos a ello (75). Las opiniones de expertos recomiendan que los pacientes con un RTG pericárdico y/o unos marcadores inflamatorios elevados no realicen un ejercicio intenso. Se recomienda también una frecuencia cardíaca durante el ejercicio inferior a 100 latidos/min (76).

Tratamiento de los pacientes con una afectación del miocardio. Se recomienda la hospitalización en los pacientes con una afectación del miocardio (1). En modelos animales de miocarditis, se observó que los AINE aumentaban la mortalidad (77,78). En consecuencia, en la guía de la Sociedad Europea de Cardiología se sugiere el empleo de una dosis de AINE inferior en estos casos (1), y recientemente se ha confirmado la seguridad de los AINE (79). Los pacientes deben evitar la actividad física durante un mínimo de 6 meses.

PRONÓSTICO. El pronóstico de la pericarditis viene dado fundamentalmente por su etiología. La pericarditis

idiopática y la vírica tienen un pronóstico en general favorable, pero también pueden asociarse a un riesgo significativo de recidivas (7). La pericarditis purulenta y la neoplásica presentan a menudo un curso clínico diferente y las tasas de mortalidad descritas son de entre un 20% y un 30% (67,80). La pericarditis con afectación del miocardio tiene un pronóstico general favorable, con una normalización de la función del VI en alrededor del 90% de los pacientes en un plazo de 12 meses, y sin que haya un aumento del riesgo de muerte (27). La pericarditis recurrente es la complicación más frecuente y problemática de la pericarditis aguda en la práctica clínica, junto con la pericarditis constrictiva y el taponamiento.

PERICARDITIS RECURRENTE

EPIDEMIOLOGÍA. Hasta un 30% de los pacientes con pericarditis aguda presentan una recidiva después de un periodo asintomático inicial de 4 a 6 semanas (4), en especial si no se les trata con colchicina (7).

ETIOLOGÍA. Se supone que la etiología de la pericarditis recurrente es un fenómeno de mecanismo inmunitario (10) relacionado con un tratamiento incompleto de la enfermedad y no con una recidiva de la infección vírica (81). Esto está respaldado por los datos de tiempo hasta el evento, la evidencia de una presencia de anticuerpos sin especificidad de órgano y la buena respuesta al tratamiento con corticoesteroides (82). Los factores que se asocian a un aumento del riesgo de recidivas son el sexo femenino, el uso previo de corticoesteroides y las recidivas previas frecuentes (8,51,52).

DIAGNÓSTICO. No hay diferencias claras entre la pericarditis aguda y la recurrente por lo que respecta a la forma de presentación clínica. Sin embargo, es necesario un intervalo de tiempo asintomático de entre 4 y 6 semanas y que haya signos de una nueva inflamación pericárdica para establecer el diagnóstico.

TRATAMIENTO. Colchicina. En un metanálisis de 5 ensayos clínicos controlados realizados en pacientes con pericarditis recurrente se observó una notable reducción de las recidivas con colchicina (51,83,84). En la **tabla 3** se muestran 3 estudios que respaldan la eficacia de la colchicina en las recidivas.

Corticoesteroides. Los corticoesteroides en dosis bajas (0,2 a 0,5 mg/kg) se emplean con frecuencia y su uso se asocia a una tasa elevada de éxitos del tratamiento, si bien hay un número significativo de pacientes que pasan a ser dependientes de los corticoesteroides (51,62,85).

Antagonistas de receptores de la IL-1. El bloqueo de la IL-1 con anakinra tiene un efecto beneficioso en el tratamiento de la pericarditis recurrente (63,86,87), como

han mostrado varias series de casos y el ensayo controlado y aleatorizado AIRTRIP (*Anakinra-Treatment of Recurrent Idiopathic Pericarditis*) (63,87). En el ensayo AIRTRIP se incluyó a pacientes con pericarditis recurrente resistente a la colchicina y que dependían de un tratamiento con corticoesteroides, a los que se administró anakinra durante 60 días seguido de una aleatorización al tratamiento con anakinra en dosis de 100 mg al día o con un placebo durante otros 6 meses. Se observó una diferencia estadísticamente significativa favorable al grupo de anakinra en comparación con el grupo de placebo, sin que hubiera aumento alguno del riesgo de infecciones graves (88). Las principales ventajas del fármaco son un inicio rápido del efecto y la posibilidad de retirar con rapidez los corticoesteroides. Los posibles inconvenientes son la duración prolongada del tratamiento y los costes superiores. En un estudio de fase 2 con un seguimiento de 24 semanas realizado con rilonacept, una proteína de fusión quimérica recombinante que actúa atrapando la IL-1 α y la IL-1 β , en 16 pacientes con pericarditis recurrente y un tratamiento médico completo se observó una disminución tanto del dolor torácico como de las concentraciones de PCR después de la primera inyección (89).

Otros fármacos inmunosupresores. Los fármacos inmunosupresores se han utilizado como fármacos que reducen la necesidad de corticoesteroides. La azatioprina ha resultado eficaz en el tratamiento a largo plazo que requiere dosis altas de corticoesteroides (90). El metotrexato y el micofenolato mofetilo son eficaces y bien tolerados en pacientes con pericarditis recurrente idiopática que no responden a los corticoesteroides, en los que tienen una dependencia de corticoesteroides y en los que presentan unos efectos secundarios inaceptables asociados a los corticoesteroides (91). La evidencia limitada existente sugiere la eficacia de las inmunoglobulinas intravenosas (92).

Pericardiectomía. La pericardiectomía debe contemplarse como última opción en los casos refractarios y tan solo debe practicarse en centros de nivel terciario y de alto volumen (93). La identificación de los mejores candidatos, el momento apropiado para realizar la intervención y las posibles complicaciones continúan representando un verdadero reto, y tan solo en los últimos años se han acumulado datos clínicos al respecto (94-96). Se recomienda realizar la pericardiectomía en los pacientes con una mala calidad de vida o un dolor torácico resistente al tratamiento a pesar de una duración óptima del mejor tratamiento médico disponible (97). Continúa habiendo una mortalidad operatoria no desdeñable, sobre todo en los pacientes de edad avanzada y en los que presentan insuficiencia cardiaca congestiva, diabetes, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, un deterioro

preoperatorio de función renal, antecedentes de radioterapia torácica o intervenciones de cirugía cardiaca previa (94-96). Por último, aunque el dolor suele mejorar de manera significativa, es posible que persista un dolor torácico residual después de la operación.

COMPLICACIONES DE LA PERICARDITIS AGUDA Y RECURRENTE

PERICARDITIS EXUDATIVA Y TAPONAMIENTO. Epidemiología. El derrame pericárdico está presente en un 50% a 65% de los pacientes (8) y puede conducir a un taponamiento cardiaco. La pericarditis aguda idiopática se asocia la mayor parte de las veces a un derrame mínimo o pequeño, en comparación con el mayor riesgo de taponamiento existente en la pericarditis, neoplásica, tuberculosa o asociada al hipotiroidismo (98,99).

Manifestaciones clínicas y exploraciones de diagnóstico por la imagen. La exploración física puede mostrar signos de deterioro hemodinámico a los que se denomina tríada de Beck: hipotensión, ingurgitación de venas yugulares y sonidos cardiacos apagados. La taquicardia es el signo más sensible, mientras que el más específico es el pulso paradójico. Generalmente no hay un roce pericárdico detectable debido a la presencia de una gran cantidad de líquido (100). Puede haber una disminución de la amplitud de los complejos QRS en el ECG. Asimismo, puede aparecer una alternancia eléctrica en los complejos QRS por la fluctuación del corazón dentro del derrame pericárdico.

La presencia de un espacio sin ecos entre el epicardio y las capas pericárdicas puede permitir una evaluación semicuantitativa de la gravedad del derrame (32). No obstante, hay algunas dificultades en la evaluación ecocardiográfica. Dado que la aorta descendente es extrapericárdica, la acumulación de líquido entre la aorta descendente y el corazón en el eje largo paraesternal establece que el líquido es pericárdico y no pleural (32). Otro problema es el de distinguir entre el derrame y la grasa epicárdica; esta última es más brillante que el miocardio y se desplaza de manera coherente con el corazón y distinta del movimiento del derrame pericárdico. Aunque la ecocardiografía permite estimar las características del líquido (presencia de coágulos, adherencias, fibrina, etcétera), la CRM y el TAC permiten realizar una mejor distinción.

El taponamiento cardiaco modifica notablemente la dinámica del llenado cardiaco. Los signos ecocardiográficos más importantes son la presencia de un derrame, la dilatación de la vena cava inferior y de las venas suprahepáticas, y un volumen telediastólico y telesistólico bajo del ventrículo izquierdo. Se observa un rebote inspiratorio bifásico del tabique interventricular. El colapso de las

cámaras derechas durante la diástole es un signo específico del taponamiento cardiaco. Una duración del colapso auricular derecho que sugiere un tercio de la sístole ventricular es un signo bastante sensible y muy específico de taponamiento cardiaco (32). No obstante, en el contexto de una elevación notable de la presión diastólica auricular y ventricular derechas, puede no darse el colapso diastólico de la aurícula y el ventrículo derechos. Los cambios en la velocidad del flujo de entrada mitral y tricuspídeo en el Doppler de onda pulsada se emplean para medir la dependencia interventricular, que es otro signo de taponamiento. Los cambios con la respiración que superan el 30% y el 40%, respectivamente, se consideran muy indicativos de taponamiento (101).

Pronóstico. El pronóstico varía mucho en función de la etiología y el grado de deterioro hemodinámico. Los derrames de causa bacteriana, tuberculosa, asociada al cáncer y asociada a enfermedades del tejido conjuntivo tienen un pronóstico peor que el de los derrames aparecidos como complicación de una pericarditis idiopática. El taponamiento cardiaco es un trastorno que pone en peligro la vida y requiere un tratamiento inmediato.

Tratamiento. El tratamiento del taponamiento cardiaco consiste en el drenaje del contenido del pericardio bajo guía de exploraciones de imagen (102). El drenaje quirúrgico es deseable en los pacientes con una hemorragia intrapericárdica y en los que presentan un hemopericardio coagulado o trastornos torácicos que hacen que el drenaje mediante punción sea difícil o ineficaz o en los casos en los que se prevé la recidiva de un derrame grande y taponamiento. En este caso, a menudo se utiliza una ventana pericárdica que crea una comunicación con el espacio pleural (103). Debe evitarse la ventilación mecánica con presión positiva de las vías aéreas en los pacientes con taponamiento (102).

PERICARDITIS CONSTRICTIVA. Epidemiología. La pericarditis constrictiva puede aparecer sin presencia de derrame o como consecuencia de la organización de un derrame previo. Los hombres tienen un riesgo de desarrollar una pericarditis constrictiva superior al de las mujeres (104). La tuberculosis es la principal causa de pericarditis constrictiva en los países en desarrollo, mientras que en el resto del mundo la pericarditis idiopática o vírica continúa siendo la etiología más frecuente, seguido del síndrome post-traumatismo cardiaco, el síndrome post-radioterapia, las enfermedades reumatológicas, el cáncer y los traumatismos (96,104-106). El riesgo de esta complicación es de un 20% a 30% tras una pericarditis tuberculosa (70) y se reduce cuando hay una coinfección por el virus de la inmunodeficiencia humana (107). El riesgo es inferior en el síndrome post-traumatismo cardiaco, en comparación con el que existe con la

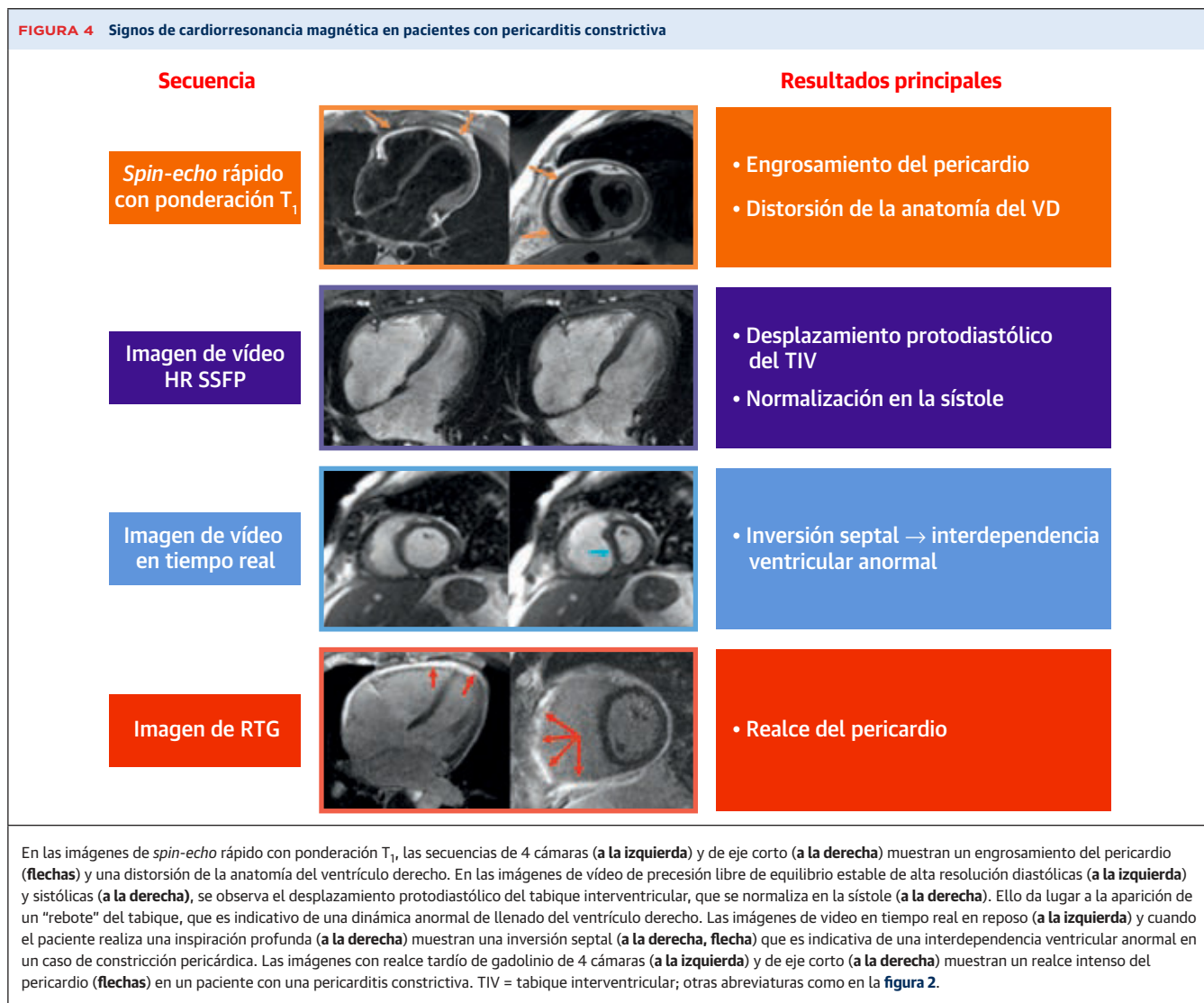
pericarditis bacteriana o tuberculosa (108). A pesar de que los signos son similares en las exploraciones de diagnóstico por la imagen, pueden observarse diferencias en el quirófano cuando se examina la anatomía macroscópica de la pericarditis constrictiva (109).

Diagnóstico. El diagnóstico suele establecerse mediante ecocardiografía Doppler en los pacientes en los que la historia clínica y la exploración física sugieren una sospecha clínica clara de pericarditis constrictiva. Los síntomas clínicos no son específicos y consisten en fatiga, intolerancia al ejercicio, disnea, anorexia y pérdida de peso. A la exploración física pueden observarse signos de insuficiencia cardíaca derecha. La presión venosa yugular está elevada, con ondas de descenso x e y rápidas, sin que se aprecie un descenso o incluso con un aumento durante la inspiración (signo de Kussmaul) (105,110). A la auscultación, se ha descrito la presencia de un golpe pericárdico en hasta un 47% de los pacientes (105). Se ha descrito también un pulso paradójico (105,111). No hay ningún patrón del ECG que sea patognomónico.

Biomarcadores y exploraciones de diagnóstico por la imagen. Los valores elevados de PCR y de VSG predicen una respuesta más favorable al tratamiento antiinflamatorio (112). Las concentraciones de péptido natriurético tipo B aminoterminal tienden a ser inferiores en comparación con las de los pacientes con otras causas de insuficiencia cardíaca. No es infrecuente la presencia de una asociación entre la pericarditis constrictiva y una miocardiopatía subyacente que se manifiesta por unas concentraciones elevadas de péptido natriurético tipo B (113).

La radiografía de tórax muestra una calcificación pericárdica en un 25% a 30% de los casos (114). La ecocardiografía puede mostrar un derrame concomitante en un 30% a 40% de los pacientes. Puede observarse, además, un rebote diastólico del tabique y un desplazamiento del tabique asociado a la fase de la respiración, a causa de la dependencia interventricular (115). La velocidad del flujo de entrada mitral muestra de forma característica un patrón de llenado pseudonormal o restrictivo ($E/A > 1$ y un tiempo de desaceleración < 150 ms). La variación respiratoria en las velocidades de llenado tiene los mismos umbrales que en el taponamiento cardiaco. Como consecuencia de la tensión tisular, la velocidad e' lateral mitral podría ser inferior a la velocidad e' medial, a lo que se denomina signo de anillo inverso. Las velocidades e' anulares mitrales más altas en los pacientes con signos y síntomas de insuficiencia cardíaca sugieren una pericarditis constrictiva (es decir, > 8 cm/s). La congestión de la vena cava inferior y una velocidad de propagación normal o aumentada del flujo transmitral protodiastólico en la exploración en modo M a color son signos frecuentes (116), mientras que la onda inversa diastólica espiratoria en la vena hepática es el signo ecocardiográfico más

FIGURA 4 Signos de cardiorensonancia magnética en pacientes con pericarditis constrictiva



específico (116). El *strain* (deformación) longitudinal global y las velocidades tisulares protodiastólicas suelen estar preservados, mientras que el *strain* (deformación) longitudinal global circular, la torsión y el enderezamiento del giro se reducen (117). Se han realizado algunos estudios destinados a esclarecer cuáles son los elementos claves para diferenciar la constricción de la restricción (118). En ellos se ha observado una reducción regional de los *strains* longitudinales en la pared libre de ambos ventrículos, en especial en las direcciones circulares en la constricción (32,119). Se ha presentado un examen más profundo de los mecanismos fisiopatológicos relativos al análisis del *strain* en otras publicaciones (120,121).

La CRM desempeña un papel en la evaluación de los pacientes en los que se sospecha una constricción cuando

la ecocardiografía no es concluyente (35), como ocurre en los pacientes con antecedentes de radioterapia previa (42). Los signos de pericarditis constrictiva en la CRM se describen en la figura 4. La presencia de una inflamación pericárdica activa es el mejor predictor de la reversibilidad de la constricción con tratamiento antiinflamatorio. La evaluación del RTG puede ser, pues, de gran utilidad para la identificación de los pacientes que pueden responder mejor al tratamiento (122).

El TAC tiene mayor sensibilidad que la radiografía de tórax para detectar las calcificaciones pericárdicas y el derrame pericárdico. Además, permite detectar otras afectaciones estructurales en las enfermedades sistémicas y es de gran utilidad en la planificación preoperatoria de la pericardiectomía, así como para evaluar el pericardio restante cuando se practica una resección in-

completa. Otros signos son el aumento del grosor y la calcificación del pericardio. La falta de visualización de la pared posterolateral del VI en el TAC dinámico puede indicar una fibrosis o una atrofia del miocardio, que se asocia a un mal resultado del tratamiento quirúrgico (123). Tiene interés señalar que la tomografía de emisión de positrones/TAC con el empleo de ^{18}F -fluorodesoxiglucosa permite identificar la inflamación pericárdica, lo cual facilita la identificación de los pacientes con inflamación activa en los que puede aportar un beneficio el tratamiento antiinflamatorio (124).

El cateterismo cardiaco se reserva en la actualidad para los pacientes en los que los métodos diagnósticos no invasivos no son concluyentes y continúa habiendo un grado de sospecha clínica elevado (125). Los elementos clave para el diagnóstico de la pericarditis constrictiva en las exploraciones hemodinámicas invasivas son los siguientes: 1) elevación e igualación de las presiones diastólicas cardíacas de los 2 ventrículos (diferencia <5 mm Hg); 2) ondas de llenado diastólico rápidas y prominentes en ambos ventrículos (≥ 5 mm Hg, a lo que se denomina signo de la raíz cuadrada); 3) reducción del gasto cardiaco; y 4) un descenso inspiratorio exagerado de la presión arterial sistólica (>10 mm Hg) (126). Estos elementos pueden quedar ocultos en la evaluación realizada en reposo o como consecuencia del tratamiento con diuréticos; por consiguiente, es razonable aplicar una prueba de provocación con expansión de volumen intravenosa en los pacientes en los que la probabilidad pretest es alta y las pruebas hemodinámicas invasivas no son diagnósticas.

Tratamiento. Cuando hay datos de analítica o signos en las exploraciones de diagnóstico por la imagen que indican una inflamación activa, está indicado el empleo de una tanda de tratamiento antiinflamatorio (112). Está indicada una diuresis cautelosa en los pacientes con signos de sobrecarga de volumen y síntomas de insuficiencia cardíaca derecha (127). La reducción de la frecuencia cardíaca con bloqueantes betaadrenérgicos, o posiblemente con ivabradina, puede aliviar los síntomas en los pacientes que presentan taquicardia en reposo (128).

En los casos crónicos con síntomas funcionales de clase III o IV de la *New York Heart Association* resistentes al tratamiento, puede estar indicada una pericardiectomía radical, aunque esta intervención comporta una mortalidad operatoria importante (129). Es de destacar que los pacientes con síntomas leves obtienen poco o ningún beneficio con la pericardiectomía. De igual modo, la pericarditis constrictiva de larga evolución en pacientes con una fracción de eyección baja e insuficiencia cardíaca puede producir unos resultados quirúrgicos inaceptables, y en estos casos debe recomendarse un tratamiento sintomático (1).

El derrame pericárdico con o sin constricción es el tipo de enfermedad pericárdica observado con más frecuencia en los pacientes que han sido tratados anteriormente con radioterapia (130,131). Presentan una miocardiopatía simultánea con síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva incontrolables (132). Por consiguiente, suele recomendarse el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, mientras que no se recomienda la pericardiectomía ya que es posible que no elimine los síntomas y su pronóstico global es desfavorable (105).

Pronóstico. Los factores predictivos de una mala supervivencia global son la radioterapia torácica previa, la disfunción renal crónica, la presión arterial pulmonar sistólica más alta, la función sistólica ventricular izquierda anormal, la concentración de sodio más baja y la edad más avanzada. Si no se trata, el pronóstico de la pericarditis constrictiva sintomática es malo.

PERICARDITIS EXUDATIVA-CONSTRICTIVA. La pericarditis exudativa-constrictiva (PEC) es un síndrome clínico en el que coexisten una pericarditis visceral constrictiva y un derrame pericárdico. En algunos pacientes con un pericardio visceral y parietal rígido y cicatrizado, puede producirse un taponamiento con una acumulación de líquido relativamente pequeña. Se pone de manifiesto la presencia de una PEC en los pacientes en los que el drenaje del líquido pericárdico no restablece unas presiones intracardiacas normales. Esta forma de presentación parece ser más frecuente tras una pericarditis tuberculosa o un hemopericardio, y está justificado un ulterior tratamiento tras la extracción del líquido (133). Además, una pericarditis purulenta puede causar también una PEC (7), que con frecuencia es provocada por la infección por *Propionibacterium acnes*, estafilococos o estreptococos (68,134).

El diagnóstico se confirma mediante ecocardiografía (135), ya que la extracción del líquido del derrame pericárdico no proporciona una mejora de la disfunción diastólica. Puede ser necesaria una pericardiectomía visceral, aunque la cirugía curativa eleva la morbilidad y la mortalidad y debe reservarse para los pacientes que no responden a los fármacos antiinflamatorios.

CUESTIONES NO RESUELTAS Y PERSPECTIVAS FUTURAS

La pericarditis aguda y recurrente continúan siendo enfermedades que plantean un verdadero reto, puesto que los pacientes presentan generalmente múltiples brotes y pueden pasar a depender de los corticoesteroides y sufrir eventos adversos sistémicos. Aunque se han realizado muchos ensayos clínicos en los que se han abordado la mayor parte de las cuestiones relativas al diagnóstico, continúan existiendo algunas incertidumbres. La forma

de presentación subaguda constituye un evento frecuente en los pacientes con pericarditis, y tiene unas características clínicas peores que las de los pacientes con síntomas agudos (136). En estas circunstancias, tiene interés el estudio de estos pacientes para ampliar las variantes fisiopatológicas en las que el curso puede no ser benigno.

Por lo que respecta a la etiología, se cree que la causa vírica explica tan solo una minoría de los casos. Sin embargo, las recidivas pericárdicas vienen dadas a menudo por una reducción y retirada excesivamente rápidas de las medicaciones antiinflamatorias, en ausencia de una reinfección vírica demostrada. Por último, los avances actuales en la fisiopatología de esta enfermedad podrían sugerir un papel de las causas autoinflamatorias como consecuencia de virus cardiotrópicos o agentes inespecíficos en individuos con una predisposición genética que presentan una respuesta de inmunidad innata anormal (137). A pesar de estas hipótesis, todavía no disponemos de una demostración de que se trata de una enfermedad inducida por un virus y del papel central del NACHT, la repetición rica en leucina y la proteína 3 con contenido de dominio de pirina del inflammasoma en la fisiopatología, debido principalmente a que tan solo recientemente se ha presentado un modelo animal de la pericarditis aguda (58,138).

CONCLUSIONES

La pericarditis aguda continúa siendo la forma de presentación más frecuente de las enfermedades pericárdicas. Aunque generalmente es benigna, la pericarditis puede comportar un número considerable de complicaciones y recidivas. La etiología difiere en función de diferencias geográficas, al igual que ocurre con el pronóstico y los tratamientos. Tener presentes las características diagnósticas y etiológicas de la pericarditis es un elemento clave para aplicar un tratamiento apropiado y para la prevención de las complicaciones. Las exploraciones de diagnóstico por la imagen son esenciales para el diagnóstico y para orientar un tratamiento individualizado. En los pacientes con una pericarditis recurrente o constrictiva y en los que tienen una dependencia de corticosteroides, los tratamientos dirigidos con antagonistas de la IL-1 u otros fármacos inmunomoduladores constituyen opciones terapéuticas prometedoras.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Dr. Antonio Abbate, VCU Pauley Heart Center, Department of Internal Medicine, Division of Cardiology, 1200 East Broad Street, West Hospital, West wing 5-020, P.O. Box 980204, Richmond, Virginia 23298. Correo electrónico: antonio.abbate@vcuhealth.org. Twitter: @VCUHealth, @AbbateAntonio.

BIBLIOGRAFÍA

- Adler Y, Charron P, Imazio M, et al. 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). *Eur Heart J* 2015;36:2921-64.
- Chang SA. Tuberculous and infectious pericarditis. *Cardiol Clin* 2017;35:615-22.
- Brucato A, Imazio M, Cremer PC, et al. Recurrent pericarditis: still idiopathic? The pros and cons of a well-honoured term. *Intern Emerg Med* 2018;13:839-44.
- Imazio M, Brucato A, Cemin R, et al. A randomized trial of colchicine for acute pericarditis. *N Engl J Med* 2013;369:1522-8.
- Imazio M, Gaita F. Acute and recurrent pericarditis. *Cardiol Clin* 2017;35:505-13.
- Spodick DH. Acute cardiac tamponade. *N Engl J Med* 2003;349:684-90.
- Imazio M, Spodick DH, Brucato A, Trincherio R, Adler Y. Controversial issues in the management of pericardial diseases. *Circulation* 2010;121:916-28.
- Imazio M, Demichelis B, Parrini I, et al. Day-hospital treatment of acute pericarditis: a management program for outpatient therapy. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1042-6.
- Kyto V, Sipilä J, Rautava P. Clinical profile and influences on outcomes in patients hospitalized for acute pericarditis. *Circulation* 2014;130:1601-6.
- Imazio M, Brucato A, Derosa FG, et al. Aetiological diagnosis in acute and recurrent pericarditis: when and how. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2009;10:217-30.
- Mager A, Berger D, Ofek H, Hammer Y, Iakobishvili Z, Kornowski R. Prodromal symptoms predict myocardial involvement in patients with acute idiopathic pericarditis. *Int J Cardiol* 2018;270:197-9.
- Hammer Y, Bishara J, Eisen A, Iakobishvili Z, Kornowski R, Mager A. Seasonal patterns of acute and recurrent idiopathic pericarditis. *Clin Cardiol* 2017;40:1152-5.
- Maisch B, Rupp H, Ristic A, Pankuweit S. Pericardioscopy and epi- and pericardial biopsy - a new window to the heart improving etiological diagnoses and permitting targeted intrapericardial therapy. *Heart Fail Rev* 2013;18:317-28.
- Gouriet F, Levy PY, Casalta JP, et al. Etiology of pericarditis in a prospective cohort of 1162 cases. *Am J Med* 2015;128:784 e1-8.
- Imazio M, Hoit BD. Post-cardiac injury syndromes. An emerging cause of pericardial diseases. *Int J Cardiol* 2013;168:648-52.
- Llubani R, Bohm M, Imazio M, Fries P, Khreish F, Kindermann I. The first post-cardiac injury syndrome reported following transcatheter aortic valve implantation: a case report. *Eur Heart J Case Rep* 2018;2:yyt107.
- Imazio M, Brucato A, Rovere ME, et al. Contemporary features, risk factors, and prognosis of the post-pericardiotomy syndrome. *Am J Cardiol* 2011;108:1183-7.
- Imazio M, Cecchi E, Demichelis B, et al. Indicators of poor prognosis of acute pericarditis. *Circulation* 2007;115:2739-44.
- Chahine J, Ala CK, Gentry JL, Pantalone KM, Klein AL. Pericardial diseases in patients with hypothyroidism. *Heart* 2019;105:1027-33.
- Ghosh AK, Crake T, Manisty C, Westwood M. Pericardial disease in cancer patients. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2018;20:60.
- Altan M, Toki MI, Gettinger SN, et al. Immune checkpoint inhibitor-associated pericarditis. *J Thorac Oncol* 2019;14:1102-8.
- Mayosi BM. Contemporary trends in the epidemiology and management of cardiomyopathy and pericarditis in sub-Saharan Africa. *Heart* 2007;93:1176-83.
- Noubiap JJ, Agbor VN, Ndoadougue AL, et al. Epidemiology of pericardial diseases in Africa: a systematic scoping review. *Heart* 2019;105:180-8.
- Lange RA, Hillis LD. Clinical practice. Acute pericarditis. *N Engl J Med* 2004;351:2195-202.
- Spodick DH. Electrocardiogram in acute pericarditis. Distributions of morphologic and axial changes by stages. *Am J Cardiol* 1974;33:470-4.

26. Bonnefoy E, Godon P, Kirkorian G, Fatemi M, Chevalier P, Touboul P. Serum cardiac troponin I and ST-segment elevation in patients with acute pericarditis. *Eur Heart J* 2000;21:832-6.
27. Imazio M, Brucato A, Barbieri A, et al. Good prognosis for pericarditis with and without myocardial involvement: results from a multicenter, prospective cohort study. *Circulation* 2013;128:42-9.
28. Imazio M, Brucato A, Maestroni S, 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;123:1092-7.
29. Chetrit M, Xu B, Verma BR, Klein AL. Multimodality Imaging for the Assessment of Pericardial Diseases. *Curr Cardiol Rep* 2019;21:41.
30. Chetrit M, Xu B, Kwon DH, et al. Imaging-guided therapies for pericardial diseases. *J Am Coll Cardiol Img* 2019 Nov 9 [E-pub ahead of print].
31. Cosyns B, Plein S, Nihoyanopoulos P, et al. European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) position paper: Multimodality imaging in pericardial disease. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16:12-31.
32. Klein AL, Abbara S, Agler DA, et al. American Society of Echocardiography clinical recommendations for multimodality cardiovascular imaging of patients with pericardial disease: endorsed by the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance and Society of Cardiovascular Computed Tomography. *J Am Soc Echocardiogr* 2013;26:965-1012.e15.
33. Cheitlin MD, Armstrong WF, Aurigemma GP, et al. ACC/AHA/ASE 2003 guideline update for the clinical application of echocardiography: summary article. A report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography). *J Am Coll Cardiol* 2003;42:954-70.
34. Leitman M, Bachner-Hinenzon N, Adam D, et al. Speckle tracking imaging in acute inflammatory pericardial diseases. *Echocardiography* 2011;28:548-55.
35. Cremer PC, Kumar A, Kontzias A, et al. Complicated pericarditis: understanding risk factors and pathophysiology to inform imaging and treatment. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:2311-28.
36. Young PM, Glockner JF, Williamson EE, et al. MR imaging findings in 76 consecutive surgically proven cases of pericardial disease with CT and pathologic correlation. *Int J Cardiovasc Imaging* 2012;28:1099-109.
37. Zurick AO, Bolen MA, Kwon DH, et al. Pericardial delayed hyperenhancement with CMR imaging in patients with constrictive pericarditis undergoing surgical pericardiectomy: a case series with histopathological correlation. *J Am Coll Cardiol Img* 2011;4:1180-91.
38. Kumar A, Sato K, Yzeiraj E, et al. Quantitative Pericardial Delayed Hyperenhancement Informs Clinical Course in Recurrent Pericarditis. *J Am Coll Cardiol Img* 2017;10:1337-46.
39. Alraies MC, AlJaroudi W, Yarmohammadi H, et al. Usefulness of cardiac magnetic resonance-guided management in patients with recurrent pericarditis. *Am J Cardiol* 2015;115:542-7.
40. Imazio M, Pivetta E, Restrepo SP, et al. Usefulness of cardiac magnetic resonance for recurrent pericarditis. *Am J Cardiol* 2019 Oct 11 [E-pub ahead of print].
41. Al-Mallah MH, Almasoudi F, Ebid M, Ahmed AM, Jamel A. Multimodality imaging of pericardial diseases. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2017;19:89.
42. Verhaert D, Gabriel RS, Johnston D, Lytle BW, Desai MY, Klein AL. The role of multimodality imaging in the management of pericardial disease. *Circ Cardiovasc Imaging* 2010;3:333-43.
43. Arunasalam S, Siegel RJ. Rapid resolution of symptomatic acute pericarditis with ketorolac tromethamine: a parenteral nonsteroidal antiinflammatory agent. *Am Heart J* 1993;125: 1455-8.
44. Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. 2015 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016;37:267-315.
45. Hernandez-Diaz S, Rodriguez LA. Association between nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper gastrointestinal tract bleeding/perforation: an overview of epidemiologic studies published in the 1990s. *Arch Intern Med* 2000; 160:2093-9.
46. Lamberts M, Lip GY, Hansen ML, et al. Relation of nonsteroidal anti-inflammatory drugs to serious bleeding and thromboembolism risk in patients with atrial fibrillation receiving antithrombotic therapy: a nationwide cohort study. *Ann Intern Med* 2014;161:690-8.
47. Pope JE, Anderson JJ, Felson DT. A metaanalysis of the effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on blood pressure. *Arch Intern Med* 1993;153:477-84.
48. Whelton A. Nephrotoxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: physiologic foundations and clinical implications. *Am J Med* 1999;106: 135-245.
49. Leung YY, Yao Hui LL, Kraus VB. Colchicine—update on mechanisms of action and therapeutic uses. *Semin Arthritis Rheum* 2015;45:341-50.
50. Schwier NC, Coons JC, Rao SK. Pharmacotherapy update of acute idiopathic pericarditis. *Pharmacotherapy* 2015;35:99-111.
51. Imazio M, Bobbio M, Cecchi E, et al. Colchicine in addition to conventional therapy for acute pericarditis: results of the COLchicine for acute PEricarditis (COPE) trial. *Circulation* 2005;112: 2012-6.
52. Imazio M, Bobbio M, Cecchi E, et al. Colchicine as first-choice therapy for recurrent pericarditis: results of the CORE (Colchicine for REcurrent pericarditis) trial. *Arch Intern Med* 2005;165: 1987-91.
53. Imazio M, Brucato A, Cemin R, et al. Colchicine for recurrent pericarditis (CORP): a randomized trial. *Ann Intern Med* 2011;155:409-14.
54. Imazio M, Belli R, Brucato A, et al. Efficacy and safety of colchicine for treatment of multiple recurrences of pericarditis (CORP-2): a multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet* 2014;383:2232-7.
55. Sambola A, Roca Luque I, Merce J, et al. Colchicine administered in the first episode of acute idiopathic pericarditis: a randomized multicenter open-label study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2019;72:709-16.
56. Smilde BJ, Woudstra L, Fong Hing G, et al. Colchicine aggravates coxsackievirus B3 infection in mice. *Int J Cardiol* 2016;216:58-65.
57. Maestroni S, Imazio M, Valenti A, Assolari A, Brucato A. Is colchicine really harmful in viral myocarditis? *Int J Cardiol* 2017;229:42.
58. Mauro A, Mezzaroma E, Torrado J, Carbone S, Van Tassel B, Abbate A, Toldo S. A novel Nlrp3 inflammasome inhibitor prevents acute pericarditis in an experimental mouse model. *Circulation* 2016;134 Suppl 1:A15152.
59. Choi DH, Choi JS, Li C, Choi JS. Effects of simvastatin on the pharmacokinetics of diltiazem and its main metabolite, desacetyldiltiazem, after oral and intravenous administration in rats: possible role of P-glycoprotein and CYP3A4 inhibition by simvastatin. *Pharmacol Rep* 2011;63: 1574-82.
60. Lotrionte M, Biondi-Zoccai G, Imazio M, et al. International collaborative systematic review of controlled clinical trials on pharmacologic treatments for acute pericarditis and its recurrences. *Am Heart J* 2010;160:662-70.
61. Kilbourne ED, Wilson CB, Perrier D. The induction of gross myocardial lesions by a Coxsackie (pleurodynia) virus and cortisone. *J Clin Invest* 1956;35:362-70.
62. Imazio M, Brucato A, Cumetti D, et al. Corticosteroids for recurrent pericarditis: high versus low doses: a nonrandomized observation. *Circulation* 2008;118:667-71.
63. Brucato A, Imazio M, Gattorno M, et al. Effect of anakinra on recurrent pericarditis among patients with colchicine resistance and corticosteroid dependence: the AIRTRIP randomized clinical trial. *JAMA* 2016;316:1906-12.
64. Roque Rojas F, Mellor Pita S, Tutor de Ureta P. Idiopathic relapsing acute pericarditis: Report of one case with favorable response to anakinra. *Med Clin (Barc)* 2018;150:160.
65. Kougkas N, Fanouriakis A, Papalopoulos I, et al. Canakinumab for recurrent rheumatic disease associated-pericarditis: a case series with long-term follow-up. *Rheumatology (Oxford)* 2018;57: 1494-5.
66. Theodoropoulou K, vS-G A, Bressieux- Degueudre S, Prsa M, Angelini F, Boulos T, Hofer M. A case of corticosteroid-dependent recurrent pericarditis with different response to two IL-1 blocking agents. *Pediatr Rheumatol Online J* 2015;13 Suppl 1:P155.
67. Rubin RH, Moellering RC Jr. Clinical, microbiologic and therapeutic aspects of purulent pericarditis. *Am J Med* 1975;59:68-78.
68. Cruz D, Ahmed H, Gandapur Y, Abraham MR. Propionibacterium acnes: a treatable cause of constrictive pericarditis. *Case Rep Med* 2015;2015: 193272.
69. Garin A, Bavoze F. Metropolitan W135 meningococcal compressive pericarditis treated with intrapericardial fibrinolysis. *BMJ Case Rep* 2018;2018. bcr-2018-225080.
70. Mayosi BM, Burgess LJ, Doubell AF. Tuberculous pericarditis. *Circulation* 2005;112:3608-16.

71. Strang JI, Nunn AJ, Johnson DA, Casbard A, Gibson DG, Girling DJ. Management of tuberculous constrictive pericarditis and tuberculous pericardial effusion in Transkei: results at 10 years follow-up. *QJM* 2004;97:525-35.
72. Wiysonge CS, Ntsekhe M, Thabane L, et al. Interventions for treating tuberculous pericarditis. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;9:CD000526.
73. Maron BJ, Udelson JE, Bonow RO, et al. Eligibility and disqualification recommendations for competitive athletes with cardiovascular abnormalities: task force 3: hypertrophic cardiomyopathy, arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and other cardiomyopathies, and myocarditis: a scientific statement from the American Heart Association and American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:2362-71.
74. Nieman DC, Pedersen BK. Exercise and immune function. Recent developments. *Sports Med* 1999;27:73-80.
75. Lachmann HJ, Papa R, Gerhold K, et al. The phenotype of TNF receptor-associated autoinflammatory syndrome (TRAPS) at presentation: a series of 158 cases from the Eurofever/EURO-TRAPS international registry. *Ann Rheum Dis* 2014;73:2160-7.
76. Shah NP, Verma BR, Ala CK, et al. Exercise is good for the heart but not for the inflamed pericardium? *J Am Coll Cardiol* 2019;12:1880-1.
77. Khatib R, Reyes MP, Smith F, Khatib G, Rezkalla S. Enhancement of coxsackievirus B4 virulence by indomethacin. *J Lab Clin Med* 1990; 116:116-20.
78. Costanzo-Nordin MR, Reap EA, O'Connell JB, Robinson JA, Scanlon PJ. A nonsteroid antiinflammatory drug exacerbates Coxsackie B3 murine myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1985;6: 1078-82.
79. Berg J, Lovrinovic M, Baltensperger N, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drug use in acute myopericarditis: 12-month clinical follow-up. *Open Heart* 2019;6:e000990.
80. Sagrista-Sauleda J, Barrabes JA, Permanyer-Miralda G, Soler-Soler J. Purulent pericarditis: review of a 20-year experience in a general hospital. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:1661-5.
81. Brucato A, Valenti A, Maisch B. Acute and recurrent pericarditis: still idiopathic? *J Am Coll Cardiol* 2017;69:2775.
82. Imazio M, Trincherio R, Shabetai R. Pathogenesis, management, and prevention of recurrent pericarditis. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2007; 8:404-10.
83. Chhabra L, Spodick DH. Colchicine for pericarditis. *Am J Health Syst Pharm* 2014;71:2012-3.
84. Imazio M, Brucato A, Forno D, et al. Efficacy and safety of colchicine for pericarditis prevention. Systematic review and meta-analysis. *Heart* 2012; 98:1078-82.
85. Farand P, Bonenfant F, Belley-Cote EP, Tzouannis N. Acute and recurring pericarditis: More colchicine, less corticosteroids. *World J Cardiol* 2010;2:403-7.
86. Buckley LF, Viscusi MM, Van Tassel BW, Abbate A. Interleukin-1 blockade for the treatment of pericarditis. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2018;4:46-53.
87. Dagan A, Langevitz P, Shoenfeld Y, Shovman O. Anakinra in idiopathic recurrent pericarditis refractory to immunosuppressive therapy; a preliminary experience in seven patients. *Autoimmun Rev* 2019;18:627-31.
88. Van Tassel BW, Toldo S, Mezzaroma E, Abbate A. Targeting interleukin-1 in heart disease. *Circulation* 2013;128:1910-23.
89. Klein A, Lin D, Cremer P, et al. Riloncept in recurrent pericarditis: first efficacy and safety data from an ongoing phase 2 pilot clinical trial. *J Am Coll Cardiol* 2019;73 Suppl 1:1261.
90. Vianello F, Cinetto F, Cavarro M, et al. Azathioprine in isolated recurrent pericarditis: a single centre experience. *Int J Cardiol* 2011;147: 477-8.
91. Peiffer-Smadja N, Domont F, Saadoun D, Cacoub P. Corticosteroids and immunosuppressive agents for idiopathic recurrent pericarditis. *Autoimmun Rev* 2019;18:621-6.
92. Moretti M, Buiatti A, Merlo M, et al. Usefulness of high-dose intravenous human immunoglobulins treatment for refractory recurrent pericarditis. *Am J Cardiol* 2013;112:1493-8.
93. Khandaker MH, Schaff HV, Greason KL, et al. Pericardiectomy vs medical management in patients with relapsing pericarditis. *Mayo Clin Proc* 2012;87:1062-70.
94. Gillaspie EA, Stulak JM, Daly RC, et al. A 20-year experience with isolated pericardiectomy: Analysis of indications and outcomes. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2016;152:448-58.
95. Gatti G, Fiore A, Ternacle J, et al. Pericardiectomy for constrictive pericarditis: a risk factor analysis for early and late failure. *Heart Vessels* 2019 Jun 24 [E-pub ahead of print].
96. Vistarini N, Chen C, Mazina A, et al. Pericardiectomy for constrictive pericarditis: 20 years of experience at the Montreal Heart Institute. *Ann Thorac Surg* 2015;100:107-13.
97. Imazio M, Gaita F, LeWinter M. Evaluation and treatment of pericarditis: a systematic review. *JAMA* 2015;314:1498-506.
98. Permanyer-Miralda G. Acute pericardial disease: approach to the aetiological diagnosis. *Heart* 2004;90:252-4.
99. Sagrista-Sauleda J, Merce J, Permanyer-Miralda G, Soler-Soler J. Clinical clues to the causes of large pericardial effusions. *Am J Med* 2000;109:95-101.
100. Imazio M, Mayosi BM, Brucato A, et al. Triaging and management of pericardial effusion. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2010;11:928-35.
101. Merce J, Sagrista-Sauleda J, Permanyer-Miralda G, Evangelista A, Soler-Soler J. Correlation between clinical and Doppler echocardiographic findings in patients with moderate and large pericardial effusion: implications for the diagnosis of cardiac tamponade. *Am Heart J* 1999;138:759-64.
102. Cooper JP, Oliver RM, Currie P, Walker JM, Swanton RH. How do the clinical findings in patients with pericardial effusions influence the success of aspiration? *Br Heart J* 1995;73:351-4.
103. Merce J, Sagrista-Sauleda J, Permanyer-Miralda G, Soler-Soler J. Should pericardial drainage be performed routinely in patients who have a large pericardial effusion without tamponade? *Am J Med* 1998;105:106-9.
104. Bertog SC, Thambidorai SK, Parakh K, et al. Constrictive pericarditis: etiology and cause-specific survival after pericardiectomy. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1445-52.
105. Ling LH, Oh JK, Schaff HV, et al. Constrictive pericarditis in the modern era: evolving clinical spectrum and impact on outcome after pericardiectomy. *Circulation* 1999;100:1380-6.
106. Szabo G, Schmack B, Bulut C, et al. Constrictive pericarditis: risks, aetiologies and outcomes after total pericardiectomy: 24 years of experience. *Eur J Cardiothorac Surg* 2013;44: 1023-8; discussion 1028.
107. Thienemann F, Sliwa K, Rockstroh JK. HIV and the heart: the impact of antiretroviral therapy: a global perspective. *Eur Heart J* 2013;34:3538-46.
108. Im E, Shim CY, Hong GR, et al. The incidence and clinical outcome of constrictive physiology after coronary artery bypass graft surgery. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:2110-2.
109. D'Elia E, Ferrazzi P, Imazio M, et al. Constrictive pericarditis: a common physiopathology for different macroscopic anatomies. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2019 Jul 24 [E-pub ahead of print].
110. Cameron J, Oesterle SN, Baldwin JC, Hancock EW. The etiologic spectrum of constrictive pericarditis. *Am Heart J* 1987;113:354-60.
111. Spodick DH. The normal and diseased pericardium: current concepts of pericardial physiology, diagnosis and treatment. *J Am Coll Cardiol* 1983;1:240-51.
112. Feng D, Glockner J, Kim K, et al. Cardiac magnetic resonance imaging pericardial late gadolinium enhancement and elevated inflammatory markers can predict the reversibility of constrictive pericarditis after antiinflammatory medical therapy: a pilot study. *Circulation* 2011;124:1830-7.
113. Parakh N, Mehrotra S, Seth S, et al. NT pro B type natriuretic peptide levels in constrictive pericarditis and restrictive cardiomyopathy. *Indian Heart J* 2015;67:40-4.
114. Ling LH, Oh JK, Breen JF, et al. Calcific constrictive pericarditis: is it still with us? *Ann Intern Med* 2000;132:444-50.
115. Coylewright M, Welch TD, Nishimura RA. Mechanism of septal bounce in constrictive pericarditis: a simultaneous cardiac catheterisation and echocardiographic study. *Heart* 2013;99:1376.
116. Welch TD, Ling LH, Espinosa RE, et al. Echocardiographic diagnosis of constrictive pericarditis: Mayo Clinic criteria. *Circ Cardiovasc Imaging* 2014; 7:526-34.
117. Sengupta PP, Krishnamoorthy VK, Abhayaratna WP, et al. Disparate patterns of left ventricular mechanics differentiate constrictive pericarditis from restrictive cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2008;1:29-38.
118. Kusunose K, Dahiya A, Popovic ZB, et al. Biventricular mechanics in constrictive pericarditis comparison with restrictive cardiomyopathy and impact of pericardiectomy. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013;6:399-406.
119. Sengupta PP, Khandheria BK, Korinek J, et al. Apex-to-base dispersion in regional timing of left

- ventricular shortening and lengthening. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:163-72.
- 120.** Cremer PC, Kwon DH. Multimodality imaging of pericardial disease. *Curr Cardiol Rep* 2015;17:24.
- 121.** Veress G, Feng D, Oh JK. Echocardiography in pericardial diseases: new developments. *Heart Fail Rev* 2013;18:267-75.
- 122.** Cremer PC, Tariq MU, Karwa A, et al. Quantitative assessment of pericardial delayed hyperenhancement predicts clinical improvement in patients with constrictive pericarditis treated with anti-inflammatory therapy. *Circ Cardiovasc Imaging* 2015;8:e003125.
- 123.** Rienmuller R, Doppman JL, Lissner J, Kemkes BM, Strauer BE. Constrictive pericardial disease: prognostic significance of a nonvisualized left ventricular wall. *Radiology* 1985;156:753-5.
- 124.** Chang SA, Choi JY, Kim EK, et al. [(18)F]fluorodeoxyglucose PET/CT predicts response to steroid therapy in constrictive pericarditis. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:750-2.
- 125.** Troughton RW, Asher CR, Klein AL. Pericarditis. *Lancet* 2004;363:717-27.
- 126.** Hoit BD, Shaw D. The paradoxical pulse in tamponade: mechanisms and echocardiographic correlates. *Echocardiography* 1994;11:477-87.
- 127.** Pellicori P, Kaur K, Clark AL. Fluid management in patients with chronic heart failure. *Card Fail Rev* 2015;1:90-5.
- 128.** Roubille F, Tournoux F, Roubille C, et al. Management of pericarditis and myocarditis: could heart-rate-reducing drugs hold a promise? *Arch Cardiovasc Dis* 2013;106:672-9.
- 129.** Cho YH, Schaff HV, Dearani JA, et al. Completion pericardiectomy for recurrent constrictive pericarditis: importance of timing of recurrence on late clinical outcome of operation. *Ann Thorac Surg* 2012;93:1236-40.
- 130.** Veinot JP, Edwards WD. Pathology of radiation-induced heart disease: a surgical and autopsy study of 27 cases. *Hum Pathol* 1996;27: 766-73.
- 131.** Yusuf SW, Sami S, Daher IN. Radiation-induced heart disease: a clinical update. *Cardiol Res Pract* 2011;2011:317659.
- 132.** Mulrooney DA, Yeazel MW, Kawashima T, et al. Cardiac outcomes in a cohort of adult survivors of childhood and adolescent cancer: retrospective analysis of the Childhood Cancer Survivor Study cohort. *BMJ* 2009;339:b4606.
- 133.** Syed FF, Ntsekhe M, Mayosi BM, Oh JK. Effusive-constrictive pericarditis. *Heart Fail Rev* 2013;18:277-87.
- 134.** Mookadam F, Moustafa SE, Sun Y, et al. Infectious pericarditis: an experience spanning a decade. *Acta Cardiol* 2009;64:297-302.
- 135.** van der Bijl P, Herbst P, Doubell AF. Redefining effusive-constrictive pericarditis with echocardiography. *J Cardiovasc Ultrasound* 2016;24:317-23.
- 136.** Vecchié A, Chiabrando JG, Dell M, et al. Predictors of adverse outcomes in patients with acute pericarditis. *Circulation* 2019;140:A13432 (abstr).
- 137.** Bonaventura A, Montecucco F. Inflammation and pericarditis: Are neutrophils actors behind the scenes? *J Cell Physiol* 2019;234:5390-8.
- 138.** Toldo S, Abbate A. The NLRP3 inflammasome in acute myocardial infarction. *Nat Rev Cardiol* 2018;15:203-14.

PALABRAS CLAVE pericarditis aguda, taponamiento cardiaco, pericarditis constrictiva, pericarditis recurrente, tratamiento