UNIVERSIDAD DE SALAMANCA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA

"VALORACIÓN DEL MIOCARIO MEDIANTE RESONANCIA MAGNÉTICA CARDIACA EN PACIENTES EN TRATAMIENTO ACTIVO CON INHIBIDORES DE PUNTOS DE CONTROL INMUNITARIO".

TESIS DOCTORAL

BEATRIZ BARRIOS COLLADO
SALAMANCA, 2023

D. JUAN JESÚS CRUZ HERNÁNDEZ, catedrático de Oncología Médica de la Universidad de Salamanca.

CERTIFICA: Que el trabajo realizado bajo mi dirección por Beatriz Barrios Collado, titulado "Valoración del miocardio mediante resonancia magnética cardiaca en pacientes en tratamiento activo con inhibidores de puntos de control inmunitario", cumple con las condiciones de originalidad requeridas para la obtención del grado de Doctor en Medicina.

Y para que así conste a los efectos oportunos, firmo la siguiente certificación, en Salamanca a 3 de Marzo de 2023.

Fdo: D. Juan Jesús Cruz Hernández

Dña. ROCÍO EIROS BACHILLER, doctora por la Universidad de Navarra y profesora asociada del Departamento de Medicina de la Universidad de Salamanca.

CERTIFICA: Que el trabajo realizado bajo mi dirección por Beatriz Barrios Collado, titulado "Valoración del miocardio mediante resonancia magnética cardiaca en pacientes en tratamiento activo con inhibidores de puntos de control inmunitario", cumple con las condiciones de originalidad requeridas para la obtención del grado de Doctor en Medicina.

Y para que así conste a los efectos oportunos, firmo la siguiente certificación, en Salamanca a 3 de Marzo de 2023.

Fdo: Dña. Rocío Eiros Bachiller

AGRADECIMIENTOS

Al profesor Dr. Juan Jesús Cruz por su implicación en mi formación asistencial durante la residencia de Oncología Médica, en mi formación más académica a través del Máster de Soporte en Cuidados Paliativos y con este trabajo, en mi formación investigadora.

A la Dra. Rocío Eiros Bachiller por ayudarme a entender la base cardiológica de este trabajo y transmitirme siempre su disponibilidad y su compromiso, así como la importancia de la constancia.

Al equipo de investigación de Cardiología, a mis antiguos compañeros de Oncología de Salamanca, así como a todos los pacientes que voluntariosamente participaron en el estudio.

A toda aquella persona que en algún momento me apoyó con este trabajo, muy especialmente a Ana Mateos.

A mi padre y a mi madre, por el esfuerzo y sacrificio que realizaron en mi educación. Porque siguen aportándome entusiasmo, cariño y confianza en cada proyecto.

A mi hermano, ejemplo de superación personal y profesional.

A José Ángel, por darme mi lugar, con amor, respeto y sinceridad.

"Es vano hablar de curas o pensar en remedios
mientras no hayamos considerado las causas…
las curas habrán de ser imperfectas, insuficientes
y sin objeto cuando no se hayan buscado antes las causas".

Robert Burton,
The anatomy of Melancholy, 1893

ÍNDICE

ABREVIATURAS 17

INTRODUCCIÓN 25

1 Inhibidores de puntos de control inmunitario 27

1.1 Definición y aspectos generales 27
1.2 Toxicidad cardiovascular inmunorrelacionada 33

2 Valoración del miocardio mediante resonancia magnética cardiaca 37

2.1 Fundamentos de la resonancia magnética cardiaca 37
2.2 Estudio de la patología inflamatoria con resonancia magnética cardiaca 38
2.2.1 Evaluación de volúmenes y función sistólica ventricular 38
2.2.2 Evaluación de la presencia de edema miocárdico y detección de hiperemia 38
2.2.3 Realce tardío de gadolinio 39
2.2.4 Técnicas paramétricas de caracterización tisular 39
2.3 Recomendaciones de monitorización y evaluación pronóstica 40

3 Miocarditis asociada a inhibidores de puntos de control inmunitario 43

3.1 Definición y epidemiología 43
3.2 Mecanismo de toxicidad 44
3.3 Presentación clínica, pruebas de laboratorio e imagen 45
3.3.1 Biomarcadores 45
3.3.2 Electrocardiograma 48
3.3.3 Ecocardiograma 49
3.3.4 Diagnóstico basado en resonancia magnética cardiaca 50
3.3.5 Otras pruebas de imagen 53
3.3.6 Biopsia endomiocárdica 54
3.4 Criterios diagnósticos 54
3.5 Tratamiento y pronóstico 57

HIPÓTESIS 59

OBJETIVOS 63

1 Interés 67

MATERIAL Y MÉTODOS 69

1 Diseño del estudio 71

2 Consulta de inclusión 73

2.1 Epidemiológicas 73
2.2 Oncológicas 73
2.3 Ámbito cardiovascular 74
2.4 Supervivencia 75

3 Estudio con resonancia magnética cardiaca 77

3.1 Protocolo de adquisición de imágenes de resonancia magnética 77
3.2 Interpretación de imágenes 79

4 Análisis estadístico 81

RESULTADOS 83

1 Descripción de la población de estudio 85

2 Resonancia magnética cardiaca 92

2.1 Estudio morfológico y funcional 92
2.2 Análisis de caracterización tisular 94

DISCUSIÓN 97

1 La era de la inmunoterapia 99

1.1 Toxicidad cardiológica de la inmunoterapia 102

2 Utilidad de la resonancia magnética cardiaca en oncología 105

2.1 Resonancia magnética cardiaca y miocarditis 106

3 Perspectivas futuras 107

4 Limitaciones 109

CONCLUSIONES 111

REFERENCIAS 115

ANEXO 131

ABREVIATURAS

3D-T1-PSIR-FB-NAV	Secuencias de inversión recuperación sensibles a la fase ponderada en T1 de respiración libre
ACV	Accidente cerebrovascular
ADN	Ácido desoxirribonucleico
AIT	Accidente isquémico transitorio
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ALK	Quinasa del linfoma anaplásico
APC	Célula presentadora de antígeno. *Del inglés, antigen-presenting cell*
ARA-II	Antagonista de los receptores de angiotensina II
BEM	Biopsia endomiocárdica
BNP	Péptido natriurético cerebral. Del inglés, *brain natriuretic peptide*
CAUSA	Complejo Asistencial Universitario de Salamanca
CCEE	Carcinoma de células escamosas de esófago
CCECC	Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello
CCM	Carcinoma de células de Merkel
CCR	Carcinoma de células renales
CE	Carcinoma de esófago
CK	Creatinquinasa
CK-MB	Isoenzima MB de creatinquinasa
ClCr	Aclaramiento de creatinina
CMTN	Carcinoma de mama triple negativo
CNIC	Centro Nacional de Investigación Cardiovascular

CP	Cáncer de pulmón
CPM-EE	Carcinoma de pulmón microcítico enfermedad extendida
CPNM	Carcinoma de pulmón no microcítico
CPS	Puntuación positiva combinada. *Del inglés, combined positive score*
CRC	Cáncer colorrectal
CTCAE	Criterios de terminología de eventos adversos *Del inglés, Common Terminology Criteria for Adverse Events*
CTLA-4	Antígeno 4 del linfocito T citotóxico *Del inglés, cytotoxic T lymphocyte antigen 4*
CUGE	Carcinoma de la unión gastroesofágica
CUMI	Carcinoma urotelial músculo invasivo
DC	Célula dendrítica. *Del inglés, dendritic cell*
DL	Dislipemia
DM	Diabetes mellitus
dMMR	Déficit del sistema de reparación de apareamientos erróneos *Del inglés, mismatch repair deficiency*
DTDVI	Diámetro telediastólico de ventrículo izquierdo
DTSVI	Diámetro telesistólico de ventrículo izquierdo
ECV	Enfermedad cardiovascular
ECG	Electrocardiograma
EGFR	Receptor del factor de crecimiento epidérmico
EMA	Agencia Europea del Medicamento. *Del inglés, European Medicines Agency.*

EPOC	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
ECOG-PS	Escala de estado general del paciente oncológico. *Del inglés, Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status*
ESC	Sociedad Europea de Cardiología
ETT	Ecocardiograma transtorácico
IECA	Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina
IAM	Infarto agudo de miocardio
ICIs	Inhibidores de puntos de control inmunitario. *Del inglés, immune checkpoint inhibitors.*
IMS	Inestabilidad de microsatélites. *Del inglés, microsatellite instability.*
Inmuno-CARtier	EvaluacIón de la CaRdiotOxicidad en pacientes oncológicos en tratamiento con con inmunoterapia
IPA	Índice paquetes-año
IS	Intensidad de señal
irAEs	Eventos adversos inmunorrelacionados. *Del inglés, immune-related adverse effects*
iPR	Progresión inmune
iRC	Respuesta completa inmune
iRECIST	Criterios de respuesta inmunológica en tumores sólidos *Del inglés, immune-response evaluation criteria in solid tumors*
iRP	Respuesta parcial inmune
IR-TFE	Secuencias de turbo-espin-eco de inversión-recuperación potenciadas en T1
iSD	Estabilización inmune
FDA	Administración de alimentos y medicamentos de los Estados Unidos

FEVI	Fracción eyección del ventrículo izquierdo
FOV	Campo de visión. *Del inglés, field of view*
FG	Filtrado glomerular
HTA	Hipertensión arterial
LAG-3	Gen 3 de activación de linfocitos. *Del inglés, lymphocyte-activation gene 3.*
LT	Linfocito T
MACEs	Eventos cardiovasculares adversos mayores. *Del inglés, major adverse cardiovascular events.*
MHC	Moléculas de histocompatibilidad
MOLLI	Secuencia modificada de lock-locker con inversión del tiempo de recuperación con un esquema de adquisión 5(3)3 antes del contraste y tras 15 minutos de la administración del mismo.
MPM	Mesotelioma pleural maligno
MMR	Sistema de reparación de apareamientos erróneos. *Del inglés, mismatch repair.*
MSI-H	Alta inestabilidad de microsatélites. *Del inglés, microsatellite instability high.*
NT-proBNP	Porción N-terminal del pro-péptido natriurético tipo B
PD-1	Proteína 1 de muerte celular programada. *Del inglés, programmed cell death protein 1.*
PD-L1	Ligando de la proteína 1 de muerte celular programada. *Del inglés, programmed death-ligand 1.*
QT	Quimioterapia
QTc	Intervalo QT corregido
RMC	Resonancia magnética cardiaca
RPG	Realce precoz de gadolinio

RTG	Realce tardío de gadolinio
SARS-CoV-2	Coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave
SAC	Síndrome coronario agudo
SEC	Sociedad Española de Cardiología
SEOM	Sociedad Española de Oncología Médica
SG	Supervivencia global
SLG	Strain longitudinal global
SLP	Supervivencia libre de progresión
SPSS	*Del inglés, statistical package for the social sciences*
SRA	Sistema renina-angiotensina
SSFP	Secuencias estándar de cine de precesión libre en estado estacionario equilibrada *Del inglés, steady-state free precession.*
T1-PSIR	Secuencias de inversión recuperación sensibles a la fase potenciada en T1
T1W-TSE	Secuencias de sangre negra potenciadas en T1 y turbo spin-eco
T2-GraSE	Secuencia de mapeo T2 híbrida de gradiente y spin-eco
T2-STIR	Secuencias de sangre negra potenciadas en T2 con triple inversión de recuperación *STIR, del inglés, short tau inversión recovery*
TE	Tiempo de eco
TKIs	Inhibidores tirosín-quinasa. *Del inglés, tyrosine kinase inhibitors*
TIGIT	Inmunoglobulina de células T y dominio ITIM
TFE	Turbo espín-eco
TMB	Carga mutacional tumoral. *Del inglés, tumor mutational burden*

TNM	Sistema de estadificación: tumor, ganglio linfático, metástasis
TnTUS	Troponina T ultrasensible
TPS	Proporción de marcador tumoral. *Del inglés, tumor proportion score.*
TR	Tiempo de repetición
VEC	Volumen extracelular
VI	Ventrículo izquierdo
VD	Ventrículo derecho
VTD	Volumen telediastólico
VTS	Volumen telesistólico

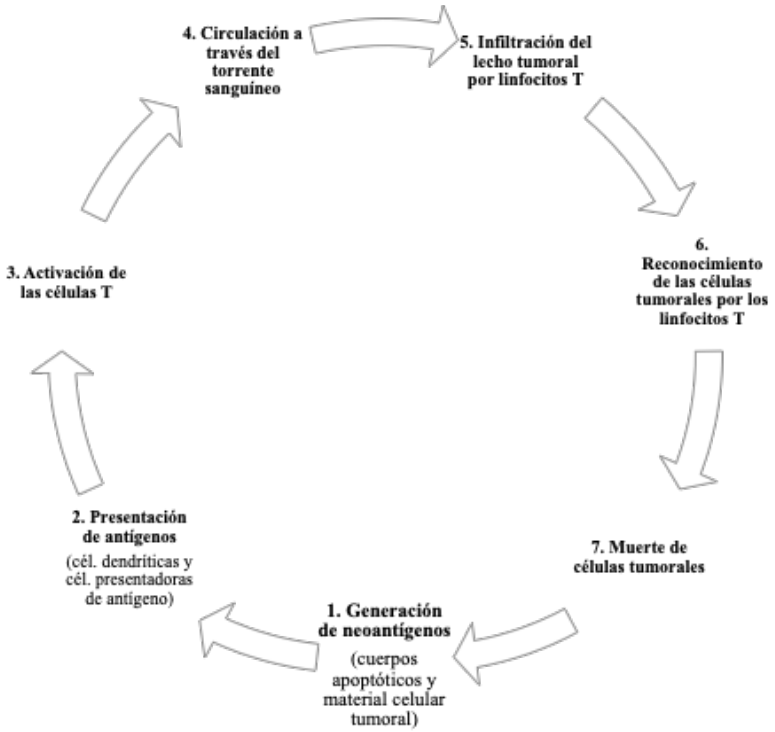
INTRODUCCIÓN

1 Inhibidores de puntos de control inmunitario

1.1 Definición y aspectos generales

A lo largo de las últimas décadas, el concepto de cáncer ha evolucionado. Actualmente se concibe como un sistema evolutivo complejo de células tumorales heterogéneas que interactúan entre ellas y su entorno (microambiente tumoral) (1–3). Tras demostrarse la existencia de una respuesta inmunológica antitumoral ("fase de eliminación") y elaborar un modelo sobre cómo ésta se genera (ciclo de inmunidad antitumoral, Figura 1), los esfuerzos se han dirigido a explicar cómo, después de un periodo limitado en el tiempo ("fase de equilibrio"), acaba fracasando mediante diferentes mecanismos desarrollados por el tumor ("fase de escape"). Globalmente, estas tres fases se conocen bajo el nombre de la teoría de la inmunoedición (4–8).

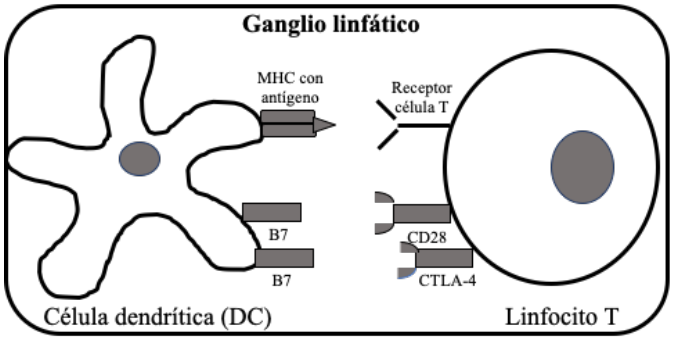
Figura 1. Ciclo de la inmunidad antitumoral.



Las células del sistema inmunológico innato (células NK, NKT y T γθ) pueden eliminar células tumorales dando lugar a neoantígenos (cuerpos apoptóticos y material celular tumoral). Estos neoantígenos son capturados y procesados por células dendríticas que migran a los ganglios linfáticos (paso 1). En los órganos linfáticos, las células dendríticas presentan los antígenos a las células T mediante las moléculas de histocompatibilidad (MHC) de clase I y de clase II, estableciéndose la sinapsis inmunológica (paso 2) que conduce a la activación de las células T frente a los antígenos específicos del tumor (paso 3). A continuación, el linfocito T activado circula por el torrente sanguíneo (paso 4) para infiltrarse en el lecho tumoral (paso 5) donde reconoce, se une específicamente (paso 6) y elimina las células tumorales (paso 7). Como consecuencia, se generan nuevos antígenos que favorecerán la llegada de más linfocitos T, perpetuando y potenciando la respuesta inmunológica. Adaptado de Chen et al. (7).

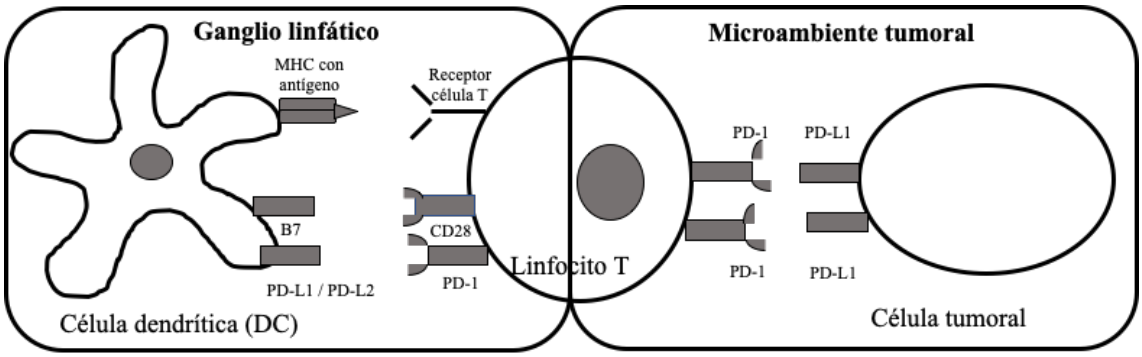
En este contexto de avances en la comprensión de la estructura, mecanismo de regulación y activación del linfocito T (célula principal implicada en esta respuesta inmunitaria anti-tumoral), se han descrito las moléculas de puntos de control inmunitario. Su funcionamiento se basa en interacciones moleculares que funcionan como pares ligando-receptor, definiendo el resultado final (activación o inhibición) de la respuesta inmunológica (9). Desde el punto de vista terapéutico, las moléculas co-inhibidoras más importantes son el antígeno 4 del linfocito T citotóxico (CTLA-4 o CD152) y la proteína 1 de muerte celular programada (PD-1 o CD279) (Figura 2, Figura 3).

Figura 2. Vía de señalización CTLA-4.



En el ganglio linfático, la célula presentadora de antígenos (APC, del inglés antigen-presenting cell) presenta el antígeno al linfocito T mediante las MHC. Sin embargo, para la activación del linfocito T también es necesario una segunda señal dependiente de CD28, que se expresa de forma constitucional en los linfocitos CD4 y CD8 e interacciona con B7-1 (CD80) y B7-2 (CD86). Una vez activado el linfocito, deben predominar las señales inhibidoras para mantener la homeostasis. Esto se consigue mediante la endocitosis de CD28, y a través de la expresión de CTLA-4 en la membrana celular, que se une a B7 de forma competitiva y con mayor afinidad. Adaptado de MA Postow (10).

Figura 3. Vía de señalización PD-1/PD-L1.



A diferencia de CTLA-4, PD-1 tiene una función importante en tejidos periféricos. Sus ligandos son: el ligando de la proteína 1 de muerte celular programada (PD-L1, B7-H1; CD274) y el ligando de la proteína 2 de muerte celular programada (PD-L2, B7-DC;C D273). Las células tumorales, como mecanismo de evasión del tumor a la respuesta inmunitaria, pueden expresar PD-L1. Cuando este ligando se une a su receptor PD-1, expresado en los linfocitos T, se inhibe la respuesta inmune. El papel que juega el ligando PD-L2 no está aclarado aún. Adaptado de MA Postow (10).

Los inhibidores de puntos de control inmunitario (ICIs, del inglés immune checkpoint inhibitors) son una familia de anticuerpos monoclonales diseñados para el bloqueo de moléculas co-inhibidoras en la sinapsis inmunológica. En la Tabla 1 se muestran los principales fármacos y sus respectivas indicaciones aprobadas según ficha técnica por la Agencia Europea del Medicamento (EMA, del inglés European Medicines Agency).

Tabla 1. ICIs y principales indicaciones según EMA.

Agente	Diana	Indicaciones
Ipilimumab (Yervoy™)	CTLA4	• Melanoma avanzado: monoterapia o en combinación con nivolumab. • CCR avanzado de riesgo intermedio/alto 1º línea: en combinación con nivolumab. • CPNM metastásico 1º línea sin mutación sensibilizante de EGFR o translocación ALK: en combinación con nivolumab y dos ciclos de quimioterapia. • MPM avanzado: en combinación con nivolumab. • CRC metastásico tras tratamiento con fluoropirimidinas si dMMR o MSI-H: monoterapia ó en combinación con nivolumab. • CCEE avanzado 1º línea con expresión de PD-L1 en células tumorales ≥ 1%: en combinación con nivolumab.
Tremelimumab (Imjudo™)	CTLA4	• Pendiente de decisión de la comisión para CPNM metastásico 1º línea sin mutación sensibilizante EGFR o translocación ALK, en combinación con durvalumab y quimioterapia basada en platino.
Nivolumab (Opdivo™)	PD-1	• Melanoma avanzado: monoterapia o en combinación con ipilimumab. • Melanoma avanzado con PD-L1 < 1%: en combinación con relatlimab. • Melanoma adyuvancia (afectación de ganglios o metástasis resecadas). • CPNM metastásico 1º línea sin mutación sensibilizante EGFR o translocación ALK: en combinación con ipilimumab y dos ciclos de quimioterapia. • CPNM metastásico 2º línea. • MPM irresecable 1º línea: en combinación con ipilimumab. • CCR avanzado 1ºlínea: en combinación con ipilimumab si riesgo intermedio/alto; en combinación con cabozantinib. • CCR avanzado tras tratamiento previo. • CCECC avanzado tras progresión durante o después a quimioterapia con platino. • Urotelial avanzado tras progresión a quimioterapia con platino. • CUMI con expresión de PD-L1 ≥ 1% en células tumorales, con alto riesgo de recurrencia. • CRC metastásico si dMMR o MSI-H tras quimioterapia de combinación previa basada en fluoropirimidina: en combinación con ipilimumab. • CCEE avanzado con expresión de PD-L1 en células tumorales ≥ 1% en primera línea: en combinación con ipilimumab ó combinación con QT basada en fluoropirimidina y platino. • CCEE avanzado tras progresión a combinación con QT basada en fluoropirimidina y platino. • CE o CUGE avanzado si enfermedad patológica residual tras quimiorradioterapia neoadyuvante previa.

		• Adenocarcinoma gástrico, CUGE o adenocarcinoma avanzado en 1º línea, Her-2 negativo y con expresión PD-L1 (CPS ≥ 5): en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidina y platino.
Pembrolizumab (Keytruda™)	PD-1	• Melanoma avanzado. • Melanoma en adyuvancia estadío III con afectación ganglionar. • CPNM metastásico 1º línea que expresen PD-L1 (TPS ≥ 50%) sin mutaciones EGFR o translocación ALK: monoterapia. • CPNM metastásico 1º línea en combinación con quimioterapia basada en pemetrexed y platino en tumores no escamosos; en combinación con quimioterapia con quimioterapia basada en carboplatino y nab-paclitaxel o paclitaxel en tumores escamosos. • CPNM metastásico que expresen PD-L1 (TPS ≥ 1%) tras quimioterapia previa o con mutaciones EGFR o traslocaciones ALK tras tratamiento dirigido. • Urotelial avanzado: monoterapia tras progresión a quimioterapia con platino; monoterapia en no candidatos a QT basada en cisplatino y con tumores que expresen PD-L1 (CPS ≥ 10%). • CCECC avanzado que expresen PD-L1 (CPS ≥ 1%): monoterapia ó combinación basada en platino y 5-fluorouracilo. • CCECC avanzado que expresen PD-L1 (TPS ≥ 50%) y hayan progresado a quimioterapia basada en cisplatino. • CCR avanzado 1º línea: en combinación con axitinib ó lenvatinib. • CCR adyuvante después de nefrectomía con riesgo de recidiva después de nefrectomía con o sin resección de lesiones metastásicas. • CRC avanzado si dMMR o MSI-H. • Cáncer gástrico, intestino delgado o biliar si dMMR o MSI-H tras progresión a 1º línea. • CE Her-2 negativo y expresión PD-L1 (CPS ≥ 10): combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidina y platino. • CMTN neoadyuvante localmente avanzado o en estadio temprano con alto riesgo de recaída: en combinación con quimiterapia y después continuando con monoterapia adyuvante después de la cirugía. • CMTN avanzado sin QT previa y con expresión PD-L1 (CPS ≥ 10): en combinación con quimioterapia. • Cáncer de endometrio avanzado tras progresión a quimioterapia basada en platino: en combinación con lenvatinib. • Cáncer de cérvix avanzado en combinación con QT sin o con bevacizumab con expresión de PD-L1 (CPS ≥ 1).
Cemiplimab (Libtayo™)	PD-1	• Cutáneo de células escamosas avanzado. • Carcinoma basocelular avanzado. • CPNM avanzado con expresión PD-L1 > 50% en células tumorales, sin alteración en EGFR, ALK ni ROS.
Atezolizumab (Tecintriq™)	PD-L1	• Carcinoma urotelial avanzado tras progresión a quimioterapia con platino. • Carcinoma urotelial avanzado en no candidatos a QT basada en cisplatino que expresen PD-L1 (PD-L1 ≥ 5%). • CPNM metastásico 1ºlínea en tumores que expresen PD-L1 ≥ 50% en células tumorales o ≥ 10% de células inmunes infiltrantes de tumor sin mutaciones EGFR o translocación ALK: combinación con quimioterapia basada en carboplatino, paclitaxel y bevacizumab; en combinación con nab-paclitaxel y carboplatino en tumores no escamosos. • CPNM metastásico en tumores tras quimioterapia previa; tumores con mutaciones EGFR o translocaciones ALK tras recibir tratamiento dirigido. • CPM-EE 1º línea: en combinación con carboplatino y etopósido. • CMTN sin QT previa y expresión PD-L1 ≥ 1%: en combinación con quimioterapia.

		• Carcinoma hepatocelular avanzado: en combinación con bevacizumab que no hayan recibido terapia sistémica previa. • Carcinoma hepatocelular avanzado sin QT previa: en combinación con bevacizumab.
Durvalumab (Imfinzi™)	PD-L1	• CPNM localmente avanzado con expresión PD-L1 ≥ 1% y cuya enfermedad no ha progresado tras quimiorradioterapia basada en platino. • CPM-EE 1º línea: combinación con carboplatino o cisplatino y etopósido.
Avelumab (Bavencio™)	PD-L1	• CCM metastásico 1º línea. • Urotelial avanzado tras progresión a QT basada en platino. • CCR avanzado 1º línea: en combinación con axitinib.
Dostarlimab (Jemperli™)	PD-L1	• Carcinoma de endometrio con dMMR ó MSI-H en recaída o avanzado que han progresado durante o después de un tratamiento previo basado en platino.

***ICIs**: Inhibidores de puntos de control inmunitario. **EMA**: Agencia Europea del Medicamento. **CCR**: Carcinoma de células renales; **CPNM**: Carcinoma de pulmón no microcítico; **EGFR**: Receptor del factor de crecimiento epidérmico. **ALK**: Quinasa del linfoma anaplásico. **MPM**: Mesotelioma pleural maligno; **CCECC:** Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello; **CUMI**: Carcinoma urotelial músculo invasivo; **CRC:** Cáncer colorrectal; **CCEE**: Carcinoma de células escamosas de esófago; **CE**: Cáncer de esófago; **CUGE**: Cáncer de la unión gastroesofágica; **CMTN**: Carcinoma de mama triple negativo; **CCM**: Carcinoma células de Merkel; **CPM-EE**: Carcinoma de pulmón microcítico enfermedad extendida; **dMMR**: Deficiencia del sistema de reparación de apareamientos erróneos; del inglés, mismatch repair deficiency; **MSI-H**: inestabilidad de microsatélites alta; del inglés, microsatellite instability high. **QT**: Quimioterapia. **CPS**: Puntuación positiva combinada; del inglés, combined positive score. **TPS**: Proporción de marcador tumoral; del inglés, tumor proportion score. Adaptado de las fichas técnicas de la EMA de cada fármaco (*11–20).*

El primer fármaco disponible fue ipilimumab. Su mecanismo de acción se basa en el bloqueo de CTLA-4, un freno natural a la activación del linfocito T en el proceso de presentación antigénica. Posteriormente, se desarrollaron los fármacos anti PD-1 que ejercen su mecanismo de acción a dos niveles. Por una parte, favoreciendo que los linfocitos T permanezcan más tiempo activados de manera similar a los anti CTLA-4; y por otra, reactivando el reconocimiento de la célula tumoral, que es capaz de expresar el ligando PD-1 como mecanismo de evasión del sistema inmunológico (21).

Se trata de una terapia inmuno-dirigida ya que el bloqueo se realiza sobre una molécula específica con efecto en el sistema inmunológico siendo el linfocito T citotóxico quien elimina la célula tumoral (22). Por tanto, resulta novedosa respecto a otros tratamientos oncológicos (quimioterapia y terapia dirigida) ya que no destruye directamente a las células tumorales. Este mecanismo de acción condiciona que los efectos secundarios de estas terapias denominados eventos adversos inmunorrelacionados (irAEs, del inglés immune-related adverse effects) no estén mediados por el propio fármaco sino por el sistema inmune. Así, los linfocitos T activados pueden afectar a

cualquier órgano, lo cual también explica por qué puede aparecer en cualquier momento y no tiene por qué desaparecer tras la retirada del fármaco.

La inmunoterapia se ha consolidado como un tratamiento estándar. En primer lugar, ha demostrado un beneficio clínico relevante mejorando la supervivencia libre de progresión (SLP) y la supervivencia global (SG) de pacientes con diferentes tumores metastásicos de mal pronóstico y con escasas opciones de tratamiento estándar. En segundo lugar, ha puesto de manifiesto un subgrupo de estos pacientes ("largos supervivientes") con supervivencias muy prolongadas, lo que se traduce en la aparición de una meseta en las curvas de SG. Y en tercer lugar, consigue este beneficio a costa de una toxicidad escasa, con un mejor perfil de tolerancia que la quimioterapia clásica. Por todo ello, su uso se está extendiendo en otros escenarios terapéuticos más precoces (adyuvancia y neoadyuvancia) (23).

Sin embargo, la inmunoterapia resulta eficaz en un número selecto de tumores y en una minoría de pacientes (aproximadamente sólo un 30%), probablemente en aquellos con una activación del sistema inmune pre-existente. Además, en ausencia de un biomarcador predictivo de respuesta robusto, desconocemos cómo seleccionar a los pacientes que responderán al tratamiento. En consecuencia, para beneficiar a un número mayor de pacientes, se han diseñado ensayos clínicos basándose en estrategias de combinación que generen un efecto sinérgico (antitumoral directo basado en la reducción de volumen y antitumoral indirecto basado en el aumento de la inmunogenicidad tumoral):

- En modelos animales, la quimioterapia puede inducir muerte celular y generar más antígenos tumorales (24). En carcinoma no microcítico de pulmón (CPNM) avanzado, la quimioterapia basada en platino en combinación con el bloqueo del eje PD-1 ha demostrado ser capaz de rescatar algunos pacientes refractarios a los inhibidores de PD-1 o PD-L1 en monoterapia.
- La neoangiogénesis tumoral puede inducir inmunosupresión tanto a nivel del microambiente tumoral como a nivel sistémico (25). Las terapias que normalizan esta vasculatura podrían reducir el grado de inmunosupresión y aumentar la eficacia del bloqueo del eje PD-1. Destacan los datos positivos en CCR, CNMP, hepatocarcinoma y carcinoma de endometrio.

- El bloqueo dual de PD-1 y CTLA-4 ha demostrado eficacia clínica en melanoma, CPNM, CCR o mesotelioma. Otras dianas como la inmunoglobulina de células T y dominio ITIM (TIGIT) y el gen 3 de activación de linfocitos (LAG-3) están siendo evaluadas en ensayos clínicos (26). En melanoma avanzado con expresión de PD-L1 < 1%, se ha aprobado la combinación de nivolumab con relatlimab (anti-LAG3) (19).

1.2 Toxicidad cardiovascular inmunorrelacionada

La aparición de irAEs se corresponde con cuatro mecanismos fisiopatológicos: el aumento de la actividad de las células T contra los antígenos presentes en el tumor y los tejidos sanos, el aumento de niveles previos de autoanticuerpos, la activación de citoquinas reguladoras del proceso inflamatorio o la generación de inflamación mediada por el sistema del complemento (27).

Se desconoce la verdadera incidencia y prevalencia de estos eventos, aunque se estima una incidencia en torno al 66% (28). El espectro de toxicidad es amplio, produciendo con mayor frecuencia alteraciones cutáneas, gastrointestinales, hepáticas y endocrinológicas. Menos frecuentemente, se han descrito toxicidades de la práctica totalidad de órganos y sistemas: pulmonar, cardiaca, muscular, osteoarticular, neurológica y hematológica. Pueden encontrarse patrones de presentación de estos eventos dependiendo del tipo de agente utilizado, el tumor tratado y el tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento (29). Así pues, la colitis y la hipofisitis son más frecuentes con el uso de agentes anti-CTLA-4; mientras que, la neumonitis, las mialgias, las alteraciones tiroideas y los eventos adversos cutáneos como el vitíligo predominan con el uso de anticuerpos anti-PD-1 o anti-PD-L1. En cáncer de pulmón, es más habitual el diagnóstico de neumonitis; por el contrario, en melanoma es más común la colitis. Por último, la aparición de estos eventos adversos es más precoz cuando se administra la combinación de ICIs (media de tiempo de aparición de 14.5 días frente a 40 días con monoterapia) (30).

La mayoría de los irAEs son leves y reversibles con tratamiento conservador. El 14% de las toxicidades son grado 3-4, requiriendo hospitalización y colaboración multidisciplinar para acortar tiempos de diagnóstico y su correcto manejo. Esta toxicidad es mayor con los anticuerpos anti-CTLA-4 que con los anti-PD-1/PD-L1, y se incrementa

con la combinación de ambos. Excepcionalmente, se ha descrito toxicidad letal: un meta-análisis que incluyó 112 ensayos con un total de 19217 pacientes encontró un 0,36% de mortalidad relacionada con el tratamiento en los pacientes tratados con anti-PD-1, un 0,38% con anti-PD-L1, un 1.08% con anti-CTLA-4 y un 1.23% con la combinación de PD-1/PD-L1 y CTLA- 4 (30). Hasta el momento actual no se ha logrado demostrar si presentar toxicidad se correlaciona con mejores respuestas e incluso supervivencias prolongadas (31).

Desde el punto de vista cardiovascular, en los pacientes tratados con ICIs se ha descrito toxicidad aguda, con afectación del pericardio, vasculitis (arteritis de la temporal y polimialgia reumática), arritmias supraventriculares, miocardiopatía de estrés y miocarditis, siendo éste último, el evento adverso globalmente más reportado en la literatura (32,33) (Tabla 2). Además, cada vez existe más evidencia de daño cardiológico tardío, manifestado principalmente en forma de disfunción ventricular izquierda y fallo cardiaco (34).

Tabla 2. Comparación de eventos adversos inmunorrelacionados con el total de eventos adversos registrados en VigiBase (1967-01/2018).

		Inmunoterapia	**Base de datos completa**	**IC/IC$_{025}$**
Número total de eventos adversos		31,321	16.343.451	3.47/3.2
Miocarditis		122 (0,39)	5.515 (0.03)	1.93/1.63
Enfermedades del pericardio		95 (0,3)	12,800 (0.08)	0.75/0.56
Arritmias supraventriculares		222 (0,71)	68.597 (0.42)	0.36/0.3
Vasculitis	**Total**	82 (0,26)	33,289 (0,2)	0.36/0.03
	Arteritis temporal	18 (0,06%)	696 (<0,1%)	3.33/2.59
	Polimialgia reumática	16 (0,05%)	1,709 (0,01%)	2.12/1.33
Insuficiencia cardiaca		225 (0,72)	142.502 (0.87)	−0.28/−0.47
Hemorragia cerebral		250 (0,8)	179,621 (1,1)	−0.46/−0.65
Enfermedad endocárdica		8 (0,03)	3,149 (0,02)	0.38/−0.79

Isquemia cerebral	195 (0,62)	161,618 (0,99)	−0.67/−0.88
Alteraciones cardiacas de la conducción	37 (0,12)	26,008 (0,16)	−0.42/−0.93
Infarto de miocardio	167 (0,53)	163,.908 (1)	−0.91/−1.14
Isquemia arterial sistémica	203 (0,65)	215,741 (1,32)	−1.02/−1.23
Shock cardiogénico	136 (0,43)	144,825 (0,89)	−1.03/−1.28
Hipertensión con daño orgánico	198 (0,63)	239,232 (1,46)	−1.2/−1.42
Prolongación QT / Torsade de pointes	22 (0,07)	31,642 (0,19)	−1.44/−2.11
Arritmias ventriculares	22 (0,07)	33,504 (0,2)	−1.52/−2.19
Alteraciones de las válvulas cardiacas	2 (0,01)	25,500 (0,16)	−4.3/−6.89

Adaptado de Salem et al. (32).

2 Valoración del miocardio mediante resonancia magnética cardiaca

2.1 Fundamentos de la resonancia magnética cardiaca

La resonancia magnética del corazón (RMC) proporciona información sobre la morfología y la función del miocardio. Además, permite la caracterización tisular de forma no invasiva (infiltración grasa, edema, necrosis o fibrosis) (35). Como principales ventajas destaca su alta reproducibilidad y que no utiliza radiación ionizante. Sus contraindicaciones se recogen en la Tabla 3.

Tabla 3. Contraindicaciones de la RMC.

- Pacientes portadores de materiales ferromagnéticos (marcapasos, desfibriladores implantables, clips de aneurisma cerebral, implantes cocleares o estimuladores neurales).
- Cuerpos extraños metálicos, especialmente intraoculares (esquirlas, metralla)
- Implantes cocleares o estimuladores neurales
- Intolerancia al decúbito o claustrofobia

Un sistema de resonancia magnética consta de un imán generador del campo magnético constantes (1.5 o 3 Tesla en cardiología habitualmente), tres pares de bobinas generadoras de gradientes (situadas entre el paciente y el imán) y una antena de radiofrecuencia de transmisión y recepción. Por convención, el campo magnético se considera que está alineado con el eje longitudinal. En presencia de este campo magnético externo, los protones de hidrógeno se alinean en sentido paralelo o antiparalelo generando un vector neto de magnetización alineado con el eje longitudinal. Para cambiar la orientación del vector hacia el plano transversal se administran pulsos de radiofrecuencia. Tras la finalización del pulso, la magnetización vuelve a su estado inicial mediante un proceso de liberación de energía denominado relajación longitudinal (constante de tiempo T1) y transversal (constante de tiempo T2). Cada tejido tiene unas propiedades diferentes de densidad protónica y por tanto, unos tiempos de relajación diferentes. Así, el agua libre tiene un T1 y T2 largos y las moléculas de grasa un T1 y T2 cortos. Dado que los tiempos de relajación suelen ser rápidos, deben realizarse combinaciones de pulsos y gradientes para la obtención de imágenes. Estas combinaciones se denominan secuencias y suelen

adquirirse en apnea requiriendo sincronismo cardiaco, con una duración global del estudio de unos 30-45 minutos (36).

El gadolinio es el agente de contraste más usado. Tras su administración intravenosa, pasa al compartimento intravascular y en 1-2 minutos al espacio intersticial. Se acumula en situaciones de pérdida de membrana celular (necrosis aguda) o expansión del espacio intersticial (fibrosis intersticial). Se elimina por vía renal, siendo sus principales contraindicaciones para su utilización el filtrado glomerular (FG) ≤ 30 ml/min o la necesidad de diálisis (37).

2.2 Estudio de la patología inflamatoria con resonancia magnética cardiaca

En situaciones de inflamación miocárdica, se inicia una respuesta humoral celular generándose un acúmulo de células inflamatorias y un aumento del espacio extracelular y del contenido de agua, pudiendo asociarse o no a alteraciones de la contractilidad miocárdica. Si persiste este estado inflamatorio, se desencadena necrosis y/o apoptosis de los cardiomiocitos dando lugar a un remodelado cardiaco posterior y fibrosis. Todos esos procesos fisiopatológicos pueden traducirse en áreas de edema y necrosis parcheadas con afectación subepicárdica o mesocárdica que pueden ser detectados en la RMC.

El protocolo recomendado de adquisición e interpretación de imágenes para su estudio incluye: secuencias de cine, secuencias de edema, secuencias con contraste exógeno y técnicas paramétricas de caracterización tisular.

2.2.1 Evaluación de volúmenes y función sistólica ventricular

Se realiza a través de secuencias en modo cine (SSFP, balanced steady-state free precession). A diferencia del ecocardiograma, no depende de la ventana acústica y tiene una mejor reproducibilidad. Por ello, es la técnica de referencia para valorar función, volúmenes y masas ventriculares. También permite detectar anomalías de la motilidad segmentaria.

2.2.2 Evaluación de la presencia de edema miocárdico y detección de hiperemia

La inflamación aguda del miocardio aumenta la cantidad de agua libre, prolongando los tiempos de relajación de T1 y T2. El edema se valora a través del cociente entre la intensidad de señal (IS) del miocardio y el músculo esquelético en

secuencias potenciadas en T2. Para el diagnóstico de inflamación miocárdica, un valor igual o mayor de 2 tiene una sensibilidad, especificidad y exactitud diagnóstica del 84%, 74% y 79% respectivamente (38). Las imágenes de recuperación de inversión (STIR, short-tau inversion-recovery) potenciadas en T2 presentan una baja relación contraste-ruido, impidiendo la detección de mínimos cambios en el tejido de algunos pacientes. Además, para su correcta interpretación es necesaria la existencia de un área de miocardio "normal" o sano que sirva de referencia y permita detectar diferencias regionales con el tejido enfermo.

El aumento de permeabilidad vascular o hiperemia se realiza con secuencias potenciadas en T1 antes y después de la administración de gadolinio (realce precoz de gadolinio, RPG). Una razón de incremento igual o mayor de 4 de la IS en miocardio con respecto al músculo esquelético o un realce miocárdico absoluto aumentado (igual o superior a 45%) apoya el diagnóstico de inflamación aguda (39,40). Las imágenes de RPG se consideran las menos robustas, encontrándose muy influenciadas por artefactos respiratorios.

2.2.3 Realce tardío de gadolinio

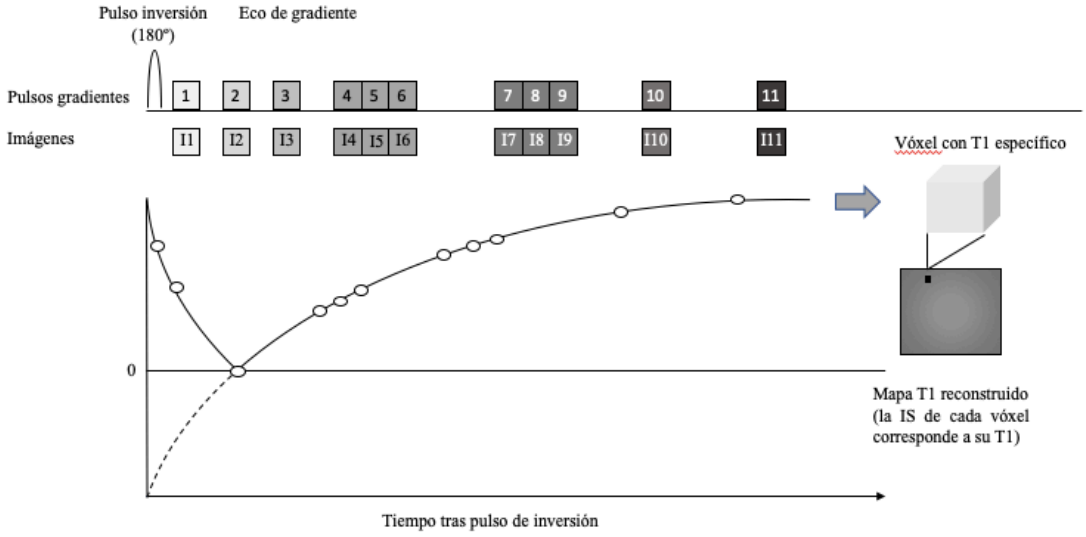
Las imágenes de realce tardío de gadolinio (RTG) se obtienen mediante un eco de gradiente potenciado en T1, en diástole y al menos diez minutos después de la administración de contraste. Debe valorarse su localización por segmentos, distribución (lineal, parcheada o difusa) así como su patrón de aparición. Su presencia, habitualmente de localización subepicárdica y con distribución parcheada, es altamente específica de inflamación miocárdica, apareciendo en más del 88% de los casos (41). Datos recientes han demostrado una sensibilidad limitada de la técnica de RTG, principalmente en pacientes con un inicio de la enfermedad menos común, como presentaciones arrítmicas o cardiomiopáticas. Estos resultados correlacionados con la histología, demuestran que el RTG puede ser menos sensible para la detección de miocarditis con lesión de miocitos limitada o no focal.

2.2.4 Técnicas paramétricas de caracterización tisular

Los métodos convencionales de caracterización del miocardio (detección de edema, hiperemia y RTG) realizan una caracterización tisular cualitativa comparando tejido patológico con tejido normal. Con las técnicas paramétricas se pretende el paso de una valoración cualitativa o relativa a una valoración cuantitativa en valores absolutos,

ofreciendo una valoración objetiva de afectación de los componentes intracelular y extracelular. Estas técnicas mejoran el rendimiento diagnóstico y disminuyen la variabilidad en la caracterización tisular focal y difusa (42). Para generar un mapa de T1 nativo se deben realizar secuencias muy cortas que a su vez generan rápidamente varias imágenes con las cuales se obtiene una curva de IS frente a tiempo que permite calcular el T1 en cada vóxel (Figura 4). La obtención de mapas T2 es similar. Los mapas nativos de T1 y T2 aportan información tanto de miocitos como de intersticio, basándose en contraste endógeno. Las técnicas de cuantificación de volumen extracelular (VEC) aportan información únicamente del intersticio, basándose en la comparación de las propiedades de relajación antes y después del contraste de gadolinio. Los valores normales de T1 y T2 nativos deben estar establecidos para cada máquina en función de los rangos locales de normalidad. El VEC normal se sitúa entre el 25-30%.

Figura 4. *Esquema simplificado de la secuencia MOLLI empleada en el estudio de mapas T1.*



La secuencia MOLLI es una secuencia inversión-recuperación. Tras un pulso de inversión, se obtienen once imágenes obtenidas con diferentes tiempos de inversión. A partir de las mismas se reconstruye la curva que permite calcular el T1 específico para cada vóxel. Por tanto, en las imágenes de los mapas paramétricos cada vóxel contiene una información cuantitativa relativa a las propiedades de relajación específicas de ese tejido.

2.3 Recomendaciones de monitorización y evaluación pronóstica

La capacidad de la RMC para detectar inflamación en los primeros siete días desde el inicio de los síntomas es baja (43). Por lo que en casos de alta sospecha clínica, puede realizarse una segunda RMC dos o tres semanas después de la aparición de los síntomas (44). En cuanto al pronóstico, la disfunción ventricular (fracción de eyección del

ventrículo izquierdo, FEVI, ≤ 40%) y el RTG (sobre todo si afectación parcheada y localización intramiocárdica y/o septal) se asocian con una mayor probabilidad de eventos cardiacos en el seguimiento (45,46).

3 Miocarditis asociada a inhibidores de puntos de control inmunitario

3.1 Definición y epidemiología

La miocarditis es una enfermedad inflamatoria del miocardio. Aunque su etiología no siempre es identificada, se reconocen como potenciales causas las infecciones virales, los fármacos y las enfermedades autoinmunes. En la práctica clínica, el diagnóstico de esta entidad se suele realizar a partir de criterios clínicos (puede cursar de forma asintomática o sintomática con diferente gravedad, desde disnea o dolor torácico leve a shock cardiogénico) y de criterios diagnósticos basados en técnicas no invasivas, siendo la técnica de referencia la RMC. Por ello, la biopsia miocárdica por su carácter invasivo se reserva para casos dudosos, estableciéndose el diagnóstico confirmatorio a partir de criterios histológicos (criterios de Dallas) e inmunohistoquímicos (Tabla 4). Tanto el tratamiento como el pronóstico dependen de la etiología (47).

En relación a esta entidad, el grupo de trabajo de miocardiopatías y enfermedades del pericardio de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) ha descrito dos entidades no excluyentes entre sí: la cardiomiopatía inflamatoria definida como miocarditis asociada a disfunción cardiaca (diagnóstico histológico y funcional); y la cardiomiopatía dilatada definida como alteración morfológica y funcional del corazón (diagnóstico clínico) (48).

Tabla 4. Criterios de miocarditis

Criterios histológicos (Criterios de Dallas)	Infiltrados inflamatorios en el miocardio, asociados a degeneración miocitaria y necrosis de causa no isquémica
Criterios inmunohistoquímicos	Infiltrado inflamatorio anormal definido como ≥ 14 leucocitos/mm^2, incluyendo hasta 4 monocitos/mm^2 con presencia de Linfocitos T CD3+ ≥ 7/mm^2

El uso cada vez más habitual en la práctica clínica de los ICIs y la concienciación entre los especialistas médicos de esta toxicidad emergente, explica el aumento progresivo de la incidencia de la miocarditis en los últimos años, la cual se sitúa entre el 0.06%-1%. (49,50). Prueba de ello es que la mayoría de los 122 casos de VigiBase descritos entre 2008-2018 por Salem et al. fueron descritos en los dos últimos años (32). También, la serie de 250 pacientes con miocarditis de Al-Kindi y Olivera, mostró un

incremento de casos a lo largo del tiempo: 18 entre 2012-2015, 70 en 2016 y 162 en 2017 (51).

No obstante, algunos autores sugieren que la incidencia podría estar infraestimada ya que se han comunicado los casos fundamentalmente graves. Este hecho junto con la ausencia de protocolos cardiológicos y de una definición de miocarditis inducida por ICIs estandarizada, puede explicar por qué la mayoría de casos no se han descrito en los ensayos clínicos que dieron la aprobación de estos fármacos sino en la práctica clínica habitual (52).

La miocarditis suele ser un evento de aparición de precoz, en torno a los 2 primeros meses de tratamiento, sobre todo tras la administración del 1º y 2º ciclo, aunque también se han descrito casos tardíos (incluso hasta 454 días después en la serie de Escudier et al) (50,53,54). Por lo que, no está aclarado si estos casos tardíos se corresponden con una miocarditis no detectada en fase aguda o bien, desarrollada tardíamente debido a un fenómeno de inflamación sistémica persistente. Existe una clara relación entre el incremento del riesgo de desarrollarla con la combinación de dos fármacos pertenecientes a la familia de la inmunoterapia (55). Otros factores de riesgo identificados han sido la edad (pacientes con 75 años o mayores) y el sexo, teniendo las mujeres mayor riesgo de desarrollar miocarditis. En la literatura, también se ha descrito la existencia de una enfermedad autoinmune, la afectación cardiovascular preexistente, la obesidad o la diabetes mellitus como potenciales factores de riesgo. En otras ocasiones, se presenta con otros irAEs (miositis en un 25% de los pacientes y miastenia gravis) que pueden empeorar el pronóstico. Por ejemplo, en pacientes con miositis concomitante la mortalidad es más alta (51.7% vs 14.9% en pacientes sin miocarditis) (56,57).

3.2 Mecanismo de toxicidad

En el estudio histológico cardiaco de pacientes y modelos de monos con miocarditis predomina la infiltración de linfocitos T CD4 + y CD8 +, algunos macrófagos (CD68 +) y algunas células T reg ($FoxP3^{+}$) junto con aumento de quimiocinas (IL-4, IL-6, IL-10, IFN gamma y TNF alfa) (49,58). Para explicar estos hallazgos se han propuesto dos hipótesis (59).

Por un lado, se ha descrito la teoría del "antígeno compartido" entre el tumor y el músculo cardíaco (mimetismo molecular). Se han encontrado poblaciones clonales de

células tanto en tumor como en músculo cardiaco y la presencia de antígenos musculares específicos (desmina y troponina) en el tumor. Por lo que, los linfocitos T y los macrófagos infiltrarían el músculo cardíaco tras el inicio del tratamiento con ICIs. Este mecanismo sería similar al descrito en la miocarditis de etiología vírica (60).

Por otro lado, al igual que las células tumorales, los cardiomiocitos también pueden emplear las vías PD-1 / PD-L1 y CTLA-4 como mecanismo de freno natural para mantener a las células T autorreactivas en un estado de anergia y por tanto, evitar que se activen en condiciones fisiológicas (61). En modelos preclínicos de ratones el bloqueo del eje PD-1/PD-L1 induce miocarditis y miocardiopatía dilatada autoinmune mediada por células T CD8 + (62).

3.3 Presentación clínica, pruebas de laboratorio e imagen

La miocarditis por ICIs tiene aspectos que la diferencian de las miocarditis agudas clásicas, tanto en su presentación como manejo. La sintomatología es inespecífica y comprende un espectro amplio de síntomas siendo los más comunes, la disnea o el dolor torácico (63). Aunque puede aparecer de forma indolente presentando únicamente leve deterioro de la función ventricular, en casi la mitad de los pacientes de la serie de Mahmood se presentó como un evento adverso mayor (paro cardiaco, shock cardiogénico, bloqueo completo) (50).

3.3.1 Biomarcadores

En 1988, el Grupo de Trabajo de definiciones de biomarcadores de los institutos nacionales de Salud definió un biomarcador como “una característica que se mide y evalúa objetivamente como un indicador de procesos biológicos normales, procesos patógenos o respuestas farmacológicas a una intervención terapéutica" (64). Desde el punto de vista cardiovascular, los biomarcadores que nos pueden hacer sospechar la presencia de miocarditis son:

1. La troponina se considera el biomarcador de elección para el diagnóstico de daño miocárdico. Se trata de una proteína que participa en el acoplamiento entre la actina y la miosina durante la contracción muscular. Se encuentra formada por tres subunidades (troponina T, troponina I y troponina C) que se liberan a la sangre cuando se produce un daño en la membrana celular (65). Tanto la troponina T como la I, presentan una especificidad y sensibilidad altas

para la detección de daño miocárdico porque presentan una estructura diferente a las del músculo esquelético. En sujetos sanos los valores de troponina T cardiaca son bajos o indetectables; mientras que, en sujetos con lesión miocárdica, se elevan y pueden permanecer aumentados días después. Como principales limitaciones destaca su elevación en determinadas circunstancias (hemoglobina < 10 g/L, bilirrubina > 2.5 mg/dL, triglicéridos > 1500 mg/dl, insuficiencia renal, hipotiroidismo, tromboembolismo pulmonar agudo o tras realizar ejercicio vigoroso) y su momento de medida (en casos muy precoces puede no ser detectada, requiriendo una segunda medida en caso de alta sospecha) (66,67).

En el ámbito oncológico, se ha testado la troponina para detectar precozmente toxicidad cardiaca asociada a agentes antitumorales así como establecer su correlación con el desarrollo de eventos adversos. Se recomienda la determinación de troponina previo al inicio de tratamientos potencialmente cardiotóxicos y que los pacientes con niveles elevados sean valorados en cardiología previo a su inicio (68,69). Durante el tratamiento se deben medir los niveles periódicamente y en caso de elevación persistente realizar una prueba de imagen cardiológica (70).

En el contexto de una miocarditis asociada a ICI, hasta el 94% de los pacientes diagnosticados de miocarditis secundaria a ICIs elevan niveles de troponina T. Además, los niveles son más altos en aquellos que desarrollan eventos adversos con más gravedad. Por lo que, no sólo tienen implicación diagnóstica sino también pronóstica (50). También se ha estudiado la evidencia de la troponina en el screening (71). Pero dado que los estudios incluyen un pequeño número de pacientes, se necesitan estudios con un mayor número de pacientes para que la troponina T pueda sea un mejor predictor del riesgo de desarrollo de miocarditis. Como los síntomas de debut (disnea y astenia) pueden solaparse con una miositis, se recomienda usar la isoenzima MB de la creatinquinasa MB (CK-MB) si no hay troponinas disponibles, y usar CK total en ausencia de CK-MB y troponina (52). En la Tabla 5, se muestran los principales estudios que relacionan troponina y uso de ICI.

Tabla 5. Estudios de troponina e ICIs.

Autores	Número pacientes (n)	ICIs	Conclusiones
Waliany et al (72)	214	No especificado	24 pacientes tenían niveles positivos de troponina. Tres pacientes presentaron miocarditis. En los otros pacientes estos valores se atribuyeron a otras etiologías.
Petricciuolo et al (73)	30	Pembrolizumab Nivolumab Atezolizumab Duravalumab	Un nivel basal de troponina por encima de 14 ng/l, puede ser predictor de muerte cardiovascular, ictus, accidente isquémico transitorio, embolia pulmonar, infarto de miocardio no mortal, insuficiencia cardíaca de nueva aparición y también empeoramiento de la afectación cardíaca a los 3 meses.
Lee Chuy et al (74)	76	Ipilimumab + Nivolumab	Se observaron niveles de troponina I no diagnósticos mínimamente detectables en 13 pacientes. Ninguna desarrolló miocarditis clínica o subclínica o un MACE.
Sarocchi et al (75)	59	Nivolumab	Se observaron niveles por encima de la normalidad en 7 pacientes, uno al inicio del estudio y seis durante el tratamiento. En un solo paciente se interpretó como miocarditis subclínica relacionada con ICIs.

***ICIs**: Inhibidores de puntos de control inmunitario. **MACE**: Evento cardiovascular mayor. Adaptado de Delombaerde et al (2021).*

2. Los péptidos natriuréticos (péptido natriurético auricular, péptido natriurético cerebral (BNP) y péptido natriurético tipo C) son hormonas liberadas por los cardiomiocitos que participan en el mantenimiento de la homeostasis cardiovascular. La porción N-terminal del pro-péptido natriurético tipo B (NT-proBNP) (forma inactiva) y el BNP (forma activa) son los más utilizados

en la práctica clínica. Sus concentraciones aumentan en estados patológicos como la distensión de las cámaras cardiacas, expansión de volumen (insuficiencia cardiaca, insuficiencia renal e hiperaldosteronismo primario) o reducción del aclaramiento de péptidos (insuficiencia renal).

En el ámbito de la cardiotoxicidad, se considera un reflejo del estrés miocárdico. Aunque su utilidad está menos definida que en el caso de las troponinas, las elevaciones se han correlacionado con el desarrollo de cardiotoxicidad por antraciclinas y otros tipos de quimioterápicos, sin ser predictivo de eventos cardiacos. Se recomienda su detección previo al inicio del tratamiento y durante el tratamiento para complementar a la troponina y así ayudar a estratificar el riesgo de desarrollo de cardiotoxicidad de los pacientes (70).

En el contexto de una miocarditis mediada por ICIs, su interpretación es compleja ya que, los niveles pueden elevarse en respuesta a otros estados inflamatorios (76). El 66% de los casos de Mahmood et al. elevaron niveles de NT-proBNP, aunque no fueron predictores de eventos cardiovasculares mayores (MACEs) (50).

3. Tanto la proteína C reactiva como la velocidad de sedimentación globular, son marcadores inespecíficos de procesos inflamatorios. Aunque pueden estar elevados en procesos clínicos como la miocarditis y pericarditis, por el momento no se han utilizado como biomarcadores específicos en miocarditis asociadas a ICIs (48).

3.3.2 Electrocardiograma

El electrocardiograma (ECG) es una prueba que registra la actividad eléctrica del corazón realizando una representación gráfica de la misma. En la práctica clínica diaria es una prueba ampliamente utilizada ya que constituye una herramienta barata y ampliamente disponible. Su uso es complementario para el diagnóstico de miocarditis ya que su alteración refleja la existencia de una anomalía cardiaca. De manera característica en la miocarditis las alteraciones observadas en el ECG deben ser dinámicas (cambios desde el inicio) en un periodo de tiempo considerable desde el inicio del síndrome. A pesar de que las alteraciones basales del ECG no son predictivas de riesgo de desarrollar miocarditis, puede ser útil para su futura comparación con otros ECG (74).

Existen dos registros internacionales multicéntricos de miocarditis por ICIs. En el primer registro, se comparó el ECG al diagnóstico y el EGC basal observándose cambios inespecíficos (taquicardia sinusal, ensanchamiento QRS, bloqueo de rama izquierda, prolongación del intervalo QT corregido (QTc), alteraciones en ST y onda T). Durante la hospitalización también se analizó el ECG al ingreso con los sucesivos, observándose diversas alteraciones generalmente solapadas (17% de bloqueos auriculoventriculares completos, 23,8% de arritmias supraventriculares y 15% de arritmias ventriculares sostenidas o fibrilaciones ventriculares). Los bajos voltajes y las ondas Q patológicas se asociaron con mayor mortalidad (77). En el segundo registro, se analizó el intervalo QTc y el ensanchamiento del QRS, en tres ECG realizados en diferentes tiempos: pretratamiento, durante el tratamiento cuando todavía no había miocarditis y al diagnóstico de miocarditis. La duración del QRS fue mayor en aquellos pacientes con diagnóstico de miocarditis respecto a sus ECG previos o respecto a los pacientes que no presentaron miocarditis. No se observaron diferencias en el alargamiento del QTc (78).

3.3.3 Ecocardiograma

El ecocardiograma transtorácico (ETT) es una técnica de imagen cardiaca barata, no invasiva y ampliamente disponible para el diagnóstico de cardiopatía que utiliza ultrasonidos para analizar la morfología y la función cardiaca. Es un método diagnóstico preciso para el despistaje de enfermedad cardiaca y para el seguimiento de los enfermos con cardiopatías conocidas. La ecocardiografía es el estudio de imagen de primera línea para evaluar la función cardíaca (función sistólica ventricular izquierda, anomalías en el movimiento de la pared segmentaria y cambios en la esfericidad del ventrículo) y se suele realizar en pacientes con síntomas cardiacos agudos o subagudos. Generalmente, las dimensiones cardiacas son normales en formas agudas mientras que la remodelación y la dilatación representan generalmente un proceso más crónico (79). En el ámbito de la cardiotoxicidad, se considera la técnica de elección en Cardio-Oncología por su disponibilidad, su bajo coste y facilidad de realización.

El desarrollo de nuevas técnicas ecocardiográficas como el strain longitudinal global (SLG, definido como la deformación que sufre el miocardio con respecto a su forma original, a lo largo del ciclo cardiaco), ha reforzado la capacidad de evaluar precozmente la disfunción del ventrículo izquierdo (80). Su utilidad diagnóstica y

pronóstica durante el tratamiento con quimioterapia se ha evaluado en diversos estudios (81). Las reducciones ≥ 15% en el SLG durante el tratamiento o valores absolutos de *strain* < -12% se comportan como predictores independientes de desarrollo de cardiotoxicidad o eventos clínicos relevantes (82).

En la miocarditis asociada a ICIs, se considera una prueba de imagen de primera línea. La fracción de eyección (conservada en torno al 30-50% de los pacientes dependiendo de la serie), la variación de la fracción de eyección respecto al valor basal, la variación del tamaño del ventrículo izquierdo (diámetro telediastólico) ni la presencia de derrame pericárdico han demostrado ser predictores de eventos adversos (50). En un estudio retrospectivo de pacientes con inmunoterapia, aquellos con diagnóstico de miocarditis presentaron una caída en sus valores del strain, que independientemente de la FEVI, mejoraron tras la instauración de tratamiento. Mientras que, los niveles de strain no se alteraron en pacientes sin miocarditis. Entre ambos grupos (presencia o no de miocarditis), no se encontraron diferencias en los niveles basales del SLG. Además del valor diagnóstico, la disminución del SLG fue predictora de eventos adversos mayores: por cada caída del 1% en relación con los valores de strain longitudinal respecto basales, se produjo un aumento en 1,5 veces de probabilidades de presentar MACEs entre individuos con fracción de eyección reducida; mientras que, en pacientes con función preservada fue de 4,4, veces. La principal limitación del estudio en el que se publicaron estos resultados es que no todos los pacientes tenían medida del SLG, presentando el SLG basal sólo el 30% de los pacientes estudiados. Además, se desconoce si este descenso ocurrió antes de la aparición de clínica por miocarditis (83).

3.3.4 Diagnóstico basado en resonancia magnética cardiaca

La RMC constituye la prueba de imagen no invasiva de elección para el diagnóstico y evaluación del pronóstico en pacientes con sospecha de miocarditis.

En el año 2009, se propusieron los criterios de Lake Louise para establecer el diagnóstico de miocarditis por RMC (Tabla 6) (84). En el contexto clínico de sospecha de miocarditis aguda (con una duración de síntomas < 14 días), si se cumplen dos de los tres criterios, los hallazgos de la RMC son compatibles con una sensibilidad, 81%; especificidad, 71%; y precisión diagnóstica, 79% respectivamente. Por el contrario, el rendimiento diagnóstico de estos criterios empeora en los casos crónicos (sensibilidad, 63%; especificidad, 40%; y precisión diagnóstica, 52%) (43).

Tabla 6. Criterios de Lake-Louise.

1. Aumento de intensidad de la señal miocárdica regional o global en secuencias potenciadas en T2 (STIR) con una razón de edema respecto al músculo esquelético ≥ 2.

2. Aumento de realce precoz con gadolinio miocárdico global en imágenes potenciadas en T1. Razón de realce precoz de gadolíneo relativo a músculo esquelético (> 4) o incremento de la IS miocárdica absoluta (≥ 45%).

3. Presencia de al menos una lesión focal con patrón no isquémico en RTG.

***RTG**: Realce tardío de gadolinio. **IS**: Intensidad de señal. **STIR**: short inversión time inversion recovery. Adaptado de Friedrich et al (2019).*

Posteriormente, en los últimos años se han realizado varios estudios que incluyen mapeo de T1 y T2. En el estudio más grande, un metanálisis con 1308 pacientes incluidos, se observó el T1 nativo como mejor parámetro, la superioridad del mapeo de T2 en comparación con las secuencia habituales potenciadas en T2 y el valor similar del realce tardío al mapeo de T2 y a la fracción de volumen extracelular (Tabla 7) (85). Estas conclusiones llevaron a la publicación de una actualización de los criterios de Lake-Louise (Tabla 8). Desde entonces, para el diagnóstico de una miocarditis al menos hay que utilizar un criterio T2 (ya sea secuencias potenciales en T2 habituales o mapeo T2) y al menos un criterio T1 (mapeo T1 o realce tardío de gadolinio). Con esta modificación se alcanza una sensibilidad del 87,5% y una especificidad del 96,2%. Como criterios de apoyo adicionales se describe la presencia de derrame pericárdico y la disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (alteraciones de la motilidad global o segmentaria) (86).

Tabla 7. Sensibilidad y especificidad de diferentes criterios para valoración de miocarditis en RMC.

Test índice	Nº de estudios	N	PV	NV	Sensibilidad	Especificidad	Área bajo la curva	Probabilidad de diagnóstico	Verosimilitud positiva	Verosimilitud negativa
Mapeo T1 nativo	7	583	286	213	0.89 (0.79-0.94)	0.90 (0.78-0.96)	0.95 (0.93-0.97)	71.31 (17.70-287.22)	8.87 (3.69-21.34)	0.12 (0.06-0.26)
Mapeo T2	6	381	165	128	0.78 (0.65-0.87)	0.84 (0.72-0.92)	0.88 (0.85-0.91)	19.19 (10.37-35.46)	4.97 (2.92-8.44)	0.26 (0.16-0.41)
Fracción de volumen extracelular	5	372	165	114	0.75 (0.67-0.82)	0.76 (0.66-0.84)	0.81 (0.78-0.85)	9.62 (5.62-16.48)	3.15 (2.19-4.53)	0.33 (0.25-0.43)
Secuencia potenciada de T2	15	1056	428	332	0.68 (0.59-0.75)	0.91 (0.75-0.97)	0.80 (0.76-0.83)	20.44 (6.65-62.87)	7.33 (2.61-20.60)	0.36 (0.28-0.46)
Realce de gadolinio tardío	17	1308	531	444	0.68 (0.56-0.77)	0.96 (0.87-0.99)	0.87 (0.84-0.90)	54.26 (12.38-237.78)	18.64 (4.93-70.43)	0.34 (0.24-0.47)
Realce precoz de gadolinio	10	710	289	189	0.70 (0.61-0.78)	0.74 (0.61-0.84)	0.78 (0.74-0.81)	6.77 (3.65-12.55)	2.73 (1.77-4.23)	0.40 (0.31-0.53)
Criterio de Lake Louise	8	577	283	181	0.78 (0.72-0.83)	0.88 (0.68-0.96)	0.83 (0.79-0.86)	26.78 (7.65-93.76)	6.64 (2.20-20.10)	0.25 (0.19-0.32)

Adaptado de C. Kotanidis et al. (2018).

Tabla 8. Criterios de Lake-Louise modificados

Criterios principales	Edema miocárdico (incremento T2 o imagen T2-STIR)
	Lesión miocárdica no isquémica (incremento T1 nativo, elevación de VEC o presencia RTG con patrón no isquémico)
Criterios de apoyo	Pericarditis (Derrame pericárdico en imágenes cine o RTG anormal, T2 o T1)
	Disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (alteraciones de motilidad global o segmentaria)

***RTG**: Realce tardío de Gadolinio. **STIR**: short time inversion recovery. **VEC**: volumen extracelular. Adaptado de Ferreira et al (2018).*

La experiencia del uso de RMC en pacientes con miocarditis inmunorrelacionada se basa en los siguientes estudios:

- En una serie retrospectiva multicéntrica con 103 pacientes con diagnóstico de miocarditis secundaria a ICI en práctica clínica habitual, se valoró el RTG y la secuencia T2-STIR. El 61% tenían una FEVI por encima o igual del 50%. El 48% del total de pacientes presentaron RTG (55% si presentaban FEVI reducida). La presencia de RTG aumentaba de un 21,6% si se realizaba la RMC en los primeros días a un 72% si se realizaba a partir del 4º día hasta el alta. El 28% de los pacientes (30% si la FEVI estaba reducida y 26% si la FEVI estaba conservada) presentaron edema. Cincuenta y seis pacientes disponían de análisis histopatológico de los cuales presentaban RTG en un 35% de los pacientes con fibrosis patológica y un aumento de STIR ponderado en T2 en un 26% con infiltración linfocítica. Por lo que, los autores concluyen que la valoración de la caracterización tisular cualitativa por RMC puede ser limitada. El 40% de los pacientes presentó un MACE en los 5 meses siguientes, sin relacionarse con el RTG o la existencia de edema (87).
- Teniendo en cuenta que el estudio anterior, como limitación, carecía de técnicas cuantitativas, los mismos autores publicaron una nueva serie con 136 pacientes (63% contaban con mapas T1 y 58% con mapas T2). En comparación con los controles, los tiempos T1 y T2 fueron patológicos en el 78% y 43% de los pacientes respectivamente. Todos los pacientes cumplieron al menos un criterio de Lake Louise modificado (53% el criterio de edema miocárdico (T2) y 95% el criterio de daño miocárdico no isquémico (T1); el 48% cumplieron dos criterios).

Por lo que, el uso de los mapas T1 y la aplicación de los criterios modificados de Lake-Louise aportan un valor importante al diagnóstico. Además, los mapas T1 tienen valor pronóstico en pacientes con miocarditis por ICIs dada su relación con la presencia de eventos cardiovasculares durante el seguimiento (88).

- Cadour y colaboradores, publicaron un estudio retrospectivo que analizaba las características de la RMC en la miocarditis por ICI y exploraba su valor pronóstico en los principales eventos cardiovasculares. Estudiaron tres grupos: pacientes diagnosticados de miocarditis inmunomediada, pacientes con miocarditis viral y pacientes con cáncer que iban a ser tratados con inmunoterapia. Comparando los hallazgos de la caracterización tisular de los pacientes en los que se realizó la RMC, los valores de T1 y T2 así como el VEC estaban incrementados en pacientes con miocarditis con inmunoterapia comparado con los que no habían sido tratados con inmunoterapia, sin diferencias significativas con respecto a los pacientes con miocarditis viral. Sin embargo, en relación al RTG observaron que aquellos pacientes con miocarditis por inmunoterapia tuvieron con mayor frecuencia una localización en el segmento septal, con distribución parcheada y un patrón subepicárdico e intramiocárdico. En el análisis de supervivencia en los pacientes con miocarditis por inmunoterapia, aquellos con RTG septal presentaron mayor probabilidad de eventos cardiovasculares en el seguimiento. Además, en el estudio multivariante, este realce se asoció a eventos asociados a variables clínicas como el pico de troponina (89).
- En una serie retrospectiva unicéntrica de 20 pacientes con sospecha de miocarditis se analizó el strain con feature-tracking (FT) mediante RMC. En todos los pacientes, el strain mostró una correlación negativa estadísticamente significativa con la FEVI. Además, el 45% de los pacientes presentaban dos criterios, el 85% al menos 1 criterio modificado de Lake Louise y catorce presentaron RTG no isquémico. Por lo que sus autores, subrayan la importancia de la RMC en el diagnóstico de la miocarditis mediante la valoración del strain, las imágenes en T2 o el RTG (90).

3.3.5 Otras pruebas de imagen

La ventriculografía con radionúclidos puede confirmar la disfunción sistólica del ventrículo izquierdo y la tomografía por emisión de positrones con F18-fluorodeoxiglucosa se puede usar en ciertas circunstancias para proporcionar datos que

respalden la inflamación, particularmente en pacientes no aptos para RMC o cuando los resultados de la RMC son equívocos (48,52).

3.3.6 Biopsia endomiocárdica

La biopsia endomiocárdica (BEM) es el gold estándar para el diagnóstico de miocarditis asociada a ICIs. Se trata de un proceso invasivo en el que el paciente se coloca en decúbito supino bajo anestesia local monitorizando las constantes vitales y el ritmo cardiaco con electrocardiograma. Se recomienda la BEM del ventrículo izquierdo o biventricular introduciendo un catéter con unas pinzas en su extremo distal a través de la vena femoral derecha y la arteria femoral para acceder al ventrículo derecho (VD) y al ventrículo izquierdo (VI) (91).

En cuanto al estudio histológico, el infiltrado inflamatorio puede ser global o focal y es similar al descrito en el rechazo de trasplante de corazón. Dado que es un procedimiento invasivo no exento de riesgos (riesgo de perforación < 1 % en centros con experiencia) y las limitaciones de la propia técnica (casos de miocarditis focal) no se realiza de forma rutinaria. La evaluación post mortem en todos los pacientes que reciben terapias ICIs puede ser útil para el estudio y la mejora en la interpretación patológica de esta entidad (63).

3.4 Criterios diagnósticos

En 2016, Johnson et al. describieron dos casos de miocarditis fulminante asociada a ICIs definiendo por las características clínicas y fisiopatológicas de este síndrome clínico (92). La miocarditis asociada a ICIs constituye un reto diagnóstico hoy en día. En primer lugar, debe producirse en el contexto de una afectación aguda del miocardio sin un diagnóstico primario alternativo (por ejemplo, síndrome agudo coronario) durante el tratamiento con ICI o en pacientes que ya han finalizado el tratamiento. Como pruebas iniciales debe valorarse la realización de un ECG, troponinas, pro-BNP y ecocardiograma transtorácico. En pacientes hemodinámicamente estables, la siguiente prueba a realizar debe ser una RMC. Mientras que, en pacientes hemodinámicamente inestables, debe valorarse la realización de un cateterismo para descartar lesiones coronarias.

En los ensayos clínicos, para graduar la gravedad se utiliza una clasificación universal denominada Criterios de Terminología de Eventos Adversos (CTCAE; del inglés, Common Terminology Criteria for Adverse Events). Esta clasificación carece de

criterios que ayuden en sí a diagnosticar una miocarditis (93). En 2019, Bonaca et al. establecieron las siguientes categorías diagnósticas (Tabla 10) (52).

Tabla 9. Clasificación miocarditis según CTCAE versión 5.0.

CTCAE término	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Grado 5
Miocarditis (Desorden caracterizado por la inflamación del músculo cardiaco)	-	Síntomas con actividad o esfuerzo moderado	Grave con síntomas en reposo o con mínima actividad o esfuerzo; intervención indicada; nueva aparición de síntomas	Consecuencias que amenazan la vida; intervención urgente indicada	Muerte

Adaptado de Criterios de Terminología de Eventos Adversos (CTCAE).

Tabla 10. Propuesta de clasificación de miocarditis.

Miocarditis definitiva	Criterios diagnósticos con RMC y criterios clínicos con al menos uno de los siguientes: -Biomarcadores -Alteraciones ECG
Miocarditis probable	Criterios diagnósticos con RMC, sin uno de los siguientes: -Síntomas típicos -Biomarcadores -Alteraciones en el ECG
	RMC sugestiva con al menos uno de: -Síntomas típicos -Biomarcadores -Alteraciones en el ECG
Miocarditis posible	RMC sugestiva sin: -Síntomas típicos

	-Biomarcadores -Alteraciones ECG

***ECG**: Electrocardiograma. **RMC**: Resonancia magnética cardiaca. Adaptado de Bonaca et al. (2019).*

Por último, en colaboración con diferentes asociaciones, (Sociedad Europea de Hematología, Sociedad Europea de Radioterapia y Oncología, Sociedad Internacional de Cardio-Oncología y la ESC), se ha publicado la primera guía europea de cardio-oncología. Esta guía sirve para sentar una definición estandarizada para ayudar en la identificación de miocarditis y en consecuencia, una mejor compresión de su incidencia, pronóstico y factores de riesgo (Tabla 11) (94,95).

Tabla 11. Clasificación de miocarditis (histológica/clínica).

Diagnóstico histopatológico (BEM)	Infiltrado celular inflamatorio multifocal con pérdida de cardiomiocitos por microscopio óptico.
Diagnóstico clínico	Elevación de troponina (nuevo cambio o significativo desde el inicio) con 1 criterio mayor o 2 criterios menores, después de excluir un SCA y miocarditis infecciosa aguda con base en la sospecha clínica.
	<u>Criterio mayor:</u> Diagnóstico por RMC para miocarditis aguda (criterios de Lake Louise modificados).
	<u>Criterios menores:</u> -Síndrome clínico -Arritmia ventricular (incluyendo paro cardíaco) y/o nueva enfermedad del sistema de conducción -Disminución de la función sistólica del VI, con o sin anomalías regionales del movimiento de la pared en un paciente sin patrón de Takotsubo -Otros eventos adversos relacionados con el sistema inmunitario, en particular miositis, miopatía, miastenia grave -RMC sugestiva

Gravedad de la miocarditis	**Fulminante:** Inestabilidad hemodinámica, IC que requiere ventilación no invasiva o invasiva, completa o bloqueo cardíaco de alto grado y/o arritmia ventricular significativa. **No fulminante:** incluyendo pacientes sintomáticos pero hemodinámica y eléctricamente estables y casos incidentales diagnosticados al mismo tiempo que otros eventos adversos inmuno-relacionados. Los pacientes pueden tener FEVI reducida pero sin características de enfermedad grave. **Refractaria a corticoterapia**: Miocarditis que no se resuelve o empeora (empeoramiento clínico o elevación persistente de troponina después de la exclusión de otras etiologías) a pesar de dosis altas de metilprednisolona.

***BEM**: Biopsia endomiocárdica. **SCA**: Síndrome coronario agudo. **RMC**: Resonancia magnética cardiaca. **VI**: Ventrículo izquierdo. **IC:** Insuficiencia cardiaca. **FEVI**: Fracción de eyección de ventrículo izquierdo. Adaptado de Defining cardiovascular toxicities of cancer therapies: an International Cardio-Oncology Society (IC-OS) consensus statement (2022) y ESC Guidelines on cardio-oncology (2022)* (94,95).

En cuanto al screening, en otros escenarios de cardiotoxicidad está demostrada su utilidad. Sin embargo, dado que la mayoría de los pacientes no alteran la función ventricular, podría valorarse la realización de ECG y troponinas seriados. Aunque se desconoce por el momento su utilidad, se han propuesto algoritmos para su detección precoz, sin haberse testado en ensayos clínicos (72,96,97).

3.5 Tratamiento y pronóstico

El tratamiento de la miocarditis asociada a ICIs se basa en el inicio precoz de tratamiento inmunosupresor. Se recomienda un bolo de corticoide de 1000 mg de metilprednisolona seguido de 1 mg/Kg oral o intravenoso durante 3 a 5 días, manteniendo el tratamiento a dosis altas durante 4 o 6 semanas en función de la evolución (31,94). No existen estudios aleatorizados que hayan evaluado este tratamiento de altas dosis solo o con menores dosis y en combinación con otros inmunosupresores. La recomendación se basa en guías y consensos, en base a análisis retrospectivos de series de casos (multicéntricos) o experiencias únicas con diferentes esquemas o inmunosupresores, teniendo en cuenta también que el infiltrado es similar al objetivado en trasplantes. También se desconoce cuándo suspender el tratamiento, aunque por experiencia en miocarditis virales puede mantenerse al menos 3 meses o incluso 1 año. Otros problemas

que surgen en torno al uso de corticoterapia se refieren a si afecta a la eficacia del ICI y sus complicaciones a altas dosis (es necesaria la profilaxis con antibioterapia para neumonía por pneumocystis) (98,99). En pacientes inestables o refractarios a dosis altas de corticoides, se puede valorar las inmunoglobulinas intravenosas, micofenolato, infliximab, antiglobulina timocítica, plasmaféresis, alemtuzumab y abatacept (anti-CD52). El tratamiento y su eficacia deben evaluarse individualmente y de forma dinámica durante la evolución. Por normal general, tras la resolución del proceso agudo se debe suspender el tratamiento con ICI. No obstante, se ha descrito un caso de reintroducción del tratamiento con éxito (100). Además del tratamiento para la inmunosupresión, los pacientes deben recibir fármacos que actúen a nivel cardiovascular: diuréticos intravenosos e ionotropos si existe insuficiencia cardiaca, fármacos antiarritmogénicos para el manejo de alteraciones de la conducción, así como medicación para la disfunción ventricular crónica (beta bloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina -IECA-, inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 -ISGLT2- y antialdosterónicos según la FEVI del paciente). El pronóstico se considera peor que otras entidades dada su presentación repentina y en formas graves, con una mortalidad entre el 25-50% (63).

HIPÓTESIS

Los inhibidores de puntos de control inmunitario han demostrado un incremento en la supervivencia global de los pacientes en diferentes tumores metastásicos, principalmente, melanoma, cáncer de pulmón, riñón y vejiga. En un futuro, se esperan nuevas moléculas, aprobaciones en asociación a otros fármacos y en escenarios terapéuticos más precoces. Dado que el número de pacientes en tratamiento será mayor, parece razonable investigar sobre el diagnóstico y el tratamiento de los eventos adversos de estas terapias.

La toxicidad cardiológica inmunorrelacionada descrita en forma de miocarditis, trastornos de la conducción cardiaca, vasculitis, pericarditis y shock cardiogénico, se caracteriza por ser poco frecuente y grave. Sin embargo, su incidencia podría estar infraestimada debido principalmente a la ausencia de protocolos específicos de monitorización cardiaca durante los ensayos clínicos que llevaron a la aprobación de estos fármacos. En nuestro estudio sugerimos que, en pacientes en tratamiento con ICIs, una valoración cardiológica que incluya la realización de una RMC, permite la detección precoz de daño miocárdico.

OBJETIVOS

Para verificar esta hipótesis se ha diseñado el presente estudio con los siguientes objetivos:

1. Analizar la presencia de diferentes patrones de afectación cardiaca mediante la realización de una RMC en una cohorte de pacientes oncológicos que han recibido tratamiento con inmunoterapia.
2. Analizar la prevalencia de factores de riesgo cardiovascular y de cardiopatía estructural en condiciones basales en la cohorte de pacientes oncológicos tratados con inmunoterapia.

1 Interés

El interés científico-médico del estudio se fundamenta en dos líneas argumentales:

Por un lado, tratar de esclarecer datos preliminares sobre las alteraciones cardiacas en pacientes que son sometidos a tratamiento por inmunoterapia. Acorde a ello, se pretende realizar una RMC ya que ésta constituye la técnica de referencia tanto para la medición de volúmenes y función ventricular como para la caracterización del miocardio siendo ésta superior a otras técnicas de imagen para este fin. Además, la confirmación de la existencia de un daño subclínico supone una oportunidad para la prevención.

Por otro lado, este trabajo pretende aportar información sobre la prevalencia de enfermedad cardiovascular en pacientes oncológicos. De esta forma, nos permitirá profundizar en las características epidemiológicas de los pacientes de la práctica clínica habitual que reciben inmunoterapia con el objetivo de realizar mejoras en su seguimiento y tratamiento.

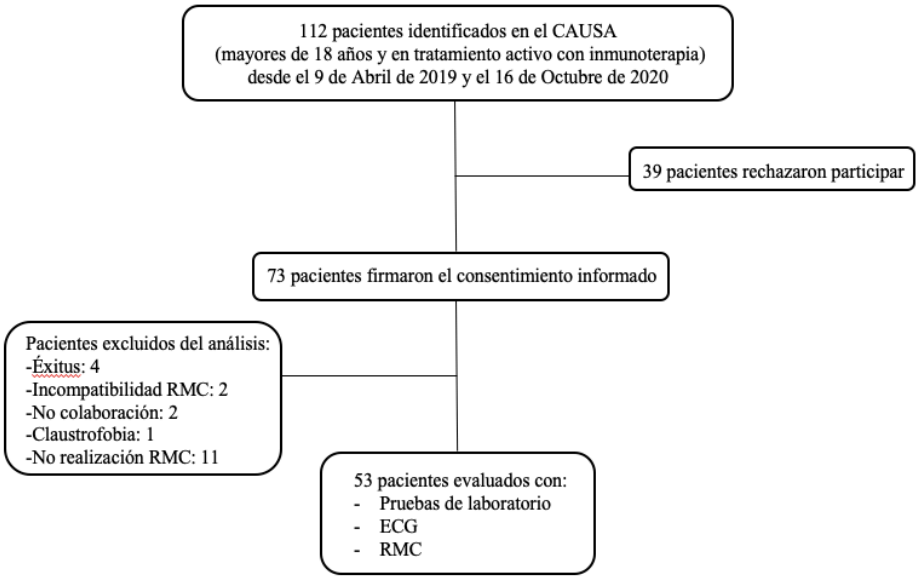
MATERIAL Y MÉTODOS

1 Diseño del estudio

El estudio Inmuno-CARtier (EvaluacIón de la CaRdiotOxicidad en pacientes oncológicos en tratamiento con inmunoterapia) es un estudio observacional transversal y unicéntrico en pacientes con tumores sólidos en tratamiento con inmunoterapia derivados desde el Servicio de Oncología del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca (CAUSA).

El protocolo del estudio y el consentimiento informado elaborado para los pacientes fue aprobado por el Comité de Ética del CAUSA (Salamanca). Todos los sujetos incluidos fueron informados sobre las características del estudio y firmaron un documento consintiendo su participación en el mismo de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki (101). Tras la firma del consentimiento informado, el paciente era remitido al Servicio de Cardiología para la realización de la RMC. Desde el servicio de Oncología del CAUSA (Salamanca) se solicitaron las pruebas de laboratorio y se realizó el seguimiento siguiendo la práctica clínica habitual. Así mismo, los pacientes que presentaron hallazgos patológicos en el estudio cardiológico se derivaron a la consulta específica de cardio-oncología del CAUSA (Salamanca). El periodo de reclutamiento se desarrolló entre el 9 de abril de 2019 y el 16 de octubre de 2020. La población de estudio incluyó pacientes con tumores en tratamiento activo con inmunoterapia con o sin otros agentes antitumorales asociados. Se excluyeron a los pacientes de los que nos disponíamos de RMC. En la Figura 5 se resume el flujo de pacientes.

Figura 5. Flujo de pacientes.



***CAUSA**: Complejo Asistencial Universitario de Salamanca.* ***RMC:** Resonancia magnética cardiaca.* ***ECG**: Electrocardiograma.*

2 Consulta de inclusión

A cada paciente se le realizó una anamnesis y una exploración física completa, así como exámenes complementarios consistentes en: analítica (incluyendo hemograma, bioquímica sanguínea, pruebas de función hepática y renal, marcadores de daño miocárdico y proBNP) y ECG.

Se recogieron las siguientes variables:

2.1 Epidemiológicas

a) Edad

b) Género

c) Enfermedad autoinmune previa

d) Escala de estado general del paciente oncológico (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, ECOG-PS) (102)

2.2 Oncológicas

a) Tipo histológico

b) Estadío tumoral según el sistema de estadificación tumor, ganglio linfático y metástasis (TNM) de la 8º edición de American Joint Committee on Cancer (AJCC) al diagnóstico (103)

c) Expresión de PD-L1 en tejido tumoral

d) Tratamiento sistémico previo con QT

e) Tratamiento sistémico previo con TKIs

f) Tratamiento con radioterapia previo (en el contexto de CPNM localmente avanzado)

g) Tipo de ICIs: anti PD-1 ó anti PD- L1

h) Esquema de inmunoterapia utilizado

i) Tipo y gravedad de irAEs según CTCAE versión 5.0 (93)

j) Respuesta al tratamiento según los criterios de respuesta inmunológica (immune-related response criteria in solid tumors, iRECIST: respuesta completa -iRC-, respuesta parcial – iRP-, estabilización -iSD- y progresión -iPR-) (104).

2.3 Ámbito cardiovascular

a) Factores de riesgo cardiovascular (FRCV):

   a. Hipertensión arterial (HTA) definida como PAS ≥ 140 mmHg y/o PAD ≥ a 90 mmHg y/o necesidad de tratamiento antihipertensivo.

   b. Diabetes mellitus (DM) diagnosticada clínicamente por un médico, junto con el uso de hipoglucemiantes orales o insulina.

   c. Dislipemia (DL) si el colesterol total era ≥ a 200 mg/dL y/o triglicéridos ≥ a 150 mg/dL.

   d. Historia de tabaquismo tanto activo en el momento del estudio como previo.

   e. Obesidad definida como índice de superficie corporal ≥ 30 Kg/m^2.

b) Antecedente de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) definida como ratio de volumen espirado forzado tras el broncodilatador en un segunda espirometría con capacidad vital forzada < 0,7.

c) Historia cardiovascular previa: cardiopatía isquémica, enfermedad pericárdica, valvulopatía, infarto agudo de miocardio, arritmias, accidente cerebrovascular, enfermedad arterial periférica y tromboembolismo pulmonar.

d) Tratamiento cardiovascular previo y tras realización de RMC (beta-bloqueante, inhibidores del sistema renina-angiotensina (SRA), calcio antagonista, diurético, estatina, insulina, antidiabético oral, antiagregante, anticoagulante).

e) Eventos clínicos cardiovasculares relevantes durante el seguimiento: tromboembolismo pulmonar, arritmia, fibrilación auricular, miocarditis

clínica, cardiopatía isquémica aguda, ingreso hospitalario por descompensación de insuficiencia cardiaca, muerte cardiovascular.

2.4 Supervivencia

a) Estatus en el último control

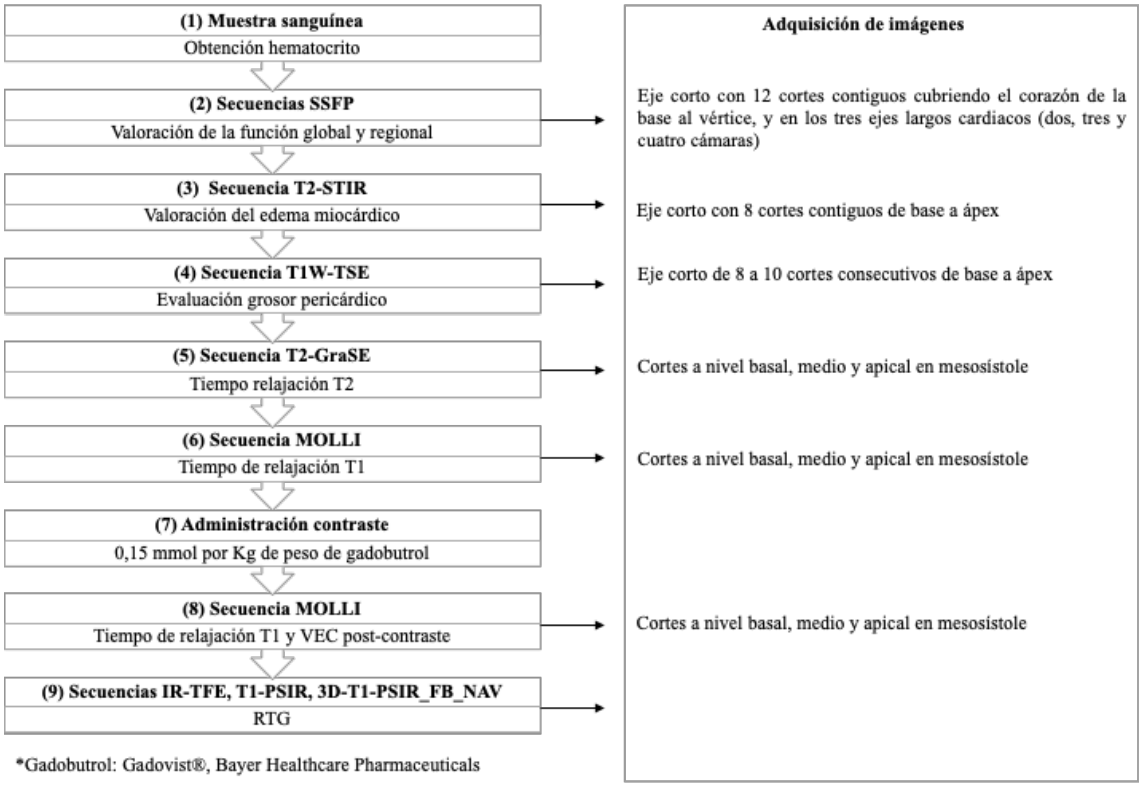
b) Causa de éxitus: oncológica, no oncológica, no oncológica ni cardiovascular.

3 Estudio con resonancia magnética cardiaca

3.1 Protocolo de adquisición de imágenes de resonancia magnética

Todos los sujetos fueron sometidos a un estudio de RMC mediante un equipo de RMC de 1.5 T (Philips Healthcare, Países Bajos) equipado con una bobina de torso/cardiaca con fases de 32 elementos en el Hospital Clínico Universitario de Salamanca (105). Todos los participantes fueron sometidos a un protocolo estandarizado de exploración que incluía la evaluación de los volúmenes ventriculares, masa y función ventricular así como la caracterización tisular (imágenes potenciadas en T2-STIR, potenciadas en T1, realce tardío y mapas paramétricos) siguiendo las recomendaciones actuales (Figura 6). Todas las secuencias, excepto la de 3D-T1-PSIR_FB_NAV (realizada con sincronización respiratoria para evitar artefactos), se adquirieron en apnea respiratoria.

Figura 6. Protocolo RMC.



***SSFP**: Secuencias estándar de cine de precesión libre en estado estacionario equilibrada. **T2-STIR**: Secuencias de sangre negra potenciadas en T2 con triple inversión de recuperación. **T1W-TSE**: Secuencias de sangre negra potenciadas en T1 y turbo spin echo. **T2- GraSE**: Secuencia de mapeo T2 híbrida de gradiente y spin-echo. **MOLLI**: Secuencia modificada de lock-locker con inversión del tiempo de recuperación con un esquema de adquisión 5(3)3 antes del contraste y tras 15 minutos de la administración del mismo. **IR-TFE (turbo field echo):** secuencias de turbo-espin-eco de inversión-recuperación potenciadas en T1. **T1-PSIR (phase sensitive inversión recovery):** secuencias de inversión recuperación sensibles a la fase potenciada en T1. **3D-T1-PSIR_FB_NAV**: secuencias de inversión*

recuperación sensibles a la fase ponderada en T1 en respiración libre. ***RTG****: Realce tardío de Gadolinio.* ***VEC****: Volumen Extracelular.*

A continuación, se describen los parámetros utilizados en cada secuencia (Tabla 12, Tabla 13). No se usó ningún algoritmo de registro antes de la estimación del mapa T1 ni del mapa T2. Sin embargo, se verificó específicamente la presencia de artefactos de movimiento entre los diferentes TE para cada mapa T1 o T2 analizado.

Tabla 12. Parámetros utilizados en secuencias de RMC.

	Imágenes SSFP	**Imágenes de edema T2-STIR**	**Imágenes T1-TSE**	**Mapa T2-GraSE**	**Mapa T1-MOLLI**
FOV	320 x 320	320 x 320	320 x 320	320 x 320	320 x 320
Grosor de corte	8 mm con 2 mm de gap	10 mm	8 mm con 2 mm de gap	8 mm	8 mm
TR	3.0 ms	2 latidos	1 latido	2 latidos	2 latidos
TE (ms)	1.5	70	9	1	1
Tiempos de eco					
Ángulo de inclinación	60º	-	-	-	35º
Tamaño vóxel (mm^2)	2 x 2	1.9 x 2.4	1.9 x 2.4	2.0 x 2.5	2.0 x 2.5
Retraso (ms)	-	160	160	-	-
Tiempos de eco (ms)	-	-	-	8 tiempos de eco de 23 a 194	8 a 12 tiempos de eco desde 200 a 4000 antes del contraste y de 200 a 5000 tras el contraste
NEX	1	2	1	1	1
Apnea	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Adquisición	-	Telediástole	Telediástole	-	-
Otros	30 fases cardiacas	-	-	Factor EPI 7	-

FOV*: Field of view.* ***TR****: Tiempo de repetición.* ***TE****: Tiempo de eco.*

Tabla 13. Parámetros utilizados en RMC.

	3D-T1-IR-TFE	**2D-T1-IR-TFE**	**3D T1-PSIR**	**3D T1-PSIR Sincronización respiratoria**
FOV	280 x 280	280 x 250	280 x 280	320 x 320
Grosor de corte (mm)	10 con 5 de superposición entre cortes	10 sin gap	10 con 5 de superposición entre cortes	10 con 5 de superposición entre cortes
TR (mm)	3.0	6.0	5.0	5.0
TE (mm)	1.5	3.0	2.0	2.0
Ángulo de inclinación (º)	14	25	15	25
Tamaño de vóxel (mm^2)	2.0 x 2.3	1.6 x 1.9	1.9 x 2.0	1.9 x 1.9
Tiempo de inversión (ms)	250 a 350	250 a 350	-	-

Factor TFE	50	24	37	30
Promedios	1	1	1	1

***FOV**: Field of view. **TR**: Tiempo de repetición. **TE**: Tiempo de eco. **TFE:** Turbo espín-eco.*

3.2 Interpretación de imágenes

Las imágenes de RMC se analizaron de forma global y regionalmente utilizando un software dedicado (IntelliSpacePortal, Philips Healthcare; Países Bajos y MedisSuite 3.2 QMass 8.1, QMap 2.2, Medis, Países Bajos), en consenso por dos lectores con más de 5 años de experiencia y acreditación por la Sociedad Europea de Imagen cardiaca, que desconocían los datos de los pacientes, de manera similar al protocolo de electrocardiograma, y siguiendo los criterios de interpretación y medida de la RMC recomendados por el documento de "Interpretación estandarizada de la imagen y el procesamiento posterior en la actualización RMC - 2020" elaborado por la Sociedad Europea de RMC (106).

Los volúmenes telediastólico (VTD) y telesistólico (VTS) fueron calculados usando el método de Simpson y se normalizaron a la superficie corporal. Los bordes endocárdicos del VI se delimitaron automáticamente al final de la diástole y la sístole y fueron corregidos manualmente. Los músculos papilares se incluyeron como parte de volumen de la cavidad ventricular izquierda. Los bordes endocárdicos del ventrículo derecho se delimitaron manualmente al final de la diástole y de la sístole. Se utilizaron rangos de referencia estandarizados (107). La FEVI se calculó de acuerdo con la siguiente fórmula:

$$\text{FEVI (\%)} = \frac{\text{VTDVI-VTSVI}}{\text{VTDVI}} \text{ x } 100$$

***FEVI**: Fracción eyección del ventrículo izquierdo. **VTDVI**: Volumen telediastólico del ventrículo izquierdo. **VTSVI**: Volumen telesistólico del ventrículo izquierdo.*

La presencia de edema miocárdico incrementa el tiempo de relajación transversal, aumentando la IS en secuencias potenciadas en T2. La presencia de RTG se identificó visualmente como zonas hiperintensas (blancas) en las secuencias IR-TFE. La distribución del realce se definió como subendocárdica (isquémica), intramiocárdica o epicárdica. La extensión del RTG se estimó de forma semicuantitativa, valorando de forma visual el grado de transmuralidad (0%; 25-50%; 50-75%; 75-100%). La presencia de RTG pericárdico se consideró cuando el realce afectaba a ambas capas pericárdicas,

independientemente de la presencia o no de derrame pericárdico. Los marcadores de inflamación basados en T1 y T2 se analizaron en cada uno de los 16 segmentos del modelo de 17 segmentos de la Sociedad Americana de Corazón (excluyendo el verdadero ápex (108), dado como positivos únicamente aquellos segmentos donde existía concordancia entre los valores T1 y T2.

Antes de que se leyeran los mapas T1 y T2, se verificó específicamente la presencia de artefactos de movimiento entre diferentes tiempos de eco (TE) para cada mapa, y se realizaron correcciones manuales entre TE cuando fue necesario. Para realizar el análisis segmentario, de acuerdo con el modelo de asociación americana de 16 segmentos, los bordes endocárdicos y epicárdicos se rastrearon manualmente, teniendo cuidado de no incluir la cavidad del ventrículo o el pericardio. Se colocó un punto de referencia al segmento cada portaobjetos de eje corto entre el segmento anterior y anteroseptal.

Además del tiempo de relajación T1 del miocardio y de la sangre basal y tras la administración de contraste, se calculó el coeficiente de reparto (λ) y el VEC de acuerdo con la siguiente fórmula:

$$\text{VEC: (1-hematocrito)} * \lambda, \text{ donde } \lambda = \frac{\Delta \text{ R1 miocardio}}{\Delta \text{ R1 sangre}}$$

***VEC**: Volumen extracelular. **λ** : Coeficiente de reparto. **R1**: Relajabilidad del tejido calculado (1/T1). **ΔR1: R1** postcontraste – R1 precontraste.*

Dado que el diagnóstico de inflamación miocárdica se basa en estos valores es fundamental tener como referente unos valores de normalidad adecuados, para lo cual utilizamos como controles las imágenes de RMC de 50 individuos emparejados por sexo y edad, sin enfermedad cardíaca, de la población general de la provincia de Salamanca, España (109).

4 Análisis estadístico

Se ha realizado un análisis descriptivo con variables epidemiológicas, oncológicas y del ámbito cardiovascular. Para las variables cualitativas se han analizado las frecuencias y para las variables cuantitativas se ha calculado la mediana y el rango intercuartílico.

En cuanto al estudio de la RMC, los valores obtenidos de nuestra población fueron comparados con 50 individuos emparejados por edad y sexo y sin patología cardiaca en una muestra basada en la población local como previamente se ha expuesto. En función de los resultados de la RMC se ha dividido a la población de estudio en dos grupos: pacientes con hallazgos de daño miocárdico y pacientes sin hallazgos de daño miocárdico.

Se utilizó la prueba exacta de Fisher para comparar proporciones entre grupos. Se utilizaron pruebas no paramétricas a nivel ordinal para muestras independientes (prueba U de Mann-Whitney). Los análisis se realizaron utilizando SPSS (Statistical Package for the Social Sciences), versión 27.0 (IBM, Armonk, NY, EE.UU.).

RESULTADOS

1 Descripción de la población de estudio

En primer lugar, estudiamos las características basales de los pacientes de nuestra población a estudio reflejados en la Tabla 14. La mayoría de los pacientes eran varones (85%) con una mediana de edad al inicio de la inmunoterapia de 66 años (rango: 46-80). Ningún paciente presentaba antecedente de enfermedad autoinmune.

El tipo histológico más frecuente fue el cáncer de pulmón no microcítico (74%). El 57% de los pacientes presentaban un tumor estadío IV al diagnóstico según el TNM. Dos pacientes tenían un diagnóstico previo oncológico (adenocarcinoma de recto y carcinoma epidermoide de cabeza y cuello) sin evidencia de recidiva tumoral radiológica en el momento de realización del estudio.

Respecto al tratamiento oncológico previo recibido, el 45% de los pacientes habían recibido tratamiento sistémico con quimioterapia y el 11% inhibidores de tirosin-quinasa. Una paciente había sido previamente tratada con anti-CTLA4 (ipilimumab). Entre los pacientes con cáncer de pulmón no microcítico, el 36% había recibido radioterapia previa (con una dosis recibida entre 50-60 Gy).

El escenario terapéutico de tratamiento con inmunoterapia en todos los pacientes se correspondía con estado avanzado (irresecable o metastásico). La mayor parte de los pacientes presentaron un ECOG-PS igual a 1 al inicio de la inmunoterapia. La mediana de tiempo desde el diagnóstico oncológico hasta el inicio de inmunoterapia fue de 7 meses (rango: 1-265). En el 34% de los pacientes el tratamiento con ICI fue la primera línea de tratamiento sistémico. Ningún paciente recibió combinación de inhibidores de puntos de control inmunitario.

Tabla 14. Características basales de los pacientes incluidos en el Inmuno-Cartier.

			N=53
Edad inicio ICI, (años)			66
Varón, n (%)			45 (85)
Tiempo desde diagnóstico hasta inicio ICI, meses			7
ECOG performance status al inicio de inmunoterapia n (%)		0	13 (25)
		1	37 (70)
		2	3 (6)
Histología tumoral	CPNM, n (%)	Total	39 (74)
		Adenocarcinoma	18 (34)
		Epidermoide	12 (23)
		Otros	9 (17)
	Carcinoma renal, n (%)	Total	6 (11)
		Carcinoma renal papilar	1 (2)
		Carcinoma renal células claras	5 (9)
	Melanoma, n (%)		4 (8)
	Carcinoma urotelial, n (%)		2 (4)
	Carcinoma endometrio, n (%)		1 (2)
	Carcinoma nasofaringe, n (%)		1 (2)
Estadío al diagnóstico, n (%)		I	2 (4)
		II	4 (8)
		III	17 (32)
		IV	30 (57)
Expresión PD-L1 (sólo CPNM), n (%)		Desconocido	2 (4)
		Negativo	3 (6)
		<10%	12 (23)
		10-50%	9 (17)
		>50%	13 (25)
Tratamiento previo	Sistémico, n (%)	Total	34 (64)
		Quimioterapia	24 (45)
		Inhibidores tirosín-quinasa	6 (11)
	Radioterapia (sólo CPNM), n (%)	Total	14 (26)
		Concomitante	9 (17)
		Hemitórax izquierdo	4 (8)

Las variables cuantitativas están expresadas como mediana y rango. Las variables categóricas están expresadas como número (porcentajes). ***ICI****: Inhibidor de punto de control inmunitario.* ***CPNM****: Carcinoma no microcítico de pulmón.* ***PD-L1****: Ligando 1 de muerte programada.*

Los esquemas terapéuticos utilizados se detallan en la Tabla 15. En el momento de la realización de la RMC, los pacientes candidatos a inmunoterapia que incluían en el esquema de tratamiento la administración de QT o TKI concomitante, se encontraban recibiendo de forma simultánea ambos tratamientos.

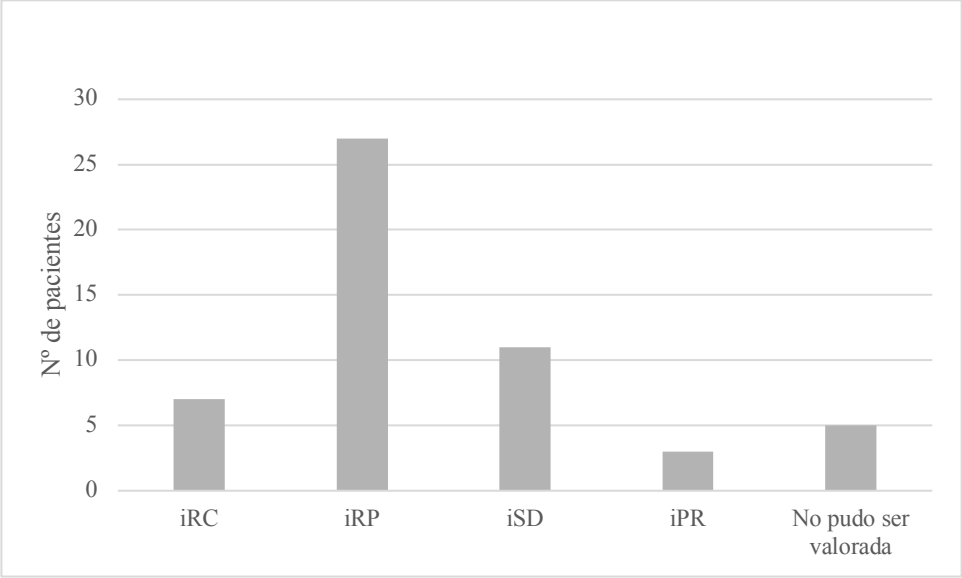
Tabla 15. Esquema de inmunoterapia.

		N=53
CPNM	Total, n (%)	39 (74)
	Pembrolizumab 200 mg cada 3 semanas, máximo durante 2 años	11 (21)
	Pembrolizumab 200 mg + Paclitaxel 175 mg/m^2+ Carboplatino AUC 5 cada 3 semanas. Mantenimiento con Pembrolizumab con la misma dosis y perioricidad, máximo durante 2 años	2 (4)
	Pembrolizumab 200 mg + Cisplatino 75mg/m^2/ Carboplatino AUC 5 + Pemetrexed 500 mg/m^2 cada 3 semanas durante 4 ciclos. Mantenimiento con Pembrolizumab y Pemetrexed con la misma dosis y perioricidad, máximo durante 2 años	4 (8)
	Nivolumab (3 mg/kg quincenal, 240 mg quincenal, 480 mg mensual)	17 (32)
	Durvalumab (10 mg/kg cada 2 semanas) , máximo 1 año	5 (9)
Carcinoma renal	Total, n (%)	6 (11)
	Pembrolizumab 200 mg/21 días + Axitinib 5 mg/12 horas	2 (4)
	Nivolumab (3 mg/kg quincenal, 240 mg quincenal, 480 mg mensual)	4 (8)
Carcinoma urotelial	Pembrolizumab 200 mg/21 días	2 (4)
Melanoma	Nivolumab (3 mg/Kg quincenal, 240 mg quincenal, 480 mg mensual)	4 (8)
Cabeza y cuello	Nivolumab (3 mg/kg quincenal)	1 (2)
Endometrio	Pembrolizumab (2 mg/Kg/ 21 días)	1 (2)

Las variables categóricas están expresadas como número (porcentajes). ***CPNM****: Carcinoma de pulmón no microcítico.*

En cuanto a la eficacia del tratamiento (Figura 7), la respuesta parcial y la estabilización de la enfermedad fueron las respuestas al tratamiento más frecuentes (51% y 21% respectivamente).

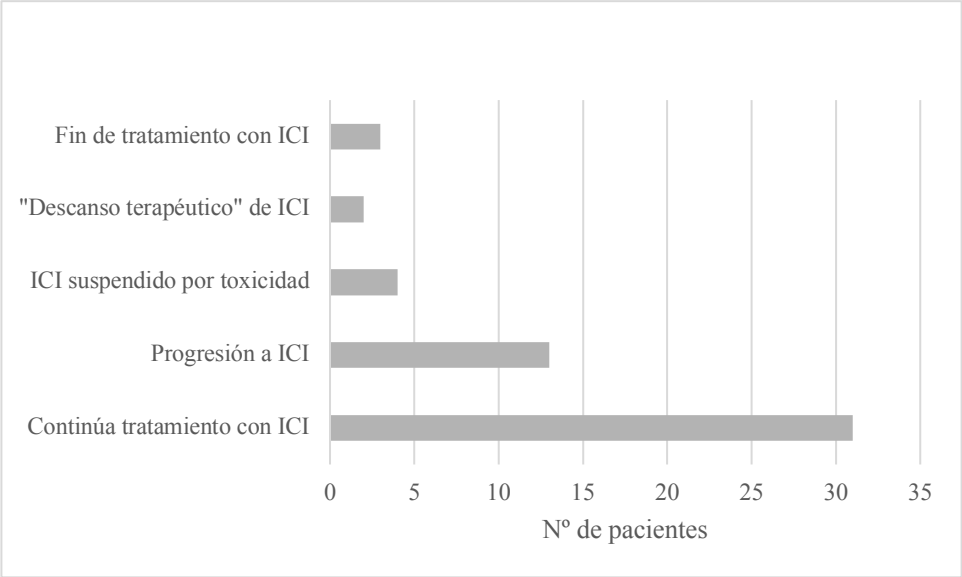
Figura 7. Mejor respuesta a la inmunoterapia según criterios iRECIST.



***iRC**: respuesta completa. **iRP**: respuesta parcial. **iSD**: estabilización. **iPR**: progresión.*

La mediana de seguimiento del estudio fue de siete meses (rango: 15 días -18 meses). Al final del estudio, más de la mitad de los pacientes continuaban con inmunoterapia. Se registraron cuatro éxitus por progresión de la enfermedad y un éxitus secundario a toxicidad desarrollada con el tratamiento con inmunoterapia.

Figura 8. Situación terapéutica al final del estudio.



Se registraron 38 irAEs no cardiológicos (24% grado III/IV) en 28 pacientes (53%) suponiendo la discontinuación del tratamiento en 17 pacientes (32%). Los resultados se resumen en la Tabla 16.

Tabla 16. Toxicidad inmunorrelacionada no cardiológica.

			N=53
Cutáneos, n (%)	Rash/dermatitis	G1-2	9 (17)
		G3-4	2 (4)
Gastrointestinales, n (%)	Colitis	G1-2	2 (4)
		G3-4	1 (2)
	Hepatitis	G1-2	1 (2)
		G3-4	2 (4)
Musculoesquelético, n (%)	Artritis	G1-2	2 (4)
	Miositis	G3-4	1 (2)
Endocrinológicos, n (%)	Hipotiroidismo	G1-2	5 (9)
	Hipertiroidismo	G1-2	2 (4)
	Hiperparatiroidismo	G1-2	1 (2)
	Diabetes mellitus	G1-2	1 (2)
Pulmonar, n (%)	Pneumonitis	G3-4	1 (2)
Renal, n (%)	Nefritis	G3-4	1 (2)
Otra toxicidad, n (%)	Astenia	G1-2	5 (9)
	Reactivación herpes zóster	G1-2	1 (2)
		G3-4	1 (2)

Las variables categóricas están expresadas como número (porcentajes).

Durante el tratamiento con ICIs, se notificaron ocho eventos cardiovasculares (Tabla 17).

Tabla 17. Eventos cardiovasculares durante ICIs.

	N=53
Tromboembolismo pulmonar, n (%)	2 (4)
Arritmia, n (%)	1 (2)
Miocarditis clínica, n (%)	1 (2)
Cardiopatía isquémica silente, n (%)	3 (6)
Ingreso hospitalario por insuficiencia cardiaca, n (%)	1 (2)

Las variables categóricas están expresadas como número (porcentajes).

En cuanto a los factores de riesgo cardiovascular, la mayoría de los pacientes tenía como antecedente el consumo de tabaco (89%), con un índice paquetes-año acumulado (IPA) mayor de 30 en más de la mitad de éstos (64%). Tras la edad ≥ 65 años, el tercer factor de riesgo cardiovascular más frecuente fue la DL (47%). El tratamiento cardiovascular domiciliario y enfermedades cardiovasculares conocidas previas a inicio de inmunoterapia se recogen en la Tabla 18.

Tabla 18. Situación cardiovascular al inicio del tratamiento.

		N=53
FRCV, n (%)	Edad>65 años	30 (57)
	HTA	16 (30)
	DM tipo 2	7 (13)
	DL	25 (47)
	Tabaquismo activo o extabaquismo	47 (89)
	Obesidad	6 (11)
Cardiopatía previa, n (%)	Enfermedad pericárdica	1 (2)
	Cardiopatía	3 (6)
	Valvulopatía (al menos moderada)	2 (4)
	IAM	3 (6)
	Enfermedad del miocardio	1 (2)
	Tromboembolismo	3 (6)
	Arritmias	4 (8)
Enfermedad vascular previa, n (%)	AIT/ACV	1 (2)
	Enfermedad arterial periférica	4 (8)
	Tromboembolismo pulmonar	3 (6)
Tratamiento cardiovascular, n (%)	Beta-bloqueante	8 (15)
	Inhibidores SRA	12 (23)
	Calcio antagonista	4 (8)
	Digoxina	0 (0)
	Diurético	8 (15)
	Estatina/Fibrato	22 (42)
	Insulina/Antidiabético oral	7 (13)
	Antiagregación	10 (19)
	Anticoagulación	5 (9)

Las variables categóricas están expresadas como número (porcentajes).

***FRCV**: Factores de riesgo cardiovascular. **HTA**: Hipertensión arterial. **DM**: Diabetes mellitus. **DL**: Dislipemia. **IAM**: Infarto agudo de miocárdico. **AIT**: Accidente isquémico transitorio. **ACV**: Accidente cerebrovascular. **SRA**: Sistema renina-angiotensina.*

Como consecuencia de los eventos cardiovasculares previos o la valoración en consulta de cardio-oncología tras la realización de la RMC, fue preciso realizar modificaciones de los tratamientos en un 21% de los pacientes. El grupo de fármacos modificado tras la valoración en la consulta de cardio-oncología se expone en la Tabla 19, siendo el grupo de fármacos que actúan en el eje renina-angiotensina el más frecuentemente pautado.

Tabla 19. Medicación cardiovascular modificada tras RMC.

	N=53
Beta-bloqueante, n (%)	4 (8)
IECA/ARA-II, n (%)	9 (17)
Diurético, n (%)	4 (8)
Estatinas, n (%)	2 (4)
Antiagregación, n (%)	3 (6)
Anticoagulación, n (%)	4 (8)

Las variables categóricas están expresadas como número (porcentajes). ***IECA****: Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina.* ***ARA-II****: Antagonista de los receptores de angiotensina II.*

El 26% de los pacientes presentaron niveles de TnTUS por encima de la normalidad. En la Tabla 20, se exponen los valores de los biomarcadores recogidos en el estudio.

Tabla 20. Biomarcardores cardiacos en el momento de realización de RMC.

	Media	**Rango intercuartílico**
TnTUS, pg/mL	10.10	6.24-16.96
NT-Pro-BNP, pg/mL	186	75-510
Tasa de filtrado glomerular, mL/min x 1,73 cm^2	79	60-89

Las variables cuantitativas están expresadas como mediana y rango. ***TnTUS****: Troponina T ultrasensible.* ***NT-Pro-BNP****: porción N-terminal del pro-péptido natriurético tipo B.* ***ClCr****: Aclaramiento de creatinina.* ***Valores de referencia: TnTUS*** *< 14 pg/mL. Interpretación: < 14 pg/mL: baja probabilidad de IAM, 14-50 pg/mL: probabilidad media de IAM, > 50 pg/mL: alta probabilidad de IAM.;* ***pro-BNP*** *< 300 pg/mL. Posibilidad de ICC a valorar en contexto clínico: < 50 años: 300-450 pg/mL, 50-75 años: 300-900 pg/mL, > 75 años: 300-1800 pg/mL.*

2 Resonancia magnética cardiaca

La edad media en el momento de realización de la RMC fue de 68 años. La mediana de tiempo desde el inicio de la inmunoterapia hasta la realización de la resonancia fue de 222 días (rango: 19-1033).

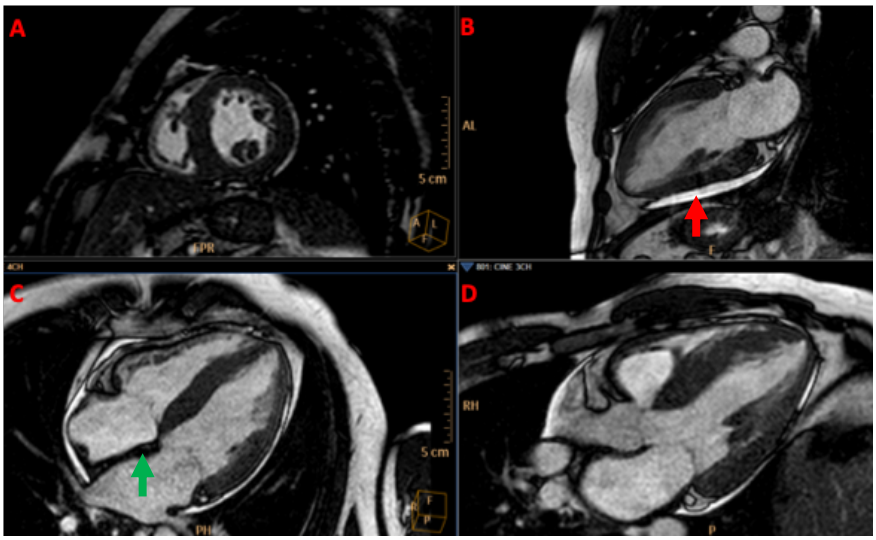
La calidad del estudio se clasificó como buena o aceptable en el 98% de los casos, con sólo un estudio de mala calidad, aunque interpretable. Se administró contraste en todos los casos.

Todas las RMC se realizaron de forma ambulatoria excepto en dos pacientes, uno de los cuales se encontraba sintomático desde el punto de vista cardiovascular con disnea de mínimos esfuerzos a cargo del servicio de cardiología.

2.1 Estudio morfológico y funcional

En cuanto al estudio morfológico, once pacientes presentaron un ventrículo izquierdo reducido en cuanto a tamaño y un paciente levemente dilatado. Dos pacientes presentaron remodelado concéntrico. Otro paciente presentó hipertrofia excéntrica del ventrículo izquierdo (Figura 9). El resto de alteraciones estructurales se resumen en la Tabla 21.

Figura 9. Secuencias de CINE (SSPF) de RMC.



A- Eje corto de ventrículo izquierdo; B- Dos cámaras de ventrículo izquierdo; C- Cuatro cámaras; D- Tracto de salida de ventrículo izquierdo. En la imagen se objetiva un ventrículo izquierdo con hipertrofia concéntrica, ligera dilatación de aurícula izquierda, engrosamiento del septo interauricular (flecha verde) y derrame pericárdico ligero (flecha roja).

Tabla 21. Cardiopatía estructural. Otros hallazgos extracardíacos.

		N=53
Valvulopatías, n (%)	Insuficiencia aórtica leve	3 (6)
	Insuficiencia mitral leve	1 (2)
	Insuficiencia tricuspídea leve-moderada	1 (2)
Alteraciones grandes vasos, n (%)	Dilatación raíz aórtica	4 (8)
	Arteria torácica ascendente dilatada	2 (4)
	Arteria pulmonar principal dilatada	1 (2)
Hallazgos extracardiacos*, n (%)	Quiste renal	6 (11)
	Quiste hepático	1 (2)
	Quiste esplénico	1 (2)

**Excluídas las lesiones tumorales. Las variables categóricas están expresadas como número (porcentajes).*

Se dividió a los pacientes en función de la presencia o no de alteraciones en el miocardio. Se identificó daño miocárdico en 35 pacientes (66%). No se encontraron diferencias significativas en los parámetros morfológicos y funcionales de ambos grupos (Tabla 22), excepto en la FEVI, disminuida en 10 pacientes (29%), todos ellos con datos de daño miocárdico. Ocho pacientes presentaron una FEVI entre 35%-55% y dos pacientes una FEVI severamente deprimida FEVI < 35%. Tres de los casos fueron debidos a cardiopatía isquémica, ya conocida en sólo un caso. En el resto de los casos, la causa fue no isquémica. Además, ocho pacientes (15%) presentaron algún tipo de alteración regional de la contractilidad. Se observó derrame pericárdico leve en 4 pacientes (7%), todos ellos sin datos de inflamación miocárdica.

Tabla 22. Estudio morfológico RMC.

	N=53	No daño miocárdico (N=18)	Daño miocárdico (N= 35)	Valor p
DTDVI, ml/m^2	65 (57-75)	60 (57-73)	65 (57-75)	0,487
DTSVI, ml/m^2	23 (19-28)	22 (20-28)	25 (19-29)	0,618
Masa VI, g/m^2	58 (51-66)	54 (49-65)	59 (52-69)	0,272
FEVI, %	63 (57-66)	63 (59-65)	64 (55-69)	1,000
Disfunción VI, %	10 (19)	0	10 (29)	0,011
Alteraciones regionales de la movilidad de la pared	8 (15)	0	8 (23)	0,776

Las variables cuantitativas están expresadas como mediana y rango. Las variables categóricas están expresadas como número (porcentajes). ***DTDVI****: Diámetro telediastólico de ventrículo izquierdo.* ***DTSVI****: diámetro telesistólico de ventrículo izquierdo.* ***VI****: Ventrículo izquierdo.* ***FEVI****: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo.*

2.2 Análisis de caracterización tisular

Ningún paciente presentó datos de edema miocárdico. Se detectó hiperemia difusa en un paciente. En total, el RTG estuvo presente en 11 (21%) pacientes, con RTG subendocárdico o transmural en 6 (11 %), RTG subepicárdico en 2 (4 %) y RTG de pared media en 3 (6 %) pacientes (Tabla 20, Figura 10, Figura 11 y Figura 12). El 11% de los pacientes mostraron hallazgos de RMC consistentes con cardiopatía isquémica.

Tabla 23. Análisis de caracterización tisular.

	N=53	No daño miocárdico (N=18)	Daño miocárdico (N=35)	Valor p
Tiempo de relajación T2, mseg	56 (52-62)	55 (51-58)	57 (52-63)	0,078
Tiempo de relajación T1 nativo, mseg	1005 (965-1035)	1000 (959-1031)	1010 (970-1041)	0,26
Global T1, VEC, %	27 (25-29)	26 (25-29)	27 (25-30)	0,425
Cualquier RTG	11 (21)	0	11 (31)	0,068
Subendocárdico	6 (11)	0	6 (17)	
Miocárdico	3 (6)	0	3 (8)	
Subepicárdico	2 (4)	0	2 (6)	

Las variables cuantitativas están expresadas como mediana y rango. ***VEC****: Volumen extracelular.* ***RTG****: Realce tardío de gadolinio.*

Figura 10. Realce subepicárdico marcado con flecha roja en segmento inferolateral medio.

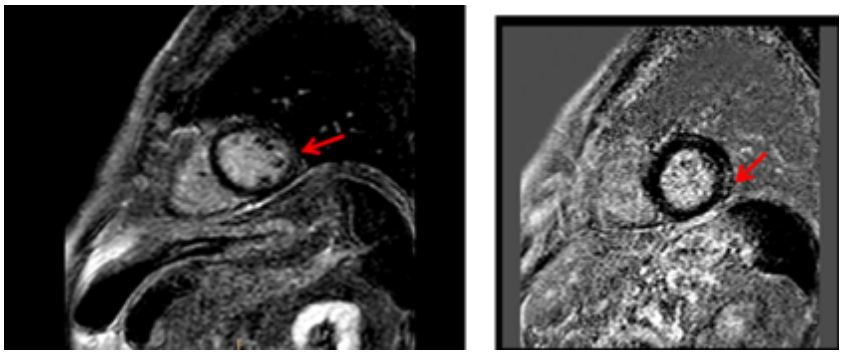


Figura 11. Realce intramiocárdico marcado con flecha roja en segmento posteroseptal medio.

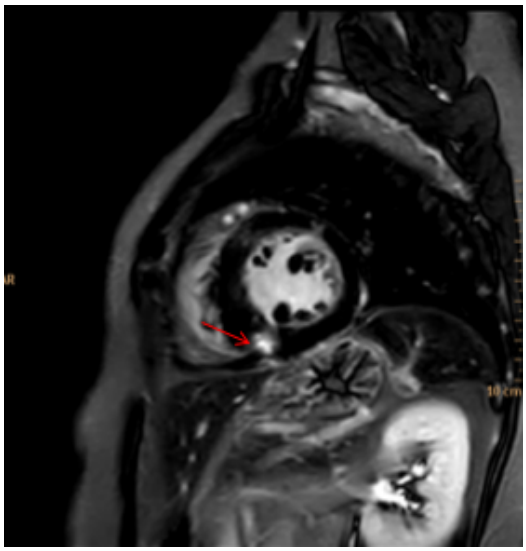
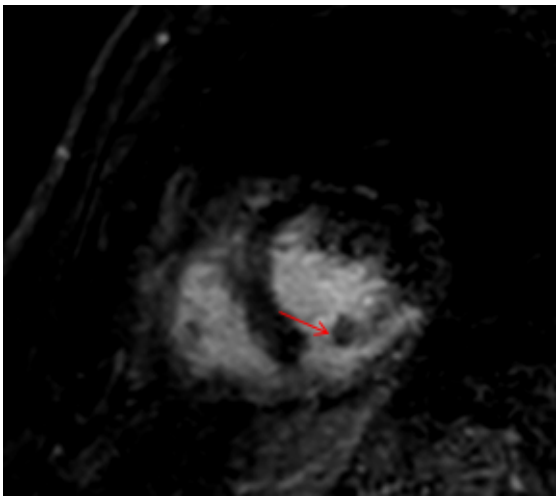
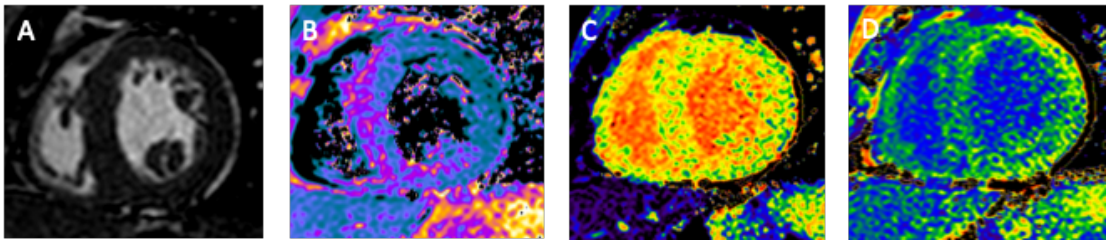


Figura 12. Realce transmural marcado con flecha roja en segmento inferolateral medio.



Los pacientes con datos de daño miocárdico comparando con los que no tienen, presentaron valores de mapeo T2 (65 ms [63-77] vs 55 ms [51-59]); p = 0,005) significativamente mayores, sin diferencias entre ambos grupos en el mapeo T1 nativo (1086 ms [1012-1125] vs 998 ms [959-1032]; p = 0,081) o volumen extracelular (34% [29-37] frente al 26% [25-28], p = 0,159) (FFigura 13).

Figura 13. Imágenes de caracterización mediante RMC.



Todas las imágenes corresponden a un eje corto de ventrículo izquierdo a nivel de músculos papilares. A) Secuencia cine de ventrículo izquierdo b) Secuencia de T2 mapping c) Secuencia de T1 mapping nativo d) Secuencia de T1 mapping postcontraste.

Siete pacientes presentaron datos de miocarditis según los criterios de Lake Louise modificados (13%) por RMC. El RTG se identificó en tres (43%) de siete pacientes con criterios de miocarditis y en ocho de 46 pacientes (17%) sin criterios de miocarditis (p = 0,075).

Tabla 24. Parámetros de RMC de pacientes que cumplen criterios de Lake-Louise.

	N=53	**No daño miocárdico (N=18)**	**Daño miocárdico (N=35)**	**Valor p**
Incremento tiempo relajación T2	12 (23)	0	12 (34)	0,005
T2*	1 (2)	0	1 (3)	1,000
Incremento tiempo relajación T1	7 (13)	0	7 (20)	0,081
Incremento T1, VEC	6 (11)	0	6 (19)	0,159
RTG	10 (19)	0	10 (31)	0,068

*Las variables categóricas están expresadas como número (porcentajes). **VEC**: Volumen extracelular. **RTG**: Realce tardío de gadolinio.*

DISCUSIÓN

1 La era de la inmunoterapia

La incorporación de la inmunoterapia ha supuesto transformar la expectativa vital de nuestros pacientes independientemente del tipo de tumor así como hacer frente a diferentes retos: la selección de pacientes respondedores a estas terapias, el diseño de nuevos fármacos basados en el mismo racional o en estrategias de combinación con tratamientos clásicos para potenciar su eficacia, y el abordaje multidisciplinar del diagnóstico y tratamiento de sus efectos secundarios.

Esta serie de dificultades se han abordado ampliamente en el cáncer de pulmón (CP). El CP es el primer tumor en incidencia y mortalidad a nivel mundial, relacionándose el estadio al diagnóstico con su pronóstico. La mayoría de los pacientes permanecen asintomáticos en las primeras etapas de desarrollo de la enfermedad, detectándose el 70% en estadio avanzado y por tanto, con mal pronóstico a corto plazo. A nivel epidemiológico, España no es una excepción. En 2020, el CP fue la primera causa de muerte tumoral en varones y la segunda en mujeres; en 2023, se estima el diagnóstico de 22.266 casos en varones y sólo 9.016 casos en mujeres (110).

Los primeros tratamientos inmunoterápicos, como el interferón-alpha o la interleukina-2, mostraron cierta actividad en el tratamiento del melanoma o del cáncer renal a expensas de gran toxicidad (111–113). A diferencia que en CP, donde el uso de vacunas o agentes inmunoestimuladores apenas demostraba beneficio en la práctica clínica, considerándose un tumor poco inmunogénico (114,115). Sin embargo, se trata de un tumor con alta carga mutacional debido a que la exposición a hidrocarburos aromáticos policíclicos del tabaco aumenta el número de mutaciones somáticas y como consecuencia se favorece la aparición de neoantígenos y la respuesta de los linfocitos T (116). Así pues, tras los primeros resultados obtenidos en pacientes con melanoma, comenzó a investigarse el uso de inmunoterapia en CP dada su importante casuística, su mal pronóstico y la ausencia de avances en los últimos años del tratamiento de tumores sin mutación driver. Por todo ello, nuestra muestra es representativa de la población tratada con inmunoterapia en práctica clínica habitual ya que la mayor parte de los pacientes son varones, tienen el diagnóstico de CP con el subtipo histológico más común (CPNM) y con la edad de presentación habitual.

Como hemos mencionado previamente, aunque conocemos el beneficio de la inmunoterapia, su principal limitación es que somos incapaces de predecir la eficacia individual. Se ha descrito que la respuesta a la inmunoterapia puede depender de la heterogeneidad tumoral (el microambiente difiere en el tumor primario que en las metástasis), de los tratamientos previos, de la existencia de células inmunosupresoras intratumorales que inhiben la actividad del linfocito T (LT), la inhibición tumoral de vías de señalización implicadas en la estimulación del LT, las mutaciones intratumor que impiden la infiltración por LT y del tipo histológico y estadío tumoral (117,118). Cabe destacar que en nuestra muestra existe una alta proporción de pacientes que se benefician de la inmunoterapia. Esto se debe a que algunos pacientes se incorporaron al estudio cuando ya habían sido reevaluados en varias ocasiones de su enfermedad oncológica mientras se encontraban en tratamiento con inmunoterapia y las resistencias secundarias o adquiridas son menos frecuentes que las resistencias primarias (119).

En nuestra cohorte se incluyeron pacientes seleccionados por la identificación de ciertos biomarcadores predictivos de respuesta que permiten seleccionar mejor a los pacientes para el tratamiento con inmunoterapia. A día de hoy, se utilizan como biomarcadores:

- El porcentaje de expresión de PD-L1 mediante inmunohistoquímica. Aunque se utiliza en la clínica para la toma de decisiones, se trata de una variable compleja que presenta limitaciones debido a su heterogeneidad de su expresión y la dificultad en las técnicas de su análisis (120,121). En CP parece tener un valor informativo importante, ya que su alta expresión marca un valor predictivo alto.
- La cuantificación de la tasa mutacional en el tumor (TMB, del inglés, Tumor Mutacional Burden). Se define como el número de mutaciones somáticas por megabase que tiene el tumor. Tanto el crecimiento del tumor como algunos factores (la edad, el tabaco, las radiaciones y las mutaciones que alteran la reparación del ácido desoxirribonucleico –ADN-) favorecen la acumulación de mutaciones y por tanto, aumentan el número de neoantígenos. Sin embargo, como PD-L1, su valor nuevamente está limitado porque esta variable también está sujeta a cambios evolutivos y a la variabilidad metodológica (técnica y definición del umbral de corte) (122,123).

- El estatus del sistema de reparación de apareamientos erróneos del tumor (MMR, del inglés, Miss Match Repair). Cuando el sistema de MMR no funciona adecuadamente debido a una mutación hereditaria o una causa epigenética, los errores de replicación cometidos por la ADN polimerasa no son reparados y se genera una alteración en la longitud de los microsatélites del ADN tumoral secundario a inserciones o delecciones de bases de forma errónea. Este déficit genera neoantígenos que asocian una mayor infiltración de linfocitos CD8 y un microambiente tumoral cargado de ligandos PD-1/PD-L1. La Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) ha aprobado el uso de inmunoterapia en estos casos independiente del tipo histológico del tumor (124).

Otra estrategia para seleccionar pacientes podría basarse en la determinación de los inmunofenotipos tumorales en función de su microambiente. Distinguimos tres tipos: el fenotipo inmuno-desierto (ausencia de infiltrado), el fenotipo inmuno-excluido (linfocitos T CD8 en la periferia del tumor sin infiltrarlo) y el fenotipo inmuno-inflamado (parénquima tumoral infiltrado por LT CD8 y otras células inmunes con citoquinas proinflamatorias) (125). En general, podemos considerar que la presencia de un ambiente pro-inflamatorio que denominamos "hot" favorece la eficacia de la inmunoterapia. Con el objetivo de favorecer la inflamación de los tumores mediante la generación de neoantígenos, en primera línea del CPNM avanzado sin mutaciones driver, se han desarrollado ensayos clínicos fase III con diferentes diseños (inmunoterapia vs quimioterapia, inmunoterapia combinada con quimioterapia vs quimioterapia, inmunoterapia combinada con inmunoterapia vs quimioterapia) y resultados (126–130). Por ello, en nuestra población observamos un grupo de pacientes pretratados que debutaron en estadios iniciales o avanzados y a la progresión recibieron inmunoterapia debido a su incorporación relativamente reciente y progresiva hasta primeras líneas; y otro grupo de pacientes cuyo primer tratamiento fue la combinación de inmunoterapia y quimioterapia o inmunoterapia exclusivamente. En cuanto a las toxicidades no cardiológicas registradas en el estudio, la frecuencia de irAEs se aproxima a lo descrito en la literatura.

1.1 Toxicidad cardiológica de la inmunoterapia

En los últimos años, en el manejo del paciente oncológico se tiende a una atención cada vez más personalizada, no sólo desde el punto de vista del tratamiento antitumoral sino también en la prevención de complicaciones a medio-largo plazo. En este contexto, aparece la cardio-oncología con el objetivo de mejorar la salud cardiovascular del paciente y estudiar las interacciones entre la enfermedad oncológica y cardiovascular, tanto toxicidades como comorbilidades cardiacas (insuficiencia cardiaca, enfermedad coronaria, valvular, pericárdica, miocárdica y arritmias) (131). De hecho ya contamos con una publicación de documento de consenso de estratificación, monitorización y control del riesgo cardiovascular realizado en colaboración con diversas sociedades científicas (132).

Así pues, cada vez cobra más importancia tener una perspectiva del estado cardiovascular de los pacientes de la práctica clínica habitual. El cáncer y las enfermedades cardiovasculares, causas más comunes de mortalidad, se encuentran estrechamente relacionadas porque comparten factores de riesgo que contribuyen al desarrollo de ambas entidades e incrementan las posibilidades de presentar complicaciones asociadas al tratamiento oncológico. Esto es de particular relevancia en el CP que aparece habitualmente en el contexto del tabaquismo y comorbilidades típicas como EPOC o ECV que dificultan el manejo del tumor y su pronóstico (133,134). En nuestro estudio, la mayor parte de la población presentaba al menos un factor de riesgo cardiovascular, y dado el alto porcentaje de pacientes con cáncer de pulmón, el más prevalente fue el tabaquismo. La valoración en consulta de cardio-oncología, supuso la modificación del tratamiento domiciliario (sobre todo el tratamiento antihipertensivo) en casi una cuarta parte de los pacientes, una proporción mayor en comparación con otra experiencia reportada en pacientes con cáncer de mama (11.4%) y por tanto, con probablemente menor riesgo cardiovascular (135).

Habitualmente previo al inicio de tratamiento, se recomienda la identificación y el tratamiento de los factores de riesgo cardiovascular o la cardiopatía preexistente así como la educación en medidas de salud cardiovascular (dieta, ejercicio físico y no consumo de tóxicos). Esta estratificación del riesgo basal puede simplificarse en función del tratamiento que va a recibir el paciente (136). Durante la administración del tratamiento se recomienda la vigilancia estrecha para identificar y tratar precozmente la

toxicidad cardiovascular que se asocia con un aumento de la morbilidad y un peor pronóstico. Posteriormente, una vez finalizado, se recomienda la monitorización para minimizar eventos cardiovasculares.

La toxicidad cardiovascular inmunorrelacionada tiene especial relevancia por su potencial letalidad. Al igual que el resto de eventos, puede aparecer en cualquier área cardiovascular dependiendo de donde predomine este proceso inflamatorio. Por ello, debemos tener en cuenta su aparición con diferentes manifestaciones: miocarditis, enfermedad de Takotsubo, síndrome coronario agudo y pericarditis. Para el diagnóstico de estas toxicidades se considera clave la sospecha clínica. Por lo que es importante valorar los cambios clínicos, evaluar cambios hemodinámicos, realizar al menos un ECG y biomarcadores cardiacos. De hecho, aquellos pacientes con diagnóstico de un evento cardiovascular grado uno (asintomáticos) tienen hasta 6 veces mayor riesgo de presentar un evento cardiovascular grado dos o mayor (137). Además, la propia inmunoterapia se ha relacionado con un riesgo de arterioesclerosis precoz basándose en el hecho de que los puntos de control inmunitario participan como reguladores en el proceso de génesis de la aterosclerosis. Por ejemplo, en algunos estudios se ha sugerido que los ICIs producen cambios en el tamaño o las características del infiltrado celular de las placas de aterosclerosis acelerando dicho fenómeno (138,139). El grupo de Harvard (Massachusetss General Hospital), ha investigado la asociación de los ICI con la aparición de eventos ateroescleróticos en el seguimiento del paciente, observándose una tasa mayor de eventos cardiovasculares tras el inicio de ICI, una mayor progresión de la placa en el subanálisis de imagen y una asociación de la reducción de la progresión de la placa con la toma de corticoides o estatinas (140).

En cuanto a los eventos cardiovasculares registrados en nuestro estudio, cabe destacar un caso de miocarditis inmunorrelacionada. Este fue el único MACE de nuestro estudio. Se ha reportado un 13.3% de MACEs (muerte cardiovascular, ingreso hospitalario por insuficiencia cardiaca e infarto de miocardio independiente de la gravedad) en pacientes con cáncer de pulmón, con una mediana de seguimiento de 6 meses y asociándose con el tratamiento concomitante con TKI y elevaciones de biomarcadores (troponina y pro-BNP) (141).

También se dieron otros eventos cardiovasculares en pacientes con CPNM. Se diagnosticaron dos casos de tromboembolismo pulmonar sintomáticos. La incidencia de

enfermedad tromboembólica en pacientes tratados con inmunoterapia se desconoce, con datos reportados en torno al 7%-25% (142–144). La investigación actual se centra en la búsqueda de biomarcadores que puedan predecir el desarrollo de estos eventos. Algunos de los posibles biomarcadores inmunitarios podrían tener también relevancia en pacientes tratados con terapias estándar; del mismo modo que, factores ya relacionados con terapia estándar podrían incrementar el riesgo en pacientes en tratamiento con inmunoterapia (144).

Los últimos estudios retrospectivos indican una incidencia elevada de eventos cardiovasculares inmunorrelacionados en práctica clínica habitual con respecto a la reflejada en los ensayos clínicos. Waheed et al han realizado un estudio retrospectivo unicéntrico en el que se incluyeron 102701 pacientes, de los cuales 424 habían sido tratados con ICI. El 14.6% de los pacientes con inmunoterapia presentaron un evento adverso (definido como miocardiopatía, insuficiencia cardiaca, arritmia, bloqueo, enfermedad pericárdica o miocarditis) en el seguimiento (5,6% insuficiencia cardiaca y 0,24% miocarditis), siendo mayor el riesgo si los pacientes habían recibido ICI de forma secuencial. Además, estos pacientes tenían un riesgo casi tres veces mayor de fallecer con respecto a los que no habían presentado eventos cardiovasculares. Sólo 43 pacientes contaban con ecocardiograma previo basal o de seguimiento (145). Brumberger et al, también han publicado datos retrospectivos de 538 pacientes, identificando 34 eventos adversos cardiacos cardiovasculares (12 pericarditis, 11 fibrilaciones auriculares, 8 insuficiencias cardiacas y 3 taquicardias/fibrilaciones ventriculares), sin analizar parámetros de imagen como factores predictores (sólo se contaba con FEVI en pacientes con insuficiencia cardiaca previa) (146). En ambos estudios destaca la ausencia de una monitorización cardiaca periódica a lo largo del tratamiento de los pacientes.

El uso de técnicas de inteligencia artificial también se está explorando para la identificación de factores de riesgo (edad avanzada, tratamiento con corticoides, alteraciones analíticas…), aunque sin incluirse datos de imagen (no se han registrado parámetros de ecocardiograma ni electrocardiograma) (147).

2 Utilidad de la resonancia magnética cardiaca en oncología

La imagen cardiaca es necesaria tanto para la identificación de pacientes con alto riesgo de eventos cardiovasculares como para la detección de complicaciones secundarias del tratamiento en fases potencialmente reversibles. La herramienta de imagen ideal sería aquella que cumpliera las siguientes características: reproducible, exacta, barata y accesible. Por ello, en la actualidad los documentos de consenso de cardio-oncología, posicionan a la ecocardiografía como la técnica de elección (148,149). Sin embargo, existen otras pruebas de imagen cardiológicas más complejas como la RMC o la tomografía computarizada, cuyo uso se encuentra limitado por el coste económico y la limitada accesibilidad.

La RMC no sólo es útil evaluando toxicidades asociadas a los tratamientos sino también comorbilidades asociadas al cáncer. Se considera la técnica de imagen gold-standard para la cuantificación de la función sistólica, volúmenes y masas de ambos ventrículos, siendo especialmente útil en la cuantificación exacta de la función sistólica en pacientes con FEVI limítrofe por ecocardiograma para la toma de decisiones clínicas (150). Sin embargo, conocemos que el descenso de la FEVI es un hecho que ocurre cuando el daño miocárdico está establecido, sin permitir la detección precoz. Por el momento, se han identificado factores predictores de desarrollo de cardiotoxicidad por RMC (masa ventricular indexada, incremento del volumen telesistólico del ventrículo izquierdo o empeoramiento de la función diastólica), que precisan su validación en estudios con mayor número de pacientes (151–153).

La experiencia de la RMC en la valoración de patología inflamatoria en miocardio y la identificación factores predictores de cardiotoxicidad proviene del uso de antraciclinas a partir de modelos animales o estudios clínicos con humanos de pequeño tamaño muestral. Jordan et al. observaron que el T1 nativo y el VEC estaban significativamente aumentados en pacientes supervivientes tratados con antraciclinas respecto pacientes sanos o recién diagnosticados de cáncer (154). En el modelo porcino de Galan-Arriola et al., el aumento de T2 con el tratamiento oncológico, se recuperó tras su suspensión, impidiendo el descenso de la FEVI (155). Lustberg et al. observaron que los tiempos de T2 aumentan de forma precoz tras el inicio de quimioterapia (156). Además, se han definido dos patrones de daño miocárdico. Uno de aparición temprana determinado por elevación de T1 y T2 (inflamación) y otro tardío, con T1 elevado pero

T2 normal (fibrosis difusa) (157). Dada la ausencia de datos en pacientes en tratamiento activo con inmunoterapia, en este trabajo mostramos que el daño miocárdico es frecuente en nuestra población, con tiempos de mapeo T2 aumentado, sin acompañarse necesariamente de un descenso de FEVI. Por ello, sugerimos que, dado que la RMC es la prueba complementaria de imagen no invasiva más adecuada para identificar la presencia, el tipo y la extensión de la lesión miocárdica podría usarse para monitorizar a los pacientes que reciben tratamiento con ICIs para detectar la patología que ocurre antes de la aparición de anomalías regionales del movimiento de la pared o disfunción del VI.

Además, la RMC puede aportar con relativamente frecuencia hallazgos incidentales de patología cardiaca adicional como la disfunción del ventrículo derecho, la dilatación auricular, las valvulopatías, el derrame pleural y pericárdico (158). En nuestro estudio, destaca el diagnóstico de valvulopatías desconocidas como la insuficiencia aórtica que podrían deberse al desarrollo de toxicidad tardía por radioterapia previa recibida o a un hallazgo casual presente antes del inicio de la ICI.

2.1 Resonancia magnética cardiaca y miocarditis

Aunque el ecocardiograma aporta datos (grosor del ventrículo izquierdo, función sistólica, alteración de la motilidad segmentaria o derrame pericárdico) contribuyendo a a corroborar el diagnóstico de miocarditis, no permite establecer el diagnóstico de miocarditis. Mientras que la RMC aporta una evaluación de la función biventricular, de la deformación miocárdica y de la caracterización tisular lo que la convierte en la técnica de referencia para el diagnóstico no invasivo y evaluación del pronóstico de la miocarditis no inmunomediada.

En el caso de las miocarditis por toxicidad inmunomediada, las pruebas diagnósticas (ECG, biomarcadores, ecocardiograma) pueden ser inespecíficas y la biopsia del miocardio, técnica invasiva no exenta de riesgos, puede tener una sensibilidad reducida en casos de afectación focal. Por ello, el uso de la RMC incrementa la sensibilidad diagnóstica y sobre todo si se realiza una caracterización tisular cuantitativa. Por el momento, se desconoce el valor diagnóstico y pronóstico de la monitorización en estos pacientes y no existen pautas basadas en la evidencia para guiar el manejo de pacientes en tratamiento con inmunoterapia.

3 Perspectivas futuras

Los avances en el diagnóstico precoz y en el uso de nuevos tratamientos antitumorales han permitido disminuir de forma significativa la mortalidad de los pacientes oncológicos (159). Sin embargo, nos enfrentamos a grandes retos porque la prevalencia de las toxicidades relacionadas con estos tratamientos no es despreciable y en nuestro día a día cada vez es más frecuente atender pacientes con mayor riesgo cardiovascular o de edades más avanzadas (160).

Los hallazgos en este trabajo proporcionan un punto de partida para plantear protocolos en la práctica habitual dirigidos a pacientes en tratamiento con inmunoterapia. En este contexto, actualmente se está elaborando un registro liderado por la Sociedad Española de Cardiología (SEC), la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) y el Centro Nacional de Investigación Cardiovascular (CNIC) que engloba información basada en anamnesis y exploración física, ECG, biomarcardores cardiacos (incluye determinación de expresión de miR-721), ecografía y RMC. El propósito de este registro es dar respuesta a cuáles son los factores de riesgo de toxicidad cardiovascular relacionada con ICIs y a cómo monitorizar para prevenir posibles eventos adversos, evitando así la suspensión de tratamientos oncológicos potencialmente beneficiosos (161). Los primeros resultados referentes a las características basales de los 53 pacientes (al menos la mitad con diagnóstico de cáncer de pulmón) ponen de manifiesto una población de alto riesgo cardiológico. El 83% de los pacientes presentaba un factor de riesgo cardiovascular, el 34% enfermedad cardiovascular previa, el 28% alteraciones en el ECG, el 33% alteración de los biomarcadores cardiacos (pro-BNP y troponina I ultrasensible). En la RMC, el 26% presentó RTG (162).

Además, estos hallazgos refuerzan la necesidad de continuar trabajando de forma multidisciplinar en equipos de cardio-oncología. Para lograr el éxito de estos equipos, es importante generar una vía de comunicación sólida entre cardiológos y oncológos, para transmitir al paciente una misma idea o conclusión común de cómo se va a dirigir el proceso de tratamiento y monitorización de su enfermedad.

4 Limitaciones

En primer lugar, la naturaleza transversal de este estudio impide establecer una relación directa de causa y efecto entre la administración de inmunoterapia y la aparición de daño miocárdico. De modo que, estudios con mayor tamaño muestral y diseño apropiado (prospectivo), en los que se proporcione información de la RMC antes del inicio de la inmunoterapia, ayudarían a establecer mejor las secuencias de daño cardiaco.

En segundo lugar, este estudio no dispone de muestras histológicas que contribuyan a aclarar la etiología del daño miocárdico. Además, la ausencia de un seguimiento de los biomarcadores cardiacos no nos ha permitido profundizar en la relación entre la variación de sus valores y la aparición de eventos adversos. Por otro lado, hubiera sido interesante la obtención de extracciones de sangre periférica para analizar posibles marcadores genéticos que pudieran asociarse con una respuesta al tratamiento o una predisposición al desarrollo de toxicidad.

En tercer lugar, nuestro estudio se ha realizado en un único centro con un tamaño muestral pequeño. Independientemente del rechazo de algunos pacientes a participar (fundamentalmente por un estado de salud comprometido o para evitar visitas al hospital), la pandemia en 2019 por el coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2) ha dificultado especialmente el reclutamiento de pacientes. Además, este virus puede producir daño cardiológico provocando cuadros de inflamación miocárdica, con lo cual la RMC podría mostrar secuelas de la infección. De hecho, se han detectado alteraciones en la RMC de pacientes con infección por SARS-CoV-2 (en algunos casos grave, con ingreso hospitalario por neumonía) en un 60.4% de los pacientes, de los cuales la mitad presentaban criterios de pericarditis y/o miocarditis (163).

CONCLUSIONES

El análisis de nuestra cohorte de pacientes en tratamiento activo con inmunoterapia nos ha permitido obtener las siguientes conclusiones:

1. La lesión miocárdica es frecuente, con diagnóstico de miocarditis según los criterios de Lake-Louise modificados en el 13% de los pacientes de la muestra.
2. La resonancia magnética cardiaca es una técnica sensible y específica para la detección de daño miocárdico. En nuestro estudio, el parámetro de daño miocárdico más prevalente fue el aumento de T2.
3. La patología cardiaca en pacientes oncológicos que reciben inmunoterapia es frecuente. El 11% de los pacientes presentaron hallazgos compatibles con cardiopatía isquémica en la RMC.
4. La valoración cardiológica de pacientes oncológicos demuestra ser beneficiosa, optimizándose el tratamiento farmacológico cardiovascular en el 21% de los pacientes.

REFERENCIAS

1. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. Cell. 2000 Jan 7;100(1):57–70.

2. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. Cell. 2011 Mar 4;144(5):646–74.

3. Hanahan D, Coussens LM. Accessories to the crime: functions of cells recruited to the tumor microenvironment. Cancer Cell. 2012 Mar 20;21(3):309–22.

4. Dunn GP, Bruce AT, Ikeda H, Old LJ, Schreiber RD. Cancer immunoediting: from immunosurveillance to tumor escape. Nat Immunol. 2002 Nov;3(11):991–8.

5. Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer Immunoediting: Integrating Immunity's Roles in Cancer Suppression and Promotion. Science. 2011 Mar 25;331(6024):1565–70.

6. O'Donnell JS, Teng MWL, Smyth MJ. Cancer immunoediting and resistance to T cell-based immunotherapy. Nat Rev Clin Oncol. 2019;16(3):151–67.

7. Chen DS, Mellman I. Oncology meets immunology: The cancer-immunity cycle. Immunity. 2013;39(1):1–10.

8. Mittal D, Gubin MM, Schreiber RD, Smyth MJ. New insights into cancer immunoediting and its three component phases-elimination, equilibrium and escape. Curr Opin Immunol. 2014 Apr;27:16–25.

9. Chen L, Flies DB. Molecular mechanisms of T cell co-stimulation and co-inhibition. Nat Rev Immunol. 2013 Apr 8;13(4):227–42.

10. Postow MA, Callahan MK, Wolchok JD. Immune checkpoint blockade in cancer therapy. J Clin Oncol. 2015;33(17):1974–82.

11. Ficha técnica Atezolizumab. EMA. Obtenido de https://www.ema.europa.eu/en

12. Ficha técnica Cemiplimab. EMA. Obtenido de https://www.ema.europa.eu/en

13. Ficha técnica Pembrolizumab. EMA. Obtenido de https://www.ema.europa.eu/en

14. Ficha técnica Avelumab. EMA. Obtenido de https://www.ema.europa.eu/en

15. Ficha ténica Dostarlimab. EMA. Obtenido de https://www.ema.europa.eu/en

16. Ficha técnica Ipilimumab. EMA. Obtenido de https://www.ema.europa.eu/en

17. Ficha técnica Durvalumab. EMA. Obtenido de https://www.ema.europa.eu/en

18. Ficha técnica Nivolumab. EMA. Obtenido de https://www.ema.europa.eu/en

19. Ficha ténica Opdualag. EMA. Obtenido de https://www.ema.europa.eu/en

20. Opinión favorable Tremelimumab. Obtenido de https://www.ema.europa.eu/en

21. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. Nat Rev Cancer. 2012;12(4):252–64.

22. Handbook of Immuno-Oncology. Vol. 1. ESMO Handbook Series. 2018. IBSN: 978-88-941-795-7-6.

23. Tan S et al. Immune Checkpoint Inhibitor Therapy in Oncology: Current Uses and Future Directions: JACC: CardioOncology State-of-the-Art Review. JACC CardioOncology. 2022;4(5).

24. Kroemer G, Galluzzi L, Kepp O, Zitvogel L. Immunogenic cell death in cancer therapy. Annu Rev Immunol. 2013;31:51–72.

25. Dai Fukumura, Jonas Kloepper, Zohreh Amoozgar, Dan G. Duda and RKJ. Enhancing cancer immunotherapy using antiangiogenics: opportunities and challenges. Nat Rev Clin Oncol. 2018;15(5):325–40.

26. Wei SC, Duffy CR, Allison JP. fundamental Mechanisms of Immune Checkpoint Blockade Therapy. Cancer Discov. 2018. Sep; 8 (9): 1069-1086.

27. Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade. N Engl J Med. 2018;378(2):158–68.

28. Wang Y, Zhou S, Yang F, Qi X, Wang X, Guan X, et al. Treatment-Related Adverse Events of PD-1 and PD-L1 Inhibitors in Clinical Trials: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Oncol. 2019 Jul 1;5(7):1008–19.

29. Khoja L, Day D, Wei-Wu Chen T, Siu LL, Hansen AR. Tumour- and class-specific patterns of immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors: a systematic review. Ann Oncol 2017 Oct 1;28(10):2377–85.

30. Wang DY, Salem J-E, Cohen J V, Chandra S, Menzer C, Ye F, et al. Fatal Toxic Effects Associated With Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Oncol. 2018;4(12):1721–8.

31. Thompson JA, Schneider BJ, Achufusi A, Armand P, Berkenstock MK, Bhatia S, et al. Management of Immunotherapy-Related Toxicities. NCCN Guidelines Version 1.2022. Obtenido de: https://www.nccn.org

32. Salem JE, Manouchehri A, Moey M, Lebrun-Vignes B, Bastarache L, Pariente A, et al. Cardiovascular toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: an observational, retrospective, pharmacovigilance study. Lancet Oncol. 2018;19(12):1579–89.

33. Frayberg M, Yung A, Zubiri L, Zlotoff DA, Reynolds KL. What the Cardiologist Needs to Know About Cancer Immunotherapies and Complications. Curr Treat Options Oncol. 2021 May 26;22(6):53.

34. Dolladille C, Ederhy S, Allouche S, Dupas Q, Gervais R, Madelaine J, et al. Late cardiac adverse events in patients with cancer treated with immune checkpoint inhibitors. J Immunother cancer. 2020;8(1).

35. Valbuena-López S et al. Resonancia magnética cardiovascular en la práctica cardiológica: una guía concisa para la adquisición de imágenes y la interpretación clínica. Rev Española Cardiol. 2016 Feb 1;69(2):202–10.

36. Ridgway JP. Cardiovascular magnetic resonance physics for clinicians: part I. J Cardiovasc Magn Reson 12, 71 (2010).

37. Biglands JD, Radjenovic A, Ridgway JP. Cardiovascular magnetic resonance physics for clinicians: part II. J Cardiovasc Magn Reson 14, 66 (2012).

38. Abdel-Aty H, Boyé P, Zagrosek A, Wassmuth R, Kumar A, Messroghli D, et al. Diagnostic performance of cardiovascular magnetic resonance in patients with suspected acute myocarditis: comparison of different approaches. J Am Coll Cardiol. 2005 Jun 7;45(11):1815–22.

39. Laissy J-P, Messin B, Varenne O, Iung B, Karila-Cohen D, Schouman-Claeys E, et al. MRI of Acute Myocarditis. Chest. 2002 Nov 1;122(5):1638–48.

40. Richardson P, McKenna W, Bristow M, Maisch B, Mautner B, O'Connell J, et al. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies. Circulation. 1996 Mar 1;93(5):841–2.

41. Mahrholdt H, Wagner A, Deluigi CC, Kispert E, Hager S, Meinhardt G, et al. Presentation, Patterns of Myocardial Damage, and Clinical Course of Viral Myocarditis. Circulation. 2006 Oct 10;114(15):1581–90.

42. Messroghli DR, Moon JC, Ferreira VM, Grosse-Wortmann L, He T, Kellman P, et al. Clinical recommendations for cardiovascular magnetic resonance mapping of T1, T2, T2* and extracellular volume: A consensus statement by the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) endorsed by the European Association for Cardiovascular Imaging (EACVI). J Cardiovasc Magn Reson. 2017 Dec 9;19(1):75.

43. Lurz P, Eitel I, Adam J, Steiner J, Grothoff M, Desch S, et al. Diagnostic Performance of CMR Imaging Compared With EMB in Patients With Suspected Myocarditis. JACC Cardiovasc Imaging. 2012 May 1;5(5):513–24.

44. Ammirati E, Frigerio M, Adler ED, Basso C, Birnie DH, Brambatti M, et al. Management of Acute Myocarditis and Chronic Inflammatory Cardiomyopathy: An Expert Consensus Document. Circ Heart Fail. 2020;13(11):e007405.

45. Gräni C, Eichhorn C, Bière L, Murthy VL, Agarwal V, Kaneko K, et al. Prognostic Value of Cardiac Magnetic Resonance Tissue Characterization in Risk Stratifying Patients With Suspected Myocarditis. J Am Coll Cardiol. 2017 Oct 17;70(16):1964–76.

46. Wu KC, Weiss RG, Thiemann DR, Kitagawa K, Schmidt A, Dalal D, et al. Late gadolinium enhancement by cardiovascular magnetic resonance heralds an adverse prognosis in nonischemic cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol. 2008 Jun 24;51(25):2414–21.

47. Cooper LT. Myocarditis. N Engl J Med. 2009 Apr 9;360(15):1526–38.

48. Caforio ALP, Pankuweit S, Arbustini E, Basso C, Gimeno-Blanes J, Felix SB, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: A position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Eur Heart J.

2013;34(33):2636–48.

49. Johnson DB, Balko JM, Compton ML, Chalkias S, Gorham J, Xu Y, et al. Fulminant Myocarditis with Combination Immune Checkpoint Blockade. N Engl J Med. 2016 Nov 3;375(18):1749–55.

50. Mahmood SS, Fradley MG, Cohen J V., Nohria A, Reynolds KL, Heinzerling LM, et al. Myocarditis in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitors. J Am Coll Cardiol. 2018 Apr 24;71(16):1755–64.

51. Al-Kindi SG, Oliveira GH. Reporting of immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis. Lancet. 2018;392(10145):382–3.

52. Bonaca MP, Olenchock BA, Salem JE, Wiviott SD, Ederhy S, Cohen A, et al. Myocarditis in the Setting of Cancer Therapeutics: Proposed Case Definitions for Emerging Clinical Syndromes in Cardio-Oncology. Circulation. 2019;140(1):80–91.

53. Escudier M, Cautela J, Malissen N, Ancedy Y, Orabona M, Pinto J, et al. Clinical features, management, and outcomes of immune checkpoint inhibitor-related cardiotoxicity. Circulation. 2017;136(21):2085–7.

54. Michel L, Rassaf T, Totzeck M. Cardiotoxicity from immune checkpoint inhibitors. IJC Hear Vasc. 2019;25:100420.

55. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. N Engl J Med. 2015 Jul 2;373(1):23–34.

56. Zhang L, Reynolds KL, Lyon AR, Palaskas N, Neilan TG. The Evolving Immunotherapy Landscape and the Epidemiology, Diagnosis, and Management of Cardiotoxicity. JACC CardioOncology. 2021 Mar;3(1):35–47.

57. Anquetil C, Salem JE, Lebrun-Vignes B, Johnson DB, Mammen AL, Stenzel W, et al. Immune checkpoint inhibitor–associated myositis: Expanding the spectrum of cardiac complications of the immunotherapy revolution. Circulation. 2018;138(7):743–5.

58. Ji C, Roy MD, Golas J, Vitsky A, Ram S, Kumpf SW, et al. Myocarditis in Cynomolgus Monkeys Following Treatment with Immune Checkpoint Inhibitors. Clin Cancer Res. 2019;25(15):4735–48.

59. Tajiri K, Aonuma K, Sekine I. Immune checkpoint inhibitor-related myocarditis. Jpn J Clin Oncol. 2018;48(1):7–12.

60. Liu PP, Mason JW. Advances in the Understanding of Myocarditis. Circulation. 2001 Aug 28;104(9):1076–82.

61. Tarrio ML, Grabie N, Bu D, Sharpe AH, Lichtman AH. PD-1 protects against inflammation and myocyte damage in T cell-mediated myocarditis. J Immunol. 2012 May 15;188(10):4876–84.

62. Grabie N, Gotsman I, DaCosta R, Pang H, Stavrakis G, Butte MJ, et al. Endothelial programmed death-1 ligand 1 (PD-L1) regulates CD8+ T-cell mediated injury in

the heart. Circulation. 2007 Oct 30;116(18):2062–71.

63. Palaskas N, Lopez-Mattei J, Durand JB, Iliescu C, Deswal A. Immune Checkpoint Inhibitor Myocarditis: Pathophysiological Characteristics, Diagnosis, and Treatment. J Am Heart Assoc. 2020;9(2):1–12.

64. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. Clin Pharmacol Ther. 2001 Mar;69(3):89–95.

65. Parmacek MS, Solaro RJ. Biology of the troponin complex in cardiac myocytes. Prog Cardiovasc Dis. 2004;47(3):159–76.

66. Wu AHB, Jaffe AS, Apple FS, Jesse RL, Francis GL, Morrow DA, et al. National academy of clinical biochemistry laboratory medicine practice guidelines: Use of cardiac troponin and B-type natriuretic peptide or N-terminal proB-type natriuretic peptide for etiologies other than acute coronary syndromes and heart failure. Clin Chem. 2007;53(12):2086–96.

67. Agewall S, Giannitsis E, Jernberg T, Katus H. Troponin elevation in coronary vs. non-coronary disease. Eur Heart J. 2011;32(4):404–11.

68. Pavo N, Raderer M, Hülsmann M, Neuhold S, Adlbrecht C, Strunk G, et al. Cardiovascular biomarkers in patients with cancer and their association with all-cause mortality. Heart. 2015 Dec;101(23):1874–80.

69. Kurzhals JK, Graf T, Boch K, Grzyska U, Frydrychowicz A, Zillikens D, et al. Serum Troponin T Concentrations Are Frequently Elevated in Advanced Skin Cancer Patients Prior to Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: Experience From a Single Tertiary Referral Center. Front Med. 2021;8:691618.

70. López-Fernández T, Martín García A, Santaballa Beltrán A, Montero Luis Á, García Sanz R, Mazón Ramos P, et al. Cardio-Onco-Hematology in Clinical Practice. Position Paper and Recommendations. Rev Esp Cardiol. 2017;70(6):474–86.

71. Delombaerde D, Vervloet D, Franssen C, Croes L, Gremonprez F, Prenen H, et al. Clinical implications of isolated troponinemia following immune checkpoint inhibitor therapy. ESMO open. 2021;6(4):100216.

72. Waliany S, Neal JW, Reddy S, Wakelee H, Shah SA, Srinivas S, et al. Myocarditis Surveillance with High-Sensitivity Troponin I During Cancer Treatment with Immune Checkpoint Inhibitors. JACC CardioOncology. 2021 Mar;3(1):137–9.

73. Petricciuolo S, Delle Donne MG, Aimo A, Chella A, De Caterina R. Pre-treatment high-sensitivity troponin T for the short-term prediction of cardiac outcomes in patients on immune checkpoint inhibitors. Eur J Clin Invest. 2021 Apr;51(4):e13400.

74. Lee Chuy K, Oikonomou EK, Postow MA, Callahan MK, Chapman PB, Shoushtari AN, et al. Myocarditis Surveillance in Patients with Advanced Melanoma on Combination Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: The Memorial Sloan Kettering Cancer Center Experience. Oncologist. 2019;24(5).

75. Sarocchi M, Grossi F, Arboscello E, Bellodi A, Genova C, Dal Bello MG, et al. Serial Troponin for Early Detection of Nivolumab Cardiotoxicity in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Patients. Oncologist. 2018;23(8):936–42.

76. Jensen J, Ma LP, Fu ML, Svaninger D, Lundberg PA, Hammarsten O. Inflammation increases NT-proBNP and the NT-proBNP/BNP ratio. Clin Res Cardiol. 2010 Jul;99(7):445–52.

77. Power JR, Alexandre J, Choudhary A, Ozbay B, Hayek S, Asnani A, et al. Electrocardiographic Manifestations of Immune Checkpoint Inhibitor Myocarditis. Circulation. 2021 Nov 2;144(18):1521–3.

78. Zlotoff DA, Hassan MZO, Zafar A, Alvi RM, Awadalla M, Mahmood SS, et al. Electrocardiographic features of immune checkpoint inhibitor associated myocarditis. J Immunother cancer. 2021;9(3).

79. Alonso Gómez ÁM, Martín Durán R, Moreno Yagüela M, Oliver Ruiz JM, Rodríguez Padial L, Tobaruela A. Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en ecocardiografía. Vol. 53, Revista Española de Cardiología. Elsevier Doyma; 2002. 663–683 p.

80. Collier P, Phelan D, Klein A. A Test in Context: Myocardial Strain Measured by Speckle-Tracking Echocardiography. J Am Coll Cardiol. 2017 Feb 28;69(8):1043–56.

81. Thavendiranathan P, Poulin F, Lim K-D, Plana JC, Woo A, Marwick TH. Use of myocardial strain imaging by echocardiography for the early detection of cardiotoxicity in patients during and after cancer chemotherapy: a systematic review. J Am Coll Cardiol. 2014 Jul 1;63(25 Pt A):2751–68.

82. Oikonomou EK, Kokkinidis DG, Kampaktsis PN, Amir EA, Marwick TH, Gupta D, et al. Assessment of Prognostic Value of Left Ventricular Global Longitudinal Strain for Early Prediction of Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Cardiol. 2019;4(10):1007–18.

83. Awadalla M, Mahmood SS, Groarke JD, Hassan MZO, Nohria A, Rokicki A, et al. Global Longitudinal Strain and Cardiac Events in Patients With Immune Checkpoint Inhibitor-Related Myocarditis. J Am Coll Cardiol. 2020;75(5):467–78.

84. Friedrich MG, Sechtem U, Schulz-Menger J, Holmvang G, Alakija P, Cooper LT, et al. Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: A JACC White Paper. J Am Coll Cardiol. 2009 Apr 28;53(17):1475–87.

85. Kotanidis CP, Bazmpani MA, Haidich AB, Karvounis C, Antoniades C, Karamitsos TD. Diagnostic Accuracy of Cardiovascular Magnetic Resonance in Acute Myocarditis: A Systematic Review and Meta-Analysis. JACC Cardiovasc Imaging. 2018;11(11):1583–90.

86. Ferreira VM, Schulz-Menger J, Holmvang G, Kramer CM, Carbone I, Sechtem U, et al. Cardiovascular Magnetic Resonance in Nonischemic Myocardial Inflammation: Expert Recommendations. J Am Coll Cardiol. 2018;72(24):3158–76.

87. Zhang L, Awadalla M, Mahmood SS, Nohria A, Hassan MZO, Thuny F, et al. Cardiovascular magnetic resonance in immune checkpoint inhibitor-Associated myocarditis. Eur Heart J. 2020;41(18):1733–43.

88. Thavendiranathan P, Zhang L, Zafar A, Drobni ZD, Mahmood SS, Cabral M, et al. Myocardial T1 and T2 Mapping by Magnetic Resonance in Patients With Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Myocarditis. J Am Coll Cardiol. 2021 Mar 30;77(12):1503–16.

89. Cadour F, Cautela J, Rapacchi S, Varoquaux A, Habert P, Arnaud F, et al. Cardiac MRI Features and Prognostic Value in Immune Checkpoint Inhibitor-induced Myocarditis. Radiology. 2022;303(3):512–21.

90. Higgins AY, Arbune A, Soufer A, Ragheb E, Kwan JM, Lamy J, et al. Left ventricular myocardial strain and tissue characterization by cardiac magnetic resonance imaging in immune checkpoint inhibitor associated cardiotoxicity. PLoS One. 2021;16(2):e0246764.

91. Dominguez F, Kühl U, Pieske B, Garcia-Pavia P, Tschöpe C. Update on Myocarditis and Inflammatory Cardiomyopathy: Reemergence of Endomyocardial Biopsy. Rev Española Cardiol English Ed. 2016;69(2):178–87.

92. Johnson DB, Balko JM, Compton ML, Chalkias S, Gorham J, Xu Y, et al. Fulminant Myocarditis with Combination Immune Checkpoint Blockade. N Engl J Med. 2016;375(18):1749–55.

93. Cancer Institute N. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0. 2017.

94. Herrmann J, Lenihan D, Armenian S, Barac A, Blaes A, Cardinale D, et al. Defining cardiovascular toxicities of cancer therapies: an International Cardio-Oncology Society (IC-OS) consensus statement. Eur Heart J. 2022;43(4):280–99.

95. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, Asteggiano R, Aznar MC, Bergler-Klein J, et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). Eur Heart J. 2022 Nov 1;43(41):4229–361.

96. Thuny F, Alexandre J, Salem JE, Mirabel M, Dolladille C, Cohen-Solal A, et al. Management of Immune Checkpoint Inhibitor–Induced Myocarditis: The French Working Group's Plea for a Pragmatic Approach. JACC CardioOncology. 2021;3(1):157–61.

97. Alexandre J, Cautela J, Ederhy S, Damaj GL, Salem J-E, Barlesi F, et al. Cardiovascular Toxicity Related to Cancer Treatment: A Pragmatic Approach to the American and European Cardio-Oncology Guidelines. J Am Heart Assoc. 2020;9(18):e018403.

98. Horvat TZ, Adel NG, Dang T-O, Momtaz P, Postow MA, Callahan MK, et al. Immune-Related Adverse Events, Need for Systemic Immunosuppression, and Effects on Survival and Time to Treatment Failure in Patients With Melanoma Treated With Ipilimumab at Memorial Sloan Kettering Cancer Center. J Clin

Oncol. 2015 Oct 1;33(28):3193–8.

99. Del Castillo M, Romero FA, Argüello E, Kyi C, Postow MA, Redelman-Sidi G. The Spectrum of Serious Infections Among Patients Receiving Immune Checkpoint Blockade for the Treatment of Melanoma. Clin Infect Dis. 2016 Dec 1;63(11):1490–3.

100. Lee DH, Armanious M, Huang J, Jeong D, Druta M, Fradley MG. Case of pembrolizumab-induced myocarditis presenting as torsades de pointes with safe re-challenge. J Oncol Pharm Pract. 2020;26(6):1544–8.

101. Issue Information-Declaration of Helsinki. J Bone Miner Res. 2017;32(2):BM i-BM ii.

102. Oken MM, Creech RH, Davis TE. Toxicology and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. Vol. 5, American Journal of Clinical Oncology: Cancer Clinical Trials. 1982. p. 649–55.

103. Amin, Mahul B., Gress, Donna M., Meyer Vega, Laura R., Edge, Stephen B., Greene, Frederick L., Byrd, David R., Brookland, Robert K., Washington, Mary Kay, Compton CC. AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition. Springer International Publishing; 2018. IBSN: 978-3-319-40617-6.

104. Seymour L, Bogaerts J, Perrone A, Ford R, Schwartz LH, Mandrekar S, et al. iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics HHS Public Access. Lancet Oncol. 2017;18(3):143–52.

105. Melero-Alegria JI, Cascon M, Romero A, Vara PP, Barreiro-Perez M, Vicente-Palacios V, et al. SALMANTICOR study. Rationale and design of a population-based study to identify structural heart disease abnormalities: a spatial and machine learning analysis. BMJ Open. 2019;9(2):e024605.

106. Schulz-Menger J, Bluemke DA, Bremerich J, Flamm SD, Fogel MA, Friedrich MG, et al. Standardized image interpretation and post-processing in cardiovascular magnetic resonance - 2020 update. J Cardiovasc Magn Reson. 2020 Dec 12;22(1):19.

107. Petersen SE, Khanji MY, Plein S, Lancellotti P, Bucciarelli-Ducci C. European Association of Cardiovascular Imaging expert consensus paper: a comprehensive review of cardiovascular magnetic resonance normal values of cardiac chamber size and aortic root in adults and recommendations for grading severity. Eur Hear journal Cardiovasc Imaging. 2019 Dec 1;20(12):1321–31.

108. Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, Jacobs AK, Kaul S, Laskey WK, et al. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart. A statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. Circulation. 2002 Jan 29;105(4):539–42.

109. Barreiro-Pérez M, Tundidor-Sanz E, Martín-García A, Díaz-Peláez E, Íscar-Galán A, Merchán-Gómez S, et al. Primera resonancia magnética gestionada por cardiología en la red sanitaria pública española: experiencia y dificultades de un modelo innovador. Rev Española Cardiol. 2018;71(5):365–72.

110. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las cifras del cáncer en España 2023. https://seom.org/images/Las_cifras_del_Cancer_en_Espana_2023.pdf

111. Petrella T et al. Single-agent interleukin-2 in the treatment of metastatic melanoma: a systematic review. Cancer Treat Rev. 2007;33(5).

112. Kirkwood JM et al. Interferon alpha-2a and dacarbazine in melanoma. J Natl Cancer Inst. 1990;82(12).

113. Klapper JA, Downey SG, Smith FO, Yang JC, Hughes MS, Kammula US, et al. High-dose Interleukin-2 for the Treatment of Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Retrospective Analysis of Response and Survival in Patients Treated in the Surgery Branch at the National Cancer Institute Between 1986 and 2006. Cancer. 2008;113(2):293–301.

114. Al-Moundhril M, O'brien' M, Souberbiellel2 BE. Immunotherapy in lung cancer. Bntish Joumal of Cancer. 1998.

115. Vansteenkiste JF, Cho BC, Vanakesa T, De Pas T, Zielinski M, Kim MS, et al. Efficacy of the MAGE-A3 cancer immunotherapeutic as adjuvant therapy in patients with resected MAGE-A3-positive non-small-cell lung cancer (MAGRIT): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2016 Jun;17(6):822–35.

116. Alexandrov LB, Nik-Zainal S, Wedge DC, Aparicio SAJR, Behjati S, Biankin A V., et al. Signatures of mutational processes in human cancer. Nature. 2013 Aug 22;500(7463):415–21.

117. Chiriva-Internati M, Bot A. A new era in cancer immunotherapy: discovering novel targets and reprogramming the immune system. Int Rev Immunol. 2015 Mar;34(2):101–3.

118. Pardoll D. Cancer and the Immune System: Basic Concepts and Targets for Intervention. Semin Oncol. 2015 Aug;42(4):523–38.

119. Hodi FS, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob J-J, Rutkowski P, Cowey CL, et al. Nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab alone in advanced melanoma (CheckMate 067): 4-year outcomes of a multicentre, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2018 Nov 1;19(11):1480–92.

120. McLaughlin J, Han G, Schalper KA, Carvajal-Hausdorf D, Pelekanou V, Rehman J, et al. Quantitative Assessment of the Heterogeneity of PD-L1 Expression in Non–Small-Cell Lung Cancer. JAMA Oncol. 2016 Jan 1;2(1):46.

121. Jamal-Hanjani M, Quezada SA, Larkin J, Swanton C. Translational Implications of Tumor Heterogeneity. Clin Cancer Res. 2015 Mar 15;21(6):1258–66.

122. Perrier A, Didelot A, Laurent-Puig P, Blons H, Garinet S. Epigenetic Mechanisms of Resistance to Immune Checkpoint Inhibitors. Biomolecules. 2020 Jul 16;10(7):1061.

123. Stratton MR, Campbell PJ, Futreal PA. The cancer genome. Nature. 2009 Apr;458(7239):719–24.

124. Boyiadzis MM, Kirkwood JM, Marshall JL, Pritchard CC, Azad NS, Gulley JL. Significance and implications of FDA approval of pembrolizumab for biomarker-defined disease. J Immunother cancer. 2018 May 14;6(1):35.

125. Chen DS, Mellman I. Elements of cancer immunity and the cancer-immune set point. Nature. 2017;541(7637):321–30.

126. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al. Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score of 50% or Greater. J Clin Oncol. 2019;37(7):537–46.

127. Herbst RS, Giaccone G, de Marinis F, Reinmuth N, Vergnenegre A, Barrios CH, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of PD-L1-Selected Patients with NSCLC. N Engl J Med. 2020 Oct 1;383(14):1328–39.

128. Sezer A, Kilickap S, Gümüş M, Bondarenko I, Özgüroğlu M, Gogishvili M, et al. Cemiplimab monotherapy for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 of at least 50%: a multicentre, open-label, global, phase 3, randomised, controlled trial. Lancet (London, England). 2021 Feb 13;397(10274):592–604.

129. Gadgeel S, Rodríguez-Abreu D, Speranza G, Esteban E, Felip E, Dómine M, et al. Updated Analysis From KEYNOTE-189: Pembrolizumab or Placebo Plus Pemetrexed and Platinum for Previously Untreated Metastatic Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol. 2020;38(14):1505–17.

130. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, Tafreshi A, Gümüş M, Mazières J, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non–Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2018 Nov 22;379(21):2040–51.

131. Jeong D, Gladish G, Chitiboi T, Fradley MG, Gage KL, Schiebler ML. MRI in cardio-oncology: A review of cardiac complications in oncologic care. J Magn Reson Imaging. 2019;50(5):1349–66.

132. Martín García A, Mitroi C, Mazón Ramos P, García Sanz R, Virizuela JA, Arenas M, et al. Estratificación, monitorización y control del riesgo cardiovascular en pacientes con cáncer. Documento de consenso de SEC, FEC, SEOM, SEOR, SEHH, SEMG, AEEMT, AEEC y AECC. Rev Española Cardiol. 2021 May 1;74(5):438–48.

133. Parrón Collar D, Pazos Guerra M, Rodriguez P, Gotera C, Mahíllo-Fernández I, Peces-Barba G, et al. COPD is commonly underdiagnosed in patients with lung cancer: results from the RECOIL study (retrospective study of COPD infradiagnosis in lung cancer). Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2017;12:1033–8.

134. Kravchenko J, Berry M, Arbeev K, Lyerly HK, Yashin A, Akushevich I. Cardiovascular comorbidities and survival of lung cancer patients: Medicare data based analysis. Lung Cancer. 2015;88(1):85–93.

135. José M, Reyes R, María I, Parra E, Isabel A, Martín M, et al. 6009-71-Experiencia inicial de una consulta monográfica de cardio-oncología. 2019. Revista Española de Cardiología.

136. Lyon AR, Dent S, Stanway S, Earl H, Brezden-Masley C, Cohen-Solal A, et al. Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies: a position statement and new risk assessment tools from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association of the European Society. Eur J Heart Fail. 2020 Nov 6;22(11):1945–60.

137. Isawa T, Toi Y, Sugawara S, Taguri M, Toyoda S. Incidence, Clinical Characteristics, and Predictors of Cardiovascular Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Inhibitors. Oncologist. 2022 May 6;27(5):e410–9.

138. Poels K, van Leent MMT, Reiche ME, Kusters PJH, Huveneers S, de Winther MPJ, et al. Antibody-Mediated Inhibition of CTLA4 Aggravates Atherosclerotic Plaque Inflammation and Progression in Hyperlipidemic Mice. Cells. 2020 Aug 29;9(9):1987.

139. Gelsomino F, Fiorentino M, Zompatori M, Poerio A, Melotti B, Sperandi F, et al. Programmed death-1 inhibition and atherosclerosis: can nivolumab vanish complicated atheromatous plaques? Ann Oncol. 2018 Jan 1;29(1):284–6.

140. Drobni ZD, Alvi RM, Taron J, Zafar A, Murphy SP, Rambarat PK, et al. Association Between Immune Checkpoint Inhibitors With Cardiovascular Events and Atherosclerotic Plaque. Circulation. 2020 Dec 15;142(24):2299–311.

141. Chitturi KR, Xu J, Araujo-Gutierrez R, Bhimaraj A, Guha A, Hussain I, et al. Immune Checkpoint Inhibitor-Related Adverse Cardiovascular Events in Patients With Lung Cancer. JACC CardioOncology. 2019;1(2):182–92.

142. Gutierrez-Sainz L, Martinez-Marin V, Viñal D, Martinez-Perez D, Pedregosa J, Garcia-Cuesta JA, et al. Incidence of venous thromboembolic events in cancer patients receiving immunotherapy: a single-institution experience. Clin Transl Oncol. 2021 Jun;23(6):1245–52.

143. Ibrahimi S, Machiorlatti M, Vesely SK, Malla M, Modhia F, Jones SA, et al. Incidence of Vascular Thromboembolic Events in Patients Receiving Immunotherapy: A Single Institution Experience. Blood. 2017 Dec 7;130(Supplement 1):4864–4864.

144. Roopkumar J, Swaidani S, Kim AS, Thapa B, Gervaso L, Hobbs BP, et al. Increased Incidence of Venous Thromboembolism with Cancer Immunotherapy. Med (New York, NY). 2021 Apr 9;2(4):423–34.

145. Waheed N, Fradley MG, DeRemer DL, Mahmoud A, Shah CP, Langaee TY, et al. Newly diagnosed cardiovascular disease in patients treated with immune checkpoint inhibitors: a retrospective analysis of patients at an academic tertiary care center. Cardio-oncology (London, England). 2021 Mar 18;7(1):10.

146. Brumberger ZL, Branch ME, Klein MW, Seals A, Shapiro MD, Vasu S. Cardiotoxicity risk factors with immune checkpoint inhibitors. Cardio-Oncology. 2022 Dec 11;8(1):3.

147. Heilbroner SP, Few R, Mueller J, Chalwa J, Charest F, Suryadevara S, et al. Predicting cardiac adverse events in patients receiving immune checkpoint

inhibitors: a machine learning approach. J Immunother cancer. 2021;9(10).

148. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines. Eur Heart J. 2016 Sep 21;37(36):2768–801.

149. López-Fernández T, Martín García A, Santaballa Beltrán A, Montero Luis Á, García Sanz R, Mazón Ramos P, et al. Cardio-Onco-Hematología en la práctica clínica. Documento de consenso y recomendaciones. Rev Española Cardiol. 2017 Jun 1;70(6):474–86.

150. Armstrong GT, Plana JC, Zhang N, Srivastava D, Green DM, Ness KK, et al. Screening adult survivors of childhood cancer for cardiomyopathy: comparison of echocardiography and cardiac magnetic resonance imaging. J Clin Oncol. 2012 Aug 10;30(23):2876–84.

151. Neilan TG, Coelho-Filho OR, Pena-Herrera D, Shah R V, Jerosch-Herold M, Francis SA, et al. Left ventricular mass in patients with a cardiomyopathy after treatment with anthracyclines. Am J Cardiol. 2012 Dec 1;110(11):1679–86.

152. Drafts BC, Twomley KM, D'Agostino R, Lawrence J, Avis N, Ellis LR, et al. Low to moderate dose anthracycline-based chemotherapy is associated with early noninvasive imaging evidence of subclinical cardiovascular disease. JACC Cardiovasc Imaging. 2013 Aug;6(8):877–85.

153. Song L, Brezden-Masley C, Ramanan V, Ghugre N, Barfett JJ, Chan KKW, et al. Serial Measurements of Left Ventricular Systolic and Diastolic Function by Cardiac Magnetic Resonance Imaging in Patients with Early Stage Breast Cancer on Trastuzumab. Am J Cardiol. 2019;123(7):1173–9.

154. Jordan JH, D'Agostino RB, Hamilton CA, Vasu S, Hall ME, Kitzman DW, et al. Longitudinal assessment of concurrent changes in left ventricular ejection fraction and left ventricular myocardial tissue characteristics after administration of cardiotoxic chemotherapies using T1-weighted and T2-weighted cardiovascular magnetic resonance. Circ Cardiovasc Imaging. 2014 Nov;7(6):872–9.

155. Galán-Arriola C, Lobo M, Vílchez-Tschischke JP, López GJ, de Molina-Iracheta A, Pérez-Martínez C, et al. Serial Magnetic Resonance Imaging to Identify Early Stages of Anthracycline-Induced Cardiotoxicity. J Am Coll Cardiol. 2019;73(7):779–91.

156. Lustberg MB, Reinbolt R, Addison D, Ruppert AS, Moore S, Carothers S, et al. Early Detection of Anthracycline-Induced Cardiotoxicity in Breast Cancer Survivors With T2 Cardiac Magnetic Resonance. Circ Cardiovasc Imaging. 2019;12(5):e008777.

157. Haslbauer JD, Lindner S, Valbuena-Lopez S, Zainal H, Zhou H, D'Angelo T, et al. CMR imaging biosignature of cardiac involvement due to cancer-related treatment by T1 and T2 mapping. Int J Cardiol. 2019 Jan 15;275:179–86.

158. Huang H, Nijjar PS, Misialek JR, Blaes A, Derrico NP, Kazmirczak F, et al. Accuracy of left ventricular ejection fraction by contemporary multiple gated

acquisition scanning in patients with cancer: comparison with cardiovascular magnetic resonance. J Cardiovasc Magn Reson. 2017 Mar 24;19(1):34.

159. Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A. Cancer statistics, 2023. CA Cancer J Clin. 2023 Jan 12;73(1):17–48.

160. Lancellotti P, Suter TM, López-Fernández T, Galderisi M, Lyon AR, Van der Meer P, et al. Cardio-Oncology Services: rationale, organization, and implementation. Eur Heart J. 2019 Jun 7;40(22):1756–63.

161. Registro SIR-CVT - Sociedad Española de Cardiología. https://secardiologia.es/cientifico/grupos-de-trabajo/cardio-oncologia/sobre-el-grupo/proyectos/12758-registro-sir-cvt

162. Zatarain-Nicolas E, Perez-Ramirez S, De Castro J, Martin-Garcia A, Del Barco E, Mesa Rubio D, et al. Basal characteristics of the prospective spanish immunotherapy registry of cardiovascular toxicity: SIR-CVT. Eur Heart J. 2022 Oct 3;43(Supplement_2).

163. Eiros R, Barreiro-Pérez M, Martín-García A, Almeida J, Villacorta E, Pérez-Pons A, et al. Pericardial and myocardial involvement after SARS-CoV-2 infection: a cross-sectional descriptive study in healthcare workers. Rev Esp Cardiol (Engl Ed). 2021 Nov 5.

ANEXO

Document downloaded from https://www.revespcardiol.org/, day 18/11/2021. This copy is for personal use. Any transmission of this document by any media or format is strictly prohibited.

Rev Esp Cardiol. 2021;xx(x):xxx–xxx

Scientific letter

Cardiac magnetic resonance to detect different patterns of myocardial injury in patients receiving immune checkpoint inhibitors

Resonancia magnética cardiaca para la detección de diferentes mecanismos de daño miocárdico en pacientes que reciben tratamiento con inmunoterapia

To the Editor,

Developments in cancer therapeutics such as immune checkpoint inhibitors (ICIs) have improved outcomes but have also been associated with cardiovascular complications. A variety of mechanisms responsible for cardiovascular damage have been proposed, including acute coronary syndromes, unmasking occult underlying cardiovascular disease, arrhythmias, myocarditis, and pericarditis as part of a systemic immune syndrome as a consequence of ICI treatment. Furthermore, as the clinical use of ICI therapy is increasing rapidly, concern is growing about the long-term sequelae in survivors.

Cardiac magnetic resonance (CMR) is useful to provide a diagnosis in those patients with suspected myocardial injury. To date, all studies in ICI cardiotoxicity have explored the ability of CMR to detect myocarditis exclusively.[1] The aim of this study was to describe the presence, type and extent of myocardial injury in a well-defined cohort of oncological patients receiving treatment with ICIs.

This cross-sectional, observational, cohort study consecutively recruited patients scheduled for therapy with ICIs between April, 2019 and October, 2020 at the University Hospital of Salamanca. The study protocol was approved by the University Hospital of Salamanca ethics committee and participants provided written informed consent. Patients underwent a 1.5-Tesla CMR (Philips Healthcare, Netherlands) including cardiac morphology and function assessment, T_2-weighted short-tau triple inversion-recovery (T2W-STIR) sequence, late gadolinium enhancement (LGE), T_1 modified Look Locker imaging (T_1-MOLLI-with-5(3)3 acquisition scheme) before and 15 minutes after gadolinium, and T_2 (multiecho gradient-spin-echo sequence) mapping according to recommendations.[2] Mapping postprocessing was performed using the Medis 2.1 software, plotting the region-of-interest in the left ventricle midseptum segment in short axis. CMR diagnosis of active myocarditis was based on the published Lake Louise expert recommendations[3]; the main criteria in this document are a positive edema-sensitive T_2-based marker (T_2-weighted images or T_2 mapping) and positive T_1-based tissue characterization markers (abnormal T_1 relaxation time or extracellular volume or LGE).[3] Because myocarditis was diagnosed according to these T_2- and T_1-based CMR markers, we used as controls CMR imaging from 50 sex- and age-matched individuals without cardiac disease from a local population-based sample (NCT03429452).[4]

Categorical variables are described as percentages and continuous variables as median (interquartile range [IQR]). The Fisher exact test was used to compare proportions across groups. Nonparametric tests at the ordinal level were used for independent (Mann-Whitney U-test) samples. Analyses were performed using SPSS Statistics, version 22 (IBM, Armonk, United States).

A total of 53 consecutive patients were enrolled. The median age was 65 [56-71] years, 85% of patients were male, 72% had cardiovascular risk factors, 17% had a history of cardiovascular disease, and 60% were taking concomitant cardiovascular medications. Before treatment with ICI, 11% patients had surgery, 57% received chemotherapy, and 26% thoracic radiation (table 1). The median time since the beginning of ICI was 222 [19-1033] days, with the median number of cycles received being 13 [6.5-23.5]. CMR identified some degree of myocardial injury in 35 (66%) patients (table 2). Decreased left ventricular ejection fraction (LVEF) was present in 10 (19%) patients (8 with LVEF between 35% to 55% and 2 with LVEF $<$ 35%), with 3 cases due to myocardial infarction, 2 cases due to aortic regurgitation, and 5 cases without LGE. In total, LGE was present in 11 (21%) patients, with subendocardial or transmural LGE in 6 (11%), subepicardial LGE in 2 (4%), and midwall LGE in 3 (6%) patients. Active myocarditis, fulfilling Lake Louise criteria, was observed in 7 (13%) patients. In

Table 1
Clinical characteristics

	All participants (N = 53)	No myocardial injury (n = 18)	Some degree of myocardial injury (n = 35)	*P*
Age at start ICI, y	65 [56-71]	64 [54-70]	67 [59-73]	.358
Male sex	45 (85)	16 (89)	29 (83)	.701
Cardiovascular risk factors				
Hypertension	15 (28)	6 (33)	9 (26)	.834
Diabetes mellitus	7 (13)	1 (6)	6 (17)	.401
Dyslipidaemia	25 (47)	7 (39)	18 (51)	.562
Smoker	7 (13)	5 (28)	2 (6)	.037
COPD	13 (25)	5 (28)	8 (23)	.743
Prior coronary artery disease	3 (6)	1 (6)	2 (6)	.999
Prior stroke	1 (2)	1 (6)	1 (3)	.340
Prior pulmonary embolism	2 (4)	1 (6)	1 (3)	.416
Prior peripheral artery disease	4 (8)	1 (6)	3 (9)	.999
Prior atrial fibrillation	2 (4)	0	2 (6)	.799

https://doi.org/10.1016/j.rec.2021.09.004
1885-5857/© 2021 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Please cite this article in press as: Barrio-Collado B, et al. Cardiac magnetic resonance to detect different patterns of myocardial injury in patients receiving immune checkpoint inhibitors. *Rev Esp Cardiol.* 2021. https://doi.org/10.1016/j.rec.2021.09.004

Document downloaded from https://www.revespcardiol.org/, day 18/11/2021. This copy is for personal use. Any transmission of this document by any media or format is strictly prohibited.

Table 1 *(Continued)*
Clinical characteristics

	All participants (N = 53)	No myocardial injury (n = 18)	Some degree of myocardial injury (n = 35)	*P*
Cardiological treatment prior ICI				
Beta-blocker	8 (15)	1 (6)	7 (20)	.240
ACE inhibitor or ARB	12 (23)	5 (28)	7 (20)	.730
Calcium antagonist	4 (7)	1 (6)	3 (9)	.999
Statin	21 (40)	7 (39)	14 (40)	.999
Aspirin or/and ticagrelor	8 (15)	2 (11)	6 (17)	.864
Anticoagulants	5 (10)	2 (11)	3 (9)	.212
Antidiabetics	7 (13)	1 (6)	6 (17)	.126
Primary cancer type				.272
Nonsmall lung cancer				
Squamous	12 (23)	3 (17)	9 (26)	
Nonsquamous	18 (34)	8 (44)	10 (29)	
Not otherwise specified	9 (17)	4 (22)	5 (14)	
Renal cell cancer	6 (11)	0	6 (17)	
Melanoma	4 (7)	3 (17)	1 (3)	
Urothelial cancer	2 (4)	0	2 (6)	
Head and neck cancer	1 (2)	0	1 (3)	
Endometrial cancer	1 (2)	0	1 (3)	
Prior treatment to ICI				
Surgery	6 (11)	3 (17)	3 (9)	.378
Chemotherapy[a]	30 (57)	9 (50)	21 (60)	.487
Cisplatin	25 (47)	8 (44)	17 (49)	.776
Pemetrexed	7 (13)	4 (22)	3 (9)	.165
5FU/capecitabine	3 (6)	1 (6)	2 (6)	.981
Gemcitabin	3 (6)	0	3 (9)	.201
Taxane	17 (32)	5 (28)	12 (34)	.631
Vinca alcaloids	5 (9)	1 (6)	4 (11)	.488
Somatulin	1 (2)	0	1 (3)	.469
Etoposide	1 (2)	0	1 (3)	.469
Tyrosine kinase inhibitors[b]	6 (11)	1 (6)	5 (14)	.464
Immunotherapy[c]	1 (2)	1 (6)	0	.291
Thoracic radiation	14 (26)	6 (33)	8 (23)	.705
Immunotherapy regimen				.765
Anti-PD1	48 (91)	16 (89)	32 (91)	
Anti-PDL1	5 (9)	2 (11)	3 (9)	
Laboratory measures				
Troponin T, pg/mL	1010 [624-1696]	834 [522-1238]	1071 [726-1713]	.125
NT-proBNP, pg/mL	186 [70-510]	113 [62-415]	197 [84-719]	.512
Glomerular filtration rate, mL/min x 1.73 m^2	79 [60-89]	87 [74-90]	77 [58-85]	.046

5FU, 5 fluorouracil; ACE, angiotensin-converting enzyme; AMI, acute myocardial infarction; ARB, angiotensin II receptor blockers; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; ICI, immune checkpoint inhibitor; NT-proBNP, N-terminal probrain natriuretic peptide.
Values are expressed as No. (%) or median [interquartile range].
[a] Chemotherapy agents consisted of, in decreasing frequency: carboplatin, pemetrexed, etoposide, cisplatin, capecitabine, 5FU, gemcitabine, somatuline and vinca alcaloids.
[b] Vascular endothelial growth factor inhibitors and tyrosine kinase inhibitors agents consisted of, in decreasing frequency: Sunitinib, pazopanib and cabozantinib.
[c] Previous inmunotherapy consisted on interferon.

patients with myocarditis, compared with those without, values of T_2 mapping (65 ms [63-77] vs 55 ms [51-59]); $P = .005$) were significantly higher, with no differences between both groups on native T_1 mapping (1086 ms [1012-1125] vs 998 ms [959-1032]; $P = .081$) or extracellular volume (34% [29-37] vs 26% [25-28]; $P = .159$). LGE was identified in 3 (43%) of 7 patients with myocarditis criteria and in 8 of 46 (17%) without ($P = .075$). In addition, we found no differences in the presence of regional wall motion abnormalities (14% vs 15%; $P = .937$) between patients with and without myocarditis-like criteria. Finally, we observed mild pericardial effusion in 4 (7%) patients, all without myocarditis. No other complications were detected.

Myocardial injury is common in patients receiving ICI treatment and is not exclusively due to the development of active myocarditis. CMR can frequently reveal occult coronary artery disease, myocarditis-like pathology or other myocardial injury due to (as in our cohort) valvulopathy.[5] In this single-center experience, myocardial injury corresponding to myocarditis-like

Please cite this article in press as: Barrio-Collado B, et al. Cardiac magnetic resonance to detect different patterns of myocardial injury in patients receiving immune checkpoint inhibitors. *Rev Esp Cardiol.* 2021. https://doi.org/10.1016/j.rec.2021.09.004

Document downloaded from https://www.revespcardiol.org/, day 18/11/2021. This copy is for personal use. Any transmission of this document by any media or format is strictly prohibited.

Table 2
CMR features

	All participants (N = 53)	No myocardial injury (n = 18)	Some degree of myocardial injury (n = 35)	*P*
LV end-diastolic indexed volume, mL/m²	65 [57-75]	60 [57-73]	65 [57-75]	.487
LV end-systolic indexed volume, mL/m²	23 [19-28]	22 [20-28]	25 [19-29]	.618
Indexed LV mass, g/m²	58 [51-66]	54 [49-65]	59 [52-69]	.272
LV ejection fraction, %	63 [57-66]	63 [59-65]	64 [55-69]	1.000
LV ejection fraction dysfunction, %	10 (19)	0	10 (29)	.011
Wall regional motion abnormalities	8 (15)	0	8 (23)	.776
Global myocardial T_2-relaxation time, msec	56 [52-62]	55 [51-58]	57 [52-63]	.078
Global native myocardial T_1 relaxation time, msec	1005 [965-1035]	1000 [959-1031]	1010 [970-1041]	.260
Global T_1-ECV, %	27 [25-29]	26 [25-29]	27 [25-30]	.425
Any LGE	11 (21)	0	10 (31)	.068
Subendocardial or transmural	6 (11)	0	6 (17)	
Midmyocardial	3 (6)	0	3 (8)	
Subepicardial	2 (4)	0	2 (6)	
Main CMR criteria for myocarditis				
Increase in myocardial T_2-relaxation time	12 (23)	0	12 (34)	.005
T_2-weighted hyperintensity	1 (2)	0	1(3)	1.000
Increase in native myocardial T_1-relaxation time	7 (13)	0	7 (20)	.081
Increase in T_1-extracellular volume	6 (11)	0	6 (19)	.159
T_1-late gadolinium enhancement	10 (19)	0	10 (31)	.068

CMR, cardiac magnetic resonance; LV, left ventricular; ECV, extracellular volume.
Values are presented as No. (%) or median [interquartile range].

pathology was observed in 13% of the CMR studies with an additional 11% of patients showing CMR findings consistent with ischemic etiology. The finding of unknown valvular heart disease such as aortic regurgitation could be due to the previous radiotherapy received[6] or could be a casual finding present before the start of ICI. Since CMR is the noninvasive modality most suited to identify the presence, type, and extent of myocardial injury, it should be used to monitor patients receiving ICI treatment to detect pathology occurring before the appearance of regional wall motion abnormalities or LV dysfunction. A longitudinal design, instead of the current cross-sectional design, would be preferable in future studies, in which CMR information before the start of immunotherapy will better establish sequences of cardiac injury.

FUNDING

This study was supported by the Spanish Cardiovascular Network (CIBERCV), by a Project of Excellence (PIE14/00066) and by a Research Project (PI17/00145); all national, public and competitive resources from *the Instituto de Salud Carlos III* (*Ministerio de Ciencia e Innovación*, Spain) founded by the EU–European Regional Development Fund.

AUTHORS' CONTRIBUTIONS

B. Barrio-Collado, A. Martin-Garcia, P.L. Sanchez and Juan Jesús Cruz conceived and designed the study; R. Eiros and A. Martin-Garcia contributed to the literature search; B. Barrio-Collado, A. Martin-Garcia, R. Eiros and C. Sanchez-Pablo contributed by clinically evaluating the participants; B. Barrio-Collado and R. Eiros performed clinical data collection; R. Eiros and P.L. Sanchez contributed to data analysis and interpretation; R. Eiros and P.L. Sanchez contributed to the writing of the report.

CONFLICTS OF INTEREST

The authors have no conflicts of interest.

Beatriz Barrio-Collado,[a,b,c,d] Ana Martin-Garcia,[b,c,e,f] Rocio Eiros,[b,c,e,f,*] Clara Sanchez-Pablo,[b,c,e,f] Juan Jesús Cruz,[a,b,c,d] and Pedro L. Sanchez[b,c,e,f]

[a]*Departamento de Oncología, Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca, Spain*
[b]*Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL), Salamanca, Spain*
[c]*Facultad de Madicina, Universidad de Salamanca (USAL), Salamanca, Spain*
[d]*Centro de Investigación Biomédica en Red Cáncer (CIBERONC), Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), Madrid, Spain*
[e]*Departamento de Cardiología, Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca, Spain*
[f]*Centro de Investigación Biomédica en Red Enfermedades Cardiovaculares (CIBERCV), Spain*

* Corresponding author:
E-mail address: eirosbachiller@gmail.com (R. Eiros).

REFERENCES

1. Zhang L, Awadalla M, Mahmood SS, et al. Cardiovascular magnetic resonance in immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis. *Eur Heart J.* 2020;41:1733–1743.
2. Messroghli DR, Moon JC, Ferreira VM, et al. Clinical recommendations for cardiovascular magnetic resonance mapping of T_1, T_2. *T_2 and extracellular volume: A consensus statement by the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) endorsed by the European Association for Cardiovascular Imaging (EACVI) J Cardiovasc Magn Reason.* 2017;19:75.

Please cite this article in press as: Barrio-Collado B, et al. Cardiac magnetic resonance to detect different patterns of myocardial injury in patients receiving immune checkpoint inhibitors. *Rev Esp Cardiol.* 2021. https://doi.org/10.1016/j.rec.2021.09.004

ARTICLE IN PRESS
Document downloaded from https://www.revespcardiol.org/, day 18/11/2021. This copy is for personal use. Any transmission of this document by any media or format is strictly prohibited.

3. Ferreira VM, Schulz-Menger J, Holmvang G, et al. Cardiovascular Magnetic Resonance in Nonischemic Myocardial Inflammation: Expert Recommendations. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72:3158–3176.
4. Melero-Alegria JI, Cascon M, Romero A, et al. SALMANTICOR study. Rationale and design of a population-based study to identify structural heart disease abnormalities: a spatial and machine learning analysis. *BMJ Open.* 2019. http://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-024605.
5. Zhang L, Reynolds KL, Lyon AR, Palaskas N, Neilan TG. The Evolving Immunotherapy Landscape and the Epidemiology, Diagnosis, and Management of Cardiotoxicity. *JACC CardioOncology.* 2021;3:35–47.
6. Martín García A, Mitroi C, Mazón Ramos P, et al. Stratification and management of cardiovascular risk in cancer patients. A consensus document of the SEC, FEC, SEOM, SEOR, SEHH, SEMG, AEEMT, AEEC, and AECC. *Rev Esp Cardiol.* 2021;74:438–448.

Please cite this article in press as: Barrio-Collado B, et al. Cardiac magnetic resonance to detect different patterns of myocardial injury in patients receiving immune checkpoint inhibitors. *Rev Esp Cardiol.* 2021. https://doi.org/10.1016/j.rec.2021.09.004