

Utilidad del cisplatino intrapericárdico en el tratamiento del derrame pericárdico maligno

MARCELO ZYLBERMAN^{1, FACP}, CARMEN PUPARELI², ADOLFO ROSALES³, MOISÉS ROSEMBERG^{3, *}, DANIEL SANTOS⁴, NATALIO GASTALDELLO⁴, ANA K. PATANÉ³

Recibido: 05/11/2009

Aceptado: 02/12/2009

Dirección para separatas:

Dr. Marcelo Zylberman
Cramer 1180
(1426) Ciudad Autónoma de Buenos Aires
e-mail: mzylberman@alexanderfleming.org

RESUMEN

Introducción

El derrame pericárdico maligno recidiva en hasta el 62% de los pacientes luego de una pericardiocentesis. Debido a ello, se ha intentado completar el tratamiento con la instilación intrapericárdica de drogas luego del drenaje de la cavidad. El cisplatino ha demostrado que es útil y seguro para ese propósito.

Objetivo

Presentar la experiencia en nuestra institución del uso del cisplatino intrapericárdico en el tratamiento del derrame pericárdico maligno.

Material y métodos

Se incluyeron los pacientes ingresados en el Instituto Alexander Fleming entre enero de 2005 y mayo de 2009 con diagnóstico de taponamiento cardíaco o de derrame pericárdico grave tratados con drenaje percutáneo e instilación de cisplatino intrapericárdico (10 mg en 20 ml de solución fisiológica por 5 días). Se requirió: a) confirmación citológica de malignidad o b) hallazgo ecocardiográfico de lesiones compatibles con invasión neoplásica del saco pericárdico y c) poca expectativa de respuesta a un tratamiento sistémico.

Resultados

Se incluyeron 9 pacientes (6 hombres y 3 mujeres), edad media 60 años (51-69). El tumor primario fue pulmonar (n = 4), de mama (n = 1), de vejiga (n = 1), de esófago (n = 1), de riñón (n = 1) y de próstata (n = 1). La citología fue positiva en 6 casos. El tiempo de permanencia del catéter fue de 7 días. Hubo efectos adversos en tres casos: dolor, fiebre y fibrilación auricular. Un solo paciente tuvo recidiva del derrame al mes. Ocho pacientes fallecieron [tiempo medio a la muerte: 50 días (7-83)] y uno vive.

Conclusiones

El cisplatino intrapericárdico resulta factible de realizar, se tolera bien y se observa un porcentaje bajo de recidivas, lo cual cumple con el objetivo del tratamiento.

REV ARGENT CARDIOL 2010;78:114-117.

Palabras clave > Cisplatino - Quimioterapia - Pericardio - Metástasis

INTRODUCCIÓN

Se conoce que hasta el 10% de los pacientes con cáncer tendrán afección cardíaca (especialmente pericárdica) durante la evolución de su enfermedad. (1)

La pericardiocentesis resulta una herramienta útil para el tratamiento del taponamiento cardíaco, (2) pero el derrame tiene una chance elevada de recurrir en hasta el 62% de los pacientes. (3, 4) Para disminuir esta alta posibilidad de recidiva, se ha intentado

la instilación pericárdica de drogas esclerosantes o antineoplásicas, como la tiotepa, la bleomicina y el cisplatino. (5)

La instilación intrapericárdica de citostáticos para el tratamiento del derrame pericárdico maligno tiene indicación de clase IIa con un nivel de evidencia B en las guías europeas de enfermedades del pericardio. (2)

Dado que la experiencia publicada con cisplatino intrapericárdico es segura y útil, en el año 2005 comenzamos a utilizar este tratamiento.

¹ Medicina Interna. Instituto Alexander Fleming

² Oncología Clínica. Instituto Alexander Fleming

³ Cirugía Torácica. Instituto Alexander Fleming

⁴ Cardiología. Instituto Alexander Fleming

FACP Fellow of the American College of Physicians

* Miembro Académico, Academia Argentina de Cirugía

En este trabajo se presenta la experiencia en nuestra institución del tratamiento del derrame pericárdico maligno con cisplatino intrapericárdico.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se incluyeron en forma consecutiva los pacientes ingresados en el Instituto Alexander Fleming entre enero de 2005 y mayo de 2009 con diagnóstico de taponamiento cardíaco o derrame pericárdico grave tratados con drenaje percutáneo e instilación de cisplatino intrapericárdico.

Se definió derrame pericárdico grave a la imagen ecoclúdica con más de 10 mm de separación de las hojas parietales y viscerales pericárdicas en asociación con cambios fisiológicos evidenciables por ecocardiografía y por examen Doppler.

Se definió taponamiento por al menos uno de los siguientes criterios:

1. Colapso diastólico de la aurícula derecha > 30% del total del tiempo del ciclo cardíaco. (6)
2. Colapso de la pared libre del ventrículo derecho en diástole determinado por modo M. (7, 8)
3. Colapso < 50% en el diámetro de la vena cava inferior luego de una inspiración profunda. (9)
4. Cambios > 25% en la velocidad de llenado mitral y tricuspídeo durante la inspiración, medida por Doppler. (10)

Para decidir el tratamiento intrapericárdico se requirió: a) la confirmación citológica de malignidad o b) hallazgo ecocardiográfico compatible con invasión neoplásica del saco pericárdico y c) poca expectativa de respuesta a un tratamiento sistémico.

Se excluyeron del estudio los pacientes sin chance de alta según sus médicos de cabecera. En ningún caso se administró quimioterapia concurrente.

Bajo asistencia ecográfica y con monitorización electrocardiográfica, se accedió al pericardio por vía subxifoidea. Luego de inyectar anestesia local (lidocaína al 2%), la punción se realizó dirigiendo el trayecto de la aguja hacia el hombro izquierdo hasta aspirar líquido pericárdico (que se envió a citología y microbiología). Se progresó una cuerda de piano y, tras dilatar el trayecto, siguiendo la técnica de Seldinger, se introdujo un catéter 8 Fr monolumen, de politetrafluoreto, el cual permaneció abierto durante las primeras 24 horas. A partir del primer día postdrenaje y durante 5 días, se instiló en el pericardio a través del catéter una dosis diaria de 10 mg de cisplatino diluidos en 20 ml de solución fisiológica (preparados bajo flujo laminar en Farmacia) en un lapso no menor de 5 minutos. Durante cada aplicación se realizó monitorización electrocardiográfica y control de signos vitales y saturación. Finalizada la instilación, el catéter permaneció cerrado durante dos horas y luego se procedió a su apertura hasta la siguiente infusión. Luego de la última aplicación y en caso de que el débito del drenaje fuera menor de 50 ml en las siguientes 24 horas, se procedió a la extracción del catéter, previo control ecocardiográfico.

Aspectos éticos

En todos los casos se contó con el consentimiento informado del paciente y toda la información obtenida se trató confidencialmente de acuerdo con lo establecido por la declaración de Helsinki.

Estadística

Estudio prospectivo y de carácter descriptivo observacional. Los resultados están expresados en medias, desviación estándar y proporciones. El análisis estadístico se realizó con STATA 9.0.

RESULTADOS

Se incluyeron nueve pacientes (6 hombres y 3 mujeres), edad media de 60 años (51-69). El tumor primario fue de origen pulmonar (n = 4), de mama (n = 1), de vejiga (n = 1), de esófago (n = 1), de riñón (n = 1) y de próstata (n = 1). La citología fue positiva en 6 casos. El tiempo desde el diagnóstico del tumor primario hasta el desarrollo del derrame pericárdico fue en promedio de 42 meses, con un rango de 7 a 108 meses. Un paciente presentó taponamiento como forma de debut de su enfermedad.

El débito a través del catéter de las primeras 24 horas fue en promedio de 790 ml (500-1.100), mientras que en los días subsiguientes no superó los 50 ml diarios. El tiempo de permanencia del catéter fue de 7 días en todos los casos y el ecocardiograma de control previo a su extracción demostró la presencia de derrame leve en 8 pacientes y derrame posterolateral moderado en el caso restante. En un caso se observó recidiva del derrame en los controles ecográficos al mes del tratamiento. Se presentaron tres complicaciones inmediatas durante la infusión de cisplatino: una fue la aparición de livideces, escalofríos e hipotermia (38 °C) en la primera infusión, por lo cual requirió la administración de corticoides previo a las subsiguientes infusiones. Un paciente refirió omalgia durante el último día de aplicación de la dosis. Un paciente presentó fibrilación auricular autolimitada.

En el seguimiento a 4 meses, 8 pacientes fallecieron y 1 permanece vivo. El tiempo promedio hasta el óbito fue de 50 días (7-83 días).

DISCUSIÓN

La presencia de derrame pericárdico en el paciente con cáncer exige del grupo médico tratante una conducta diagnóstica y terapéutica rápida.

El derrame pericárdico en el paciente con cáncer puede no deberse a invasión neoplásica hasta en la mitad de los casos (11) y por ello deben descartarse otras causas, como pericarditis radiante, infecciosa o debida a drogas. (12)

Sin embargo, la aparición de taponamiento cardíaco sin signos de inflamación aguda (frote, dolor torácico) tiene una chance elevada de deberse a enfermedad maligna. (13) Las causas más frecuentes son cáncer de pulmón, linfomas, leucemias, cáncer de mama y tumores del tracto gastrointestinal. (14)

La causa más frecuente (43,8%) de requerimiento de pericardiocentesis en una serie de 219 pacientes de un Hospital General en Boston fue el cáncer. (15) La confirmación citológica de enfermedad metastásica se logra a través de la pericardiocentesis en hasta el 92% de estos pacientes. (16)

El taponamiento cardíaco puede ser la forma de presentación de la enfermedad. En un estudio de 58 pacientes con derrame pericárdico maligno, 45 tenían cáncer conocido, pero en 13 el diagnóstico se conoció

a través de la pericardiocentesis motivada por el taponamiento. (17)

El advenimiento de la ecografía ha permitido procedimientos menos invasivos de drenaje en tiempo real y con un riesgo aceptable. La pericardiocentesis, como único procedimiento, resulta un tratamiento insuficiente para el derrame maligno debido al alto porcentaje de recidivas. (18) Por ello se han desarrollado técnicas que asocian la evacuación del derrame con la instilación de sustancias en el pericardio. Para tal fin se han utilizado tetraciclinas o agentes quimioterápicos; se observó mayor beneficio con estos últimos. (19)

Martinoni y colaboradores publicaron los resultados en 41 pacientes con derrame pericárdico maligno tratados con tiotepa, sin recidivas al mes del tratamiento y sin complicaciones mayores por el procedimiento. (20)

En el año 2000, Pavón Jiménez y colaboradores publicaron 6 casos tratados con cisplatino intrapericárdico (10 mg/día por 5 días), sin efectos adversos y sin recurrencias. (5)

Tomkowski y colaboradores compararon distintos agentes esclerosantes y destacaron la tasa baja de fibrosis observada en el grupo de pacientes tratados con cisplatino intrapericárdico en comparación con el grupo tratado con otros esclerosantes. (21)

La dosis total y los días de quimioterapia con cisplatino intrapericárdico aún no se han definido. Se ha utilizado una sola dosis de 50 mg (22) y de 30 mg en tres días. (1) No hemos encontrado que se haya superado la dosis total de 50 mg.

La permanencia del catéter en nuestra serie fue de 7 días, similar a los 6 días del grupo de Pavón y colaboradores. (5)

La sobrevida media de nuestros pacientes fue de 50 días, menor que la del grupo español, que fue de 5,6 meses. (5)

La tasa de éxito del procedimiento (medida a los 30 días o sin recaída hasta el óbito) supera el 90% a los 3 meses y se mantiene en el 83% a los 6 meses en el análisis de 90 pacientes acumulados en la bibliografía. (22) En nuestra serie, 7 de 9 pacientes tuvieron un tratamiento exitoso en un seguimiento de 30 días (uno recidivó y otro falleció antes de los 30 días).

El trabajo del grupo griego muestra 22 de 24 pacientes libres de enfermedad pericárdica durante una sobrevida media de 4,5 meses con tres dosis de cisplatino. (1) Tomkowski y colaboradores demostraron una tasa de éxito del 93,7% a los 30 días en 16 pacientes. (23)

Estas tasas de "éxito" deben cotejarse con el pronóstico de un derrame pericárdico maligno sin tratamiento. La presencia de derrame maligno y la citología positiva del líquido pericárdico han sido variables independientes de mal pronóstico. En un estudio publicado en 2005, la media de sobrevida fue de 15 semanas: de 7 semanas en los que tuvieron citología positiva y de 30 semanas en los que tuvieron citología negativa. (15) Este estudio confirmó un análisis previo del

Memorial Sloan Kettering Cancer Center, donde la sobrevida de los pacientes con citología positiva fue significativamente menor que la de aquellos con citología negativa. (18)

Los efectos adversos en nuestros pacientes fueron escasos. La fibrilación auricular transitoria se presentó en un caso en nuestra serie; se ha publicado una incidencia del 12,5% de esta arritmia en una serie polaca. (24)

Un estudio aleatorizado reciente que comparó pericardiocentesis con tratamiento intrapericárdico con bleomicina y sin él demostró para este último grupo un tiempo mayor de sobrevida y de sobrevida libre de recidivas, aunque en el límite de la significación estadística. (25) Este estudio ha sido criticado por haber utilizado medicación supuestamente inferior al cisplatino o la tiotepa. (26)

Ante las diversas posibilidades de tratamiento del derrame pericárdico maligno, pensamos que la instilación local de cisplatino tiene un lugar en los casos en los que la quimioterapia sistémica haya fracasado o no haya alternativas con esquemas con buena tasa de éxito. Creemos entonces que cuando se intenta evitar la recidiva del derrame y el riesgo de taponamiento debe utilizarse este tipo de tratamiento.

CONCLUSIONES

La quimioterapia intrapericárdica con cisplatino resulta factible de realizar, se tolera bien y si bien el número de pacientes aún es escaso, se observa un porcentaje bajo de recaída local, lo cual cumple con el objetivo de este tratamiento.

SUMMARY

Usefulness of Intrapericardial Cisplatin for the Management of Malignant Pericardial Effusion

Background

The recurrence rate of malignant pericardial effusion after pericardiocentesis is 62%. For this reason, intrapericardial instillation of therapeutic agents is performed after pericardial evacuation to improve the treatment. Cisplatin has proved to be a useful and safe agent.

Objective

To present our experience with intrapericardial instillation of cisplatin for the management of malignant pericardial disease.

Material and Methods

We included patients admitted to the *Instituto Alexander Fleming* between January 2005 and May 2009 with cardiac tamponade or severe pericardial effusion treated with pericardial drainage and instillation of cisplatin (10 mg in 20 ml of physiological solution for 5 days). Malignant pericardial effusion had to be confirmed by cytological examination or by echocardiographic evidence of malignant disease involving the pericardial space. Low treatment expectation was another requirement for inclusion.

Results

A total of 9 patients (6 men and 3 women) were included; mean age was 60 years (51-69). The primary tumors were lung cancer (n=4); breast cancer (n=1); bladder cancer (n=1); esophageal cancer (n=1), and prostate cancer (n=1). The cytological examination was positive in 6 cases. The catheter was removed after 7 days. Three patients presented adverse events: pain, fever and atrial fibrillation. One patient had a recurrence one month later. Eight patients died [mean time to death: 50 days (7-83)] and one is alive.

Conclusion

Intrapericardial instillation of cisplatin is a feasible and well-tolerated procedure. The incidence of recurrences is low.

Key words > Cisplatin - Chemotherapy - Pericardium - Metastases

BIBLIOGRAFÍA

- Bischiniotis TS, Lafaras CT, Platogiannis DN, Moldovan L, Barbetakis NG, Katseas GP. Intrapericardial cisplatin administration after pericardiocentesis in patients with lung adenocarcinoma and malignant cardiac tamponade. *Hellenic J Cardiol* 2005;46:324-9.
- Maisch B, Seferović PM, Ristić AD, Erbel R, Rienmüller R, Adler Y, et al; Task Force on the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology. Guidelines on the diagnosis and management of pericardial diseases executive summary; The Task force on the diagnosis and management of pericardial diseases of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004; 25:587-610.
- Vaitkus PT, Herrmann HC, LeWinter MM. Treatment of malignant pericardial effusion. *JAMA* 1994;272:59-64.
- Laham RJ, Cohen DJ, Kuntz RE, Baim DS, Lorell BH, Simons M. Pericardial effusion in patients with cancer: outcome with contemporary management strategies. *Heart* 1996;75:67-71.
- Pavón Jiménez R, García Rubira JC, García Martínez JT, Sánchez Escribano R, Calvo Jambrina R, Cruz Fernández JM. Intrapericardial cisplatin for malignant tamponade. *Rev Esp Cardiol* 2000; 53:587-9.
- Gillam LD, Guyer DE, Gibson TC, King ME, Marshall JE, Weyman AE. Hydrodynamic compression of the right atrium: a new echocardiographic sign of cardiac tamponade. *Circulation* 1983;68:294-301.
- Armstrong WF, Schilt BF, Helper DJ, Dillon JC, Feigenbaum H. Diastolic collapse of the right ventricle with cardiac tamponade: an echocardiographic study. *Circulation* 1982;65:1491-6.
- Engel PJ, Hon H, Fowler NO, Plummer S. Echocardiographic study of right ventricular wall motion in cardiac tamponade. *Am J Cardiol* 1982;50:1018-21.
- Himelman RB, Kircher B, Rockey DC, Schiller NB. Inferior vena cava plethora with blunted respiratory response: A sensitive echocardiographic sign of cardiac tamponade. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12:1470-7.
- Appleton CP, Hatle LK, Popp RL. Cardiac tamponade and pericardial effusion: Respiratory variation in transvalvular flow velocities studied by Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1988;11:1020-30.
- Spodick DH. Effective management of pericardial neoplasia. *Chest* 2004;126:1395-6.
- Ivens EL, Munt BI, Moss RR. Pericardial disease: what the general cardiologist needs to know. *Heart* 2007;93:993-1000.
- Sagristà-Sauleda J, Mercé J, Permanyer-Miralda G, Soler-Soler J. Clinical clues to the causes of large pericardial effusions. *Am J Med* 2000;109:95-101.
- Tsang TS, Seward JB, Barnes ME, Bailey KR, Sinak LJ, Urban LH, et al. Outcomes of primary and secondary treatment of pericardial effusion in patients with malignancy. *Mayo Clinic Proc* 2000;75:248-53.
- Gornik HL, Gerhard-Herman M, Beckman JA. Abnormal citology predicts poor prognosis in cancer patients with pericardial effusion. *J Clin Oncol* 2005;23:5211-6.
- Meyers DG, Meyers RE, Prendergast TW. The usefulness of diagnostic tests on pericardial fluid. *Chest* 1997;111:1213-21.
- Ben-Horin S, Bank I, Guetta V, Livneh A. Large symptomatic pericardial effusion as the presentation of unrecognized cancer: a study in 173 consecutive patients undergoing pericardiocentesis. *Medicine (Baltimore)* 2006;85:49-53.
- Girardi LN, Ginsberg RJ, Burt ME. Pericardiocentesis and intrapericardial sclerosis: effective therapy for malignant pericardial effusions. *Ann Thorac Surg* 1997;64:1422-8.
- Liu G, Crump M, Goss PE, Dancey J, Shepherd FA. Prospective comparison of the sclerosing agents doxycycline and bleomycin for the primary management of malignant pericardial effusion and cardiac tamponade. *J Clin Oncol* 1996;14:3141-7.
- Martinoni A, Cipolla CM, Cardinali D, Civelli M, Lamantia G, Colleoni M, et al. Long term results of intrapericardial chemotherapeutic treatment of malignant pericardial effusions with thiotepa. *Chest* 2004;126:1412-6.
- Tomkowski W, Szturmowicz M, Fijalkowska A, Burakowsky J, Filipecki S. New approaches to the management and treatment of malignant pericardial effusion. *Support Care Cancer* 1997;5:64-6.
- Maisch B, Ristić AD, Pankuweit S, Neubauer A, Moll R. Neoplastic pericardial effusion. Efficacy and safety of intrapericardial treatment with cisplatin. *Eur Heart J* 2002;23:1625-31.
- Tomkowski WZ, Filipecki S. Intrapericardial cisplatin for the management of patients with large malignant pericardial effusion in the course of lung cancer. *Lung Cancer* 1997;16:215-22.
- Tomkowski WZ, Wiśniowska J, Szturmowicz M, Kuca P, Burakowski J, Kober J, et al. Evaluation of intrapericardial cisplatin administration in cases with recurrent malignant pericardial effusion and cardiac tamponade. *Support Care Cancer* 2004;12:53-7.
- Kunitoh H, Tamura T, Shibata T, Imai M, Nishiwaki Y, Nishio M, et al. A randomised trial of intrapericardial bleomycin for malignant pericardial effusion with lung cancer. *Br J Cancer* 2009;100:464-9.
- Lestuzzi C, Lafaras C, Bearz A, Gralec R, Viel E, Bunadonna A, et al. Malignant pericardial effusion: sclerotherapy or local chemotherapy? *Br J Cancer* 2009;101:734-5.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran que no poseen conflicto de intereses.

No hubo donaciones de equipos ni de fondos para la realización del trabajo.