

CAPÍTULO

7

CARDIOTOXICIDAD

Dra. Laura Cawen¹,
Dra. Andreina Gómez².

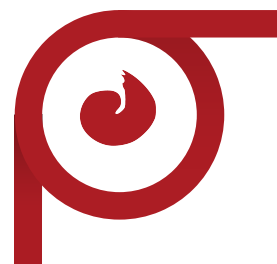
1- Oncóloga médica CASMU, policlínica de Cardio-Oncología CASMU, Médica Internista, Unidad de Ginecología Oncológica, Hospital de la Mujer – CHPR.

2- Cardióloga, ecocardiografista, policlínica de Cardio-Oncología CASMU, policlínica de Insuficiencia Cardíaca del Hospital Español – ASSE.

Resumen | Abstract

La toxicidad cardiovascular inducida por ICI incluye un amplio espectro de manifestaciones, siendo la miocarditis la complicación aguda más temida y a largo plazo la progresión de aterosclerosis e insuficiencia cardíaca. Los efectos adversos inmunorrelacionados (irAEs, por su acrónimo en inglés) cardiovasculares requieren la discontinuación de los ICI y un tratamiento específico. Es importante evaluar el riesgo basal del paciente para ajustar el monitoreo mediante ECG y biomarcadores y detectar precozmente la presencia de irAEs cardiovasculares. Existe escasa evidencia sobre la reintroducción de ICI en pacientes con toxicidad cardiovascular, por lo que es fundamental el trabajo en equipos multidisciplinarios para la toma de decisiones.

ICI-induced cardiovascular toxicity encompasses a wide range of manifestations, with myocarditis being the most feared acute complication, and atherosclerosis progression and heart failure as long-term concerns. Cardiovascular immune-related adverse events (irAEs) require discontinuation of ICIs and specific treatment. It is essential to assess the patient's baseline cardiovascular risk to tailor the monitoring strategy using ECG and biomarkers for early detection of cardiovascular irAEs. There is limited evidence on the reintroduction of ICIs in patients who have experienced cardiovascular toxicity, making multidisciplinary team collaboration essential for decision-making.



Introducción

La terapia con inhibidores del punto de control inmunitario (ICI) ha cambiado el pronóstico de numerosas enfermedades oncológicas, pero se asocia con un riesgo elevado de efectos adversos inmunorrelacionados (irAEs, por su acrónimo en inglés). El desarrollo de irAEs cardiovasculares es menos frecuente que la afectación de otros órganos; sin embargo, pueden provocar complicaciones potencialmente mortales que requieren interrumpir el tratamiento.¹⁻³

Los irAEs cardiovasculares pueden presentarse de forma aguda como miocarditis, pericarditis, arritmias ventriculares y supraventriculares, síndrome Takotsubo similar, síndrome coronario agudo, ataque cerebrovascular isquémico y tromboembolia venosa. Los eventos tardíos son menos conocidos y se manifiestan como enfermedad aterosclerótica y disfunción no inflamatoria del ventrículo izquierdo. Los irAEs cardiovasculares pueden deberse tanto a la toxicidad cardiovascular directa de la inmunoterapia como, de forma indirecta, a la afectación de la tiroides, la glándula suprarrenal y/o la pituitaria.⁴⁻⁷

Se clasifican en 4 grados de acuerdo a las recomendaciones ASCO 2021:⁸

- G1: Biomarcadores cardíacos anormales, sin síntomas y sin alteraciones en el electrocardiograma (ECG).
- G2: Biomarcadores cardíacos anormales, con síntomas leves o nuevas alteraciones en el ECG (sin alteraciones en la conducción).
- G3: Biomarcadores cardíacos anormales, con síntomas moderados o ECG con nuevas alteraciones de la conducción.
- G4: Descompensación cardíaca moderada a severa, requiere intervención o medicación iv y/o condiciones que amenazan la vida.



Miocarditis:

La miocarditis inducida por ICI tiene un amplio espectro clínico, que abarca desde presentaciones subclínicas y síntomas inespecíficos hasta insuficiencia cardíaca, arritmias y shock cardiogénico.⁹

La incidencia de la miocarditis inducida por ICI clínicamente relevante se estima en 0,5 a 1,2%. Suele manifestarse durante las primeras 12 semanas luego del inicio del tratamiento, más frecuentemente entre los días 17 y 34, pero también se han reportado casos de aparición más tardía. La miocarditis inducida por ICI tiene una alta mortalidad, entre 25-50%, por lo que su pronóstico es peor que el de la miocarditis por otras causas. Si bien los casos severos de miocarditis inmunomediada son <1%, el mayor uso de troponina ultrasensible (hs-Tn) e imagen cardíaca ha puesto en evidencia que la afectación cardiovascular puede ser mayor de lo previamente considerado.^{5,10-12}

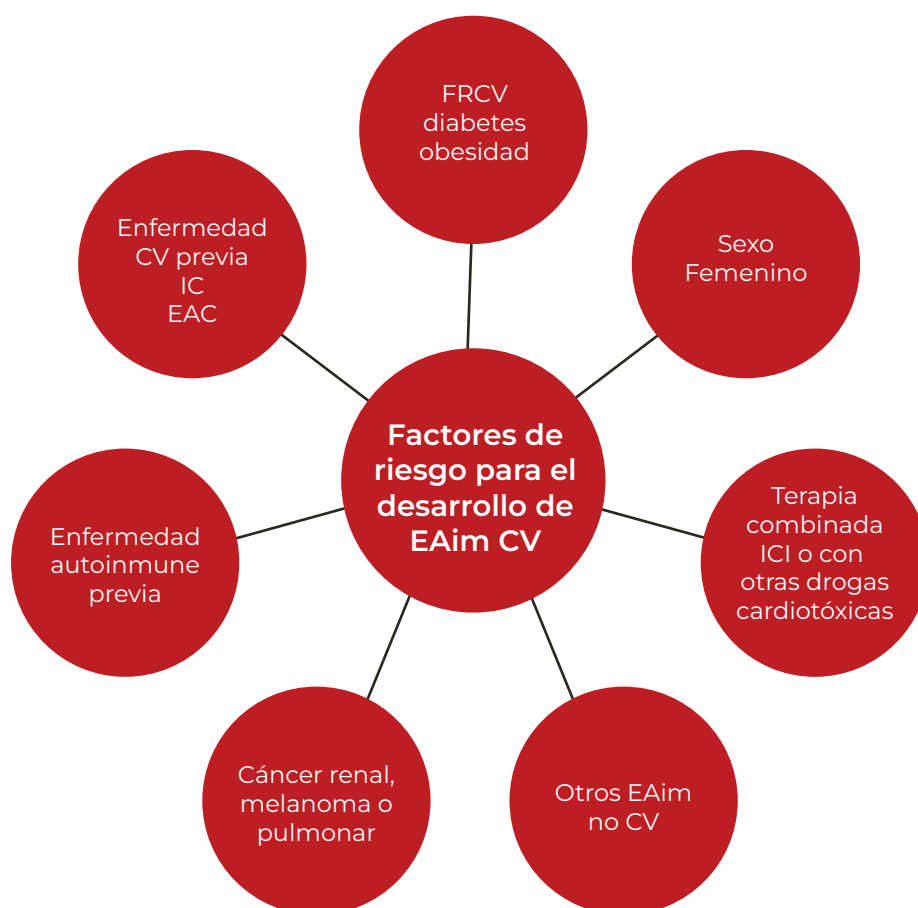
Con respecto al mecanismo fisiopatológico, la miocarditis inducida por ICI sería consecuencia de la presencia de células T autoreactivas específicas de la cadena pesada de la miosina cardíaca. Desde el punto de vista histológico, se caracteriza por el infiltrado de células T (a predominio de CD8+) y de macrófagos en el miocardio. En modelos animales se han encontrado tres mecanismos que participan en los irAEs cardiovasculares de los ICI: (1) interferencia con las vías de señalización de CTLA-4, PD-L1, PD-1, and LAG-3 en el corazón alterando la tolerancia inmune al disminuir el umbral de activación de las células T; (2) desarrollo de una reacción cruzada debido a la presencia de antígenos compartidos en el tumor y el músculo esquelético y cardíaco que puede resultar en activación de linfocitos T y macrófagos en tejido muscular normal y (3) respuesta inflamatoria inducida por ICI que agrava la injuria.^{13,14}

El factor de riesgo más reconocido para el desarrollo de miocarditis inmunomediada es la terapia combinada con ICI (por ejemplo, ipilimumab y nivolumab), que además se asocia con presentaciones de mayor severidad y mayor mortalidad. La presencia de irAEs en otros órganos, especialmente miositis y miastenia gravis, supone un factor de mal pronóstico. En el 40% de los casos puede haber un síndrome de superposición con manifestación simultánea de miocarditis fulminante y miositis/miastenia gravis que resulta fatal en el 75 % de los casos.^{4,15-19}

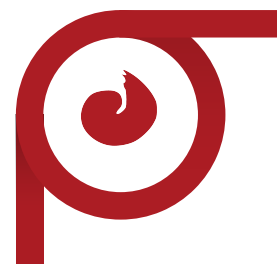
Las condiciones relacionadas con un riesgo basal aumentado (Figura 1) son la asociación de ICI con otros tratamientos onco-específicos con riesgo de toxicidad cardiovascular, la presencia de factores de riesgo cardiovascular, enfermedad cardiovascular previa, insuficiencia cardíaca, coronariopatía, diabetes, obesidad, apnea de sueño, enfermedad autoinmune, sexo femenino y el tipo el tipo de cáncer (renal, melanoma y pulmón). Los factores asociados a un mal pronóstico una vez realizado el diagnóstico de miocarditis inducida por ICI son el retraso en el inicio de corticoides a altas dosis, la persistencia de biomarcadores elevados y de disfunción sistólica del ventrículo izquierdo, y la presentación clínica con inestabilidad hemodinámica y arritmias graves.^{16,20,21}

Previo al inicio del tratamiento con inmunoterapia, es importante identificar los factores de riesgo cardiovascular clásicos para su adecuado control y tratamiento, y así intentar disminuir el riesgo de toxicidad cardiovascular asociada al tratamiento del cáncer. Se sugiere la evaluación habitual de parámetros clínicos (presión arterial, frecuencia cardíaca y peso corporal, índice de masa corporal) y de laboratorio, que incluyan glicemia, hemoglobina glicosilada, lipidograma, perfil tiroideo, hemograma, hepatograma, creatinina, urea, ionograma y biomarcadores cardíacos.

Figura 1. Factores de riesgo potenciales para el desarrollo de eventos adversos inmunomediados cardiovasculares. Adaptado de De Perna et al. ⁹



IC: insuficiencia cardíaca; EAC: enfermedad arterial coronario; FRCV: factores de riesgo cardiovascular; CV: cardiovascular; irAEs: efectos adversos inmunomediados; ICI: inhibidores del punto de control inmunitario.



Evaluación del riesgo inicial y monitorización durante el tratamiento:

Las recomendaciones de las últimas guías de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC), European Society for Medical Oncology (ESMO) y Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) sugieren realizar una evaluación basal con electrocardiograma (ECG) y troponina a todos los pacientes y, además, ecocardiograma transtorácico (ETT) en los pacientes de alto riesgo de complicaciones cardiovasculares. Eventualmente, considerar ETT en todos los pacientes previo al inicio del tratamiento si no existen limitaciones para su implementación.^{12,16,22}

Una vez iniciado el tratamiento, la monitorización con ECG y biomarcadores (troponina y péptidos natriuréticos) depende del riesgo del paciente. La guía ESC 2022 recomienda la evaluación de biomarcadores previos a los ciclos 2, 3 y 4, y en presencia de troponina normal, espaciar el control cada 3 ciclos hasta el fin del tratamiento. Se puede considerar la monitorización con ETT en pacientes con alto riesgo y en aquellos con troponina basal elevada. Por otro lado, las recomendaciones previamente publicadas por ASCO en 2021 no son tan categóricas respecto al valor de realizar de forma rutinaria ECG y troponina basal en el seguimiento.^{8,16}

Se debe individualizar la frecuencia con que se reiteran estos estudios de acuerdo al perfil de riesgo basal del paciente y la presencia de otros irAEs. Cuando existe sospecha de miocarditis, con elevación de biomarcadores, alteraciones en el ECG y/o síntomas cardíacos, se recomienda la evaluación cardio-oncológica inmediata, que incluya ETT con strain, si es posible, y RMC.

Si bien las recomendaciones ESC 2022 proponen un protocolo de seguimiento de la concentración de troponina con intervalos definidos, es importante recordar que el 76 % de las recomendaciones brindadas tiene nivel de evidencia C (opinión de expertos, estudios retrospectivos o registros).¹⁶

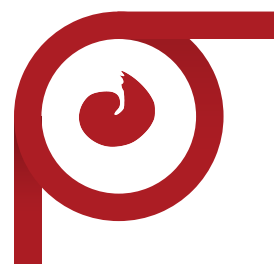
Con respecto a las limitaciones del uso de troponinas para el monitoreo, debemos recordar que se trata de un marcador de injuria miocárdica, con alta sensibilidad, pero baja especificidad para miocarditis inducida por ICI. Puede haber una leve elevación de los niveles de troponina en ausencia de miocarditis inducida por ICI, en pacientes con enfermedad cardíaca previa y enfermedad no cardíaca (por ejemplo, enfermedad renal, anemia o sepsis). No debemos realizar una interpretación de un valor aislado, sino la evaluación seriada de los niveles de troponina.²³

Existe incertidumbre respecto del seguimiento cardiovascular óptimo de los pacientes en tratamiento con ICI. Si bien es fundamental la detección precoz de miocarditis, debemos evitar interrupciones innecesarias del tratamiento. Necesitamos más evidencia sobre la utilidad del monitoreo rutinario con biomarcadores, pero con la información actual, parece razonable realizar seguimiento con troponina en las primeras 12 semanas, especialmente en pacientes de alto riesgo de toxicidad cardiovascular por ICI.

Tabla 1. Recomendaciones de la guía ESC 2022 para evaluar riesgo inicial y monitorización durante el tratamiento con inmunoterapia ¹⁶

Recomendación	Clase	Nivel
Se recomiendan ECG, BNP y Tn en estado basal antes del inicio de ICI	I	B
En pacientes de alto riesgo, realizar ETT basal previo al inicio del tratamiento.	I	B
Se puede considerar ETT basal en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con ICI.	IIb	C
Se debe considerar realizar ECG y Tn seriadas antes de los ciclos 2, 3 y 4 de ICI, y, si los valores son normales, reducir a cada 3 ciclos hasta completar la terapia para detectar toxicidad CV subclínica.	IIa	B
Se recomienda la evaluación CV cada 6-12 meses en pacientes de riesgo alto que requieran un tratamiento prolongado (>12 meses) con ICI	I	C
Se puede considerar la evaluación CV cada 6-12 meses en todos los pacientes que requieran un tratamiento prolongado (>12 meses) con ICI.	I	c

BNP: péptido natriurético tipo B; CV: cardiovascular, ECG: electrocardiograma; ETT: ecocardiograma transtorácico; ICI: inhibidores del punto de control inmunitario; Tn: troponina.



Diagnóstico:

El diagnóstico de miocarditis inducida por ICI depende de la combinación de hallazgos clínicos, ECG, biomarcadores cardíacos e imagen cardíaca (ETT y resonancia magnética cardíaca (RMC)).

De acuerdo con la guía de cardio-oncología de la ESC 2022, ¹⁶ el diagnóstico de miocarditis inducida por ICI se basa en un aumento nuevo de la concentración de troponina de alta sensibilidad (hs-Tn) asociado a 1 criterio mayor o a 2 menores (Tabla 2). Las guías actuales no hacen distinción entre hs-TnT y hs-TnI, pero cierta evidencia sugiere un mayor beneficio de utilizar hs-TnI, dado que es más específica del miocardio, permite estratificar el riesgo y resulta útil en el seguimiento, por su vida media más corta. Si bien resulta preferible el uso de hs-Tn, la utilización de troponina no ultrasensible también puede considerarse según la disponibilidad en cada centro. La evaluación adicional de CPK-MB puede ser de utilidad dado que su elevación se identificó como un factor de riesgo para el desarrollo de miocarditis inducida por ICI y mayor severidad de la misma. Los péptidos natriuréticos son marcadores de presiones de llenado cardíaco y estrés parietal aumentado, son sensibles, pero no son específicos para miocarditis inducida por ICI, pudiéndose utilizar de forma complementaria. ^{5,16,24,25}

Ante un hallazgo anormal en las concentraciones de troponina, se recomienda realizar ECG y una prueba de imagen cardíaca a la brevedad para excluir otras causas de injuria miocárdica con elevación de troponina (por ejemplo, síndrome coronario agudo, tromboembolismo pulmonar, sepsis y miocarditis infecciosa aguda). El ECG es anormal en la mayoría de los casos de miocarditis inducida por ICI, siendo un signo muy sensible, pero poco específico.

Tabla 2. Diagnóstico de miocarditis inducida por ICI (Adaptado de Lyon et al. ¹⁶)

Diagnóstico histopatológico:
Biopsia endomiocárdica con infiltrado inflamatorio multifocal con pérdida evidente de miocardiocitos.
Diagnóstico clínico:
Se puede considerar ETT basal en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con ICI.
Elevación de troponina (nueva o elevación significativa con respecto al valor inicial), ASOCIADO a 1 criterio mayor (RMC) o a 2 menores, luego de la exclusión de SCA y de miocarditis infecciosa aguda basada en sospecha clínica.
CRITERIO MAYOR: RMC diagnóstica de miocarditis aguda (criterios modificados de Lake Louise 26) ^a
CRITERIOS MENORES:
• Síndrome clínico • Arritmias ventriculares • Disminución de la función sistólica del ventrículo izquierdo (con o sin alteraciones regionales de la motilidad parietal) • RMC sugestiva b • Otros efectos adversos inmunomediados particularmente miositis, miopatía o miastenia gravis

hs-Tn: troponina ultrasensible, RMC: resonancia magnética cardíaca, SCA: síndrome coronario agudo

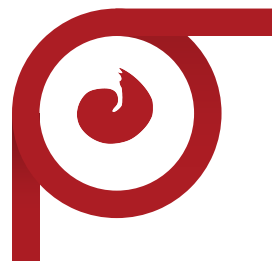
a. RMC diagnóstica de acuerdo a Criterios modificados de Lake Louise: criterio basado en T2 + criterio basado en T1 + criterios de apoyo (criterios basados en T2: aumento regional o global de T2 nativo o intensidad de la señal T2; criterios basados en T1: aumento regional o global de T1 nativo, o aumento regional o global de la FVE, o presencia de RTG; criterios de apoyo: pericarditis y/o disfunción sistólica VI regional o global).

b. RMC sugestiva: cumple algunos, pero no todos los criterios modificados de Lake Louise. La presencia de criterios basados en T2 o T1 puede respaldar un diagnóstico de inflamación miocárdica aguda en el escenario clínico apropiado

Con respecto a los estudios de imagen cardíaca, el ETT con evaluación de la deformación miocárdica (strain longitudinal global) puede ser útil tanto para el diagnóstico como para el pronóstico. La mitad de los casos de miocarditis inducida por ICI presentan una fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) normal. Por lo cual, si está disponible, se recomienda evaluar el strain longitudinal global como marcador de disfunción ventricular precoz, dado que su alteración se asocia con un peor pronóstico. ^{20,27}

La resonancia magnética cardíaca es el estudio de imagen de preferencia, ya que permite diagnosticar miocarditis mediante los criterios modificados de Lake Louise. Estos criterios se basan en la identificación de edema miocárdico, hiperemia y necrosis no isquémica (realce tardío con gadolinio). La presencia de 2 de los 3 criterios indica una alta probabilidad de miocarditis aguda. También se puede considerar la tomografía por emisión de positrones (PET) cardíaca con fluorodesoxiglucosa cuando la RMC no esté disponible o esté contraindicada. ^{26,28}

La biopsia endomiocárdica constituye el gold standard para el diagnóstico. Es un estudio invasivo, muy específico, pero menos sensible dado la naturaleza habitualmente parcheada del compromiso miocárdico. Puede solicitarse ante resultados contradictorios en los estudios no invasivos. ²⁹⁻³¹



Tratamiento

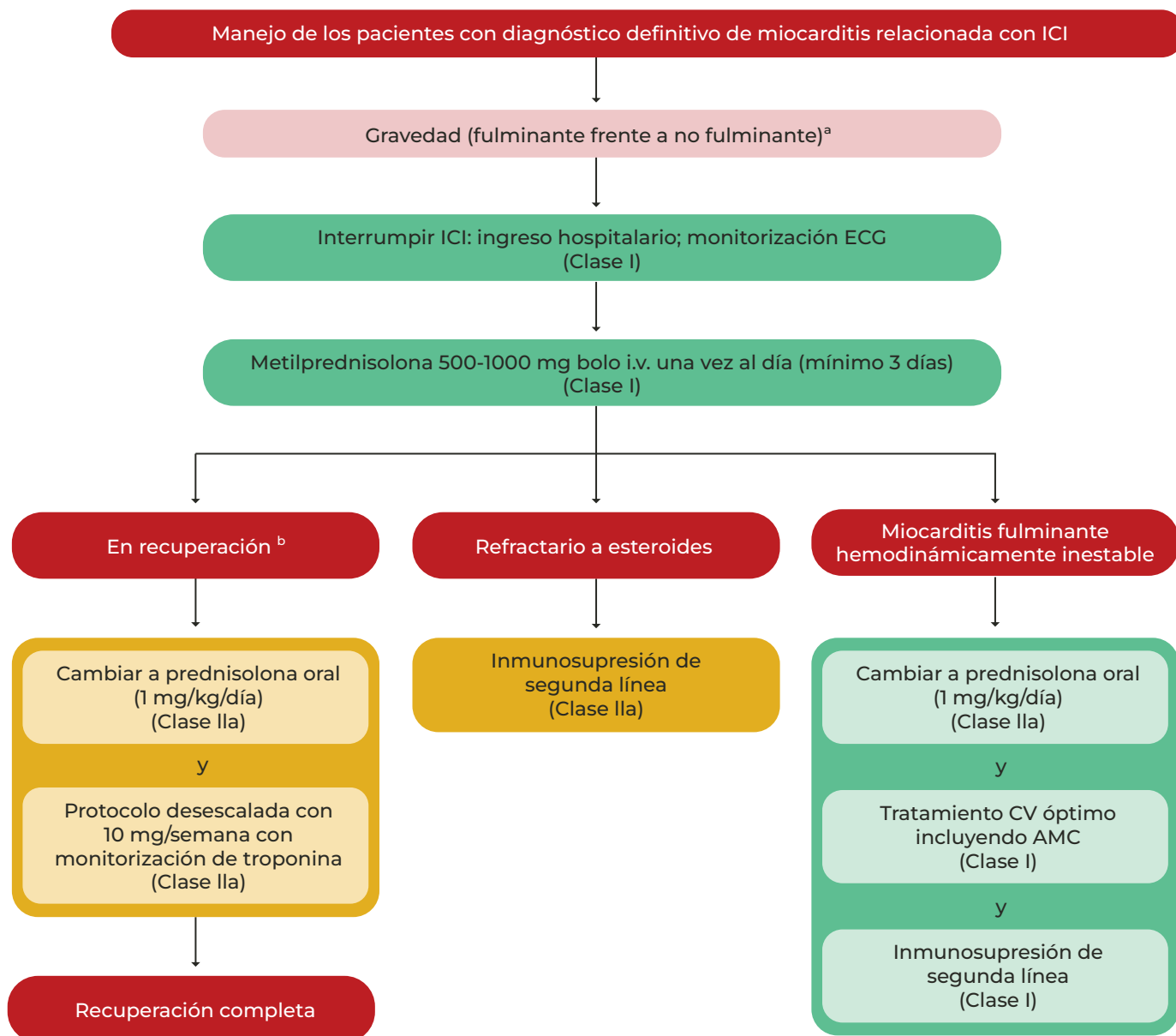
El tratamiento de la miocarditis inducida por ICI se basa en 3 pilares: (1) interrupción del tratamiento con ICI para evitar una mayor toxicidad, (2) inmunosupresión para controlar la inflamación y (3) terapia de sostén para tratar las complicaciones.⁹

El manejo inicial depende de la probabilidad clínica de miocarditis inducida por ICI y de la gravedad de la presentación clínica. Los pacientes deben ser clasificados según la gravedad en miocarditis fulminante y no fulminante. La miocarditis inducida por ICI fulminante se presenta con inestabilidad hemodinámica, IC que requiere ventilación invasiva o no invasiva, bloqueo cardíaco de alto grado o completo y/o arritmia ventricular significativa. La forma no fulminante incluye pacientes sintomáticos pero hemodinámica y eléctricamente estables y también a casos incidentales asintomáticos diagnosticados por ascenso de biomarcadores.^{16,32}

En todos los pacientes con aparición de nuevos síntomas cardiovasculares, trastornos del ritmo y aumento nuevo de troponinas, en ausencia de un diagnóstico alternativo, se debe sospechar miocarditis inducida por ICI. Están indicadas la interrupción de los ICI y la hospitalización en un área con monitorización cardiovascular mientras se realizan los estudios complementarios.

En los pacientes hemodinámicamente inestables (insuficiencia cardíaca y/o arritmias graves), con alta sospecha de miocarditis inducida por ICI, se debe iniciar precozmente tratamiento con dosis elevadas de metilprednisolona mientras se esperan los resultados de las pruebas confirmatorias. Está indicado el tratamiento de las arritmias e insuficiencia cardíaca de acuerdo a las recomendaciones sobre dichas patologías.^{33–35} Los corticoides constituyen la primera línea de tratamiento. Cuando el diagnóstico de miocarditis inducida por ICI se considera probable, sea fulminante o no fulminante, se debe comenzar precozmente con un bolo diario de metilprednisolona 1000 mg i.v. durante los primeros 3-5 días, para reducir los eventos adversos cardiovasculares mayores y la mortalidad.^{12,20,36}

Figura 2. Manejo terapéutico de los pacientes con miocarditis inmunomediada. Modificado de Lyon et al. ¹⁶



Miocarditis inducida por ICI en recuperación es aquella que presenta mejoría en parámetros clínicos, ECG y de imagen, y en biomarcadores, con una reducción de Tn mayor al 50% en 24-72 horas. Se recomienda pasar a prednisona por vía oral, empezando con 1 mg/kg/día (máximo 80 mg/día). Una vez normalizada la troponina y la función cardíaca, se sugiere un posterior descenso progresivo de la dosis de prednisona (10 mg semanal), durante al menos 4-6 semanas, bajo vigilancia clínica, ECG y troponina.^{8,16,22}

La miocarditis inducida por ICI refractaria a corticoides se define por la ausencia de una clara mejoría clínica, con persistencia de arritmias, sin descenso significativo de troponina luego del tratamiento inicial con metilprednisolona por 3 días. En estos casos se debe valorar iniciar una inmunosupresión de segunda línea. Dentro del tratamiento de segunda línea se encuentran el micofenolato mofetilo, globulina ant-timocito, plasmaféresis, tocilizumab (anticuerpo IL-6R), abatacept (antagonista CTLA-4), alemtuzuman (anticuerpo anti-CD25) y el tofacitinib. No se sugiere el uso de infliximab, dados los resultados adversos de su uso en pacientes con insuficiencia cardíaca moderada a severa.^{8,16,22,37-39}

Se considera una recuperación completa la resolución completa de los síntomas agudos, la normalización de los biomarcadores y la recuperación de FEVI después de la interrupción de la inmunosupresión. La RMC puede mostrar todavía un realce tardío de gadolinio o un T1 elevado debido a la fibrosis, pero no puede haber ningún indicio de edema agudo.¹⁶

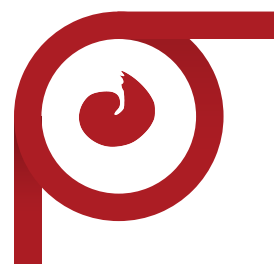
La recuperación incompleta se considera en pacientes con persistencia de síntomas y de biomarcadores elevados. También incluye la imposibilidad de reducir la dosis de corticoides sin que se produzca un brote clínico o de biomarcadores y, en pacientes con resolución de los síntomas agudos, la persistencia de disfunción del ventrículo izquierdo.¹⁶

Luego de la recuperación, la decisión de suspender definitivamente la inmunoterapia debe discutirse en un equipo multidisciplinario, considerando varios factores, como la severidad de la miocarditis, opciones alternativas de tratamiento oncológico y el tipo de indicación del tratamiento (adyuvante, neoadyuvante o enfermedad metastásica). Debido a la alta mortalidad asociada a la miocarditis inducida por ICI, la mayoría de las recomendaciones sugieren discontinuar la terapia. Se podría discutir la reintroducción en casos de miocarditis leve (G1), desencadenada por una terapia combinada de ICI (dos agentes), en los que eventualmente podría considerarse la monoterapia con ICI si el balance riesgo-beneficio resulta muy favorable. En la mayoría de los casos, incluso en miocarditis leve, se sugiere discontinuar el tratamiento con ICI.^{8,40}

Tabla 3. Recomendaciones de las guías ESC 2022 para el diagnóstico y el manejo de la miocarditis asociada con el tratamiento con inhibidores del punto de control inmunitario¹⁶

Recomendación	Clase	Nivel
Se recomienda determinar Tn, realizar ECG e imagen cardiovascular (ETT y RMC) para diagnosticar la miocarditis asociada a ICI.	I	B
En pacientes con sospecha de miocarditis asociada a ICI, se recomienda interrumpir temporalmente el tratamiento con ICI hasta que se pueda confirmar o descartar el diagnóstico.	I	C
Se debe considerar la BEM para confirmar el diagnóstico de miocarditis asociada con ICI cuando haya sospecha diagnóstica, pero no se haya confirmado tras la imagen cardíaca y los biomarcadores.	Ila	C
Se recomienda la interrupción del tratamiento con ICI en los pacientes con miocarditis confirmada.	I	C
Se recomienda la monitorización ECG continua para evaluar nuevos bloqueos AV y taquiarritmias durante la fase aguda en todos los pacientes con miocarditis sintomática inducida por ICI.	I	C
Se recomienda la instauración precoz de corticoides a dosis altas en los pacientes oncológicos que tengan miocarditis inducida por ICI confirmada.	I	C
Se recomienda continuar con dosis altas de corticoides para el tratamiento de la miocarditis inducida por ICI hasta que haya una resolución de los síntomas, la disfunción sistólica VI, anomalías de la conducción y se produzca una reducción significativa de Tn	I	C
Se debe considerar cambiar la prednisolona i.v. por prednisona oral cuando haya una mejoría clínica (resolución de: síntomas, disfunción sistólica VI, anomalías de la conducción y reducción significativa de Tn).	Ila	C
Se debe considerar un tratamiento inmunosupresor de segunda línea en los pacientes con miocarditis inducida por ICI refractaria a los corticoides.	Ila	C
Se recomienda un abordaje multidisciplinar antes de reiniciar el tratamiento con ICI en pacientes seleccionados con miocarditis inducida por ICI previa y no complicada.	I	C

BEM: biopsia endomiocárdica; CV: cardiovascular; ECG: electrocardiograma; ETT: ecocardiograma transtorácico; ICI: inhibidores del punto de control inmunitario; EMC: resonancia magnética cardíaca; Tn: troponina; VI: ventrículo izquierdo.



Otros efectos adversos:

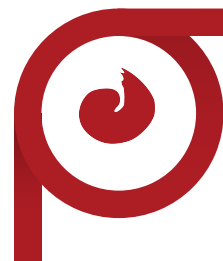
La inmunoterapia se ha asociado también con el desarrollo de pericarditis, derrame pericárdico, progresión de aterosclerosis, síndromes coronarios agudos, vasculitis (arteritis de células gigantes), arritmias, síndrome de Takotsubo, insuficiencia cardíaca no inflamatoria, tromboembolia venosa, enfermedad vascular pulmonar y ataque cerebrovascular isquémico.¹⁶

Pericarditis:

La pericarditis inducida por ICI puede presentarse de forma aislada o en combinación con miocarditis. Puede estar acompañada de derrame pericárdico, que es hemodinámicamente significativo en un pequeño porcentaje (0,38%) y es más frecuente en pacientes con cáncer de pulmón y con exposición previa a radioterapia. Se cree que la radioterapia lleva a la exposición de antígenos del pericardio, a la estimulación de las células T gigantes del pericardio y, en consecuencia, a la inflamación. La mayor prevalencia documentada es con nivolumab (0,61%) seguida de atezolizumab (0,32%) y pembrolizumab (0,19%). El tratamiento de la pericarditis consiste en la interrupción de la terapia con ICI, antiinflamatorios no esteroideos y colchicina, asociando corticoides si es necesario y drenaje pericárdico en derrames severos.^{31,41,42}

Ateroesclerosis:

La inmunoterapia está asociada con la progresión de la ateroesclerosis, empeoramiento de la dislipemia y un riesgo 3 veces mayor de progresión de la aterosclerosis aórtica y coronaria. Un estudio de cohorte informa un riesgo de incidencia de eventos cardiovasculares ateroscleróticos 3 veces mayor en los 2 años posteriores al tratamiento con ICI. Una revisión sistemática reporta una incidencia de eventos trombóticos arteriales de 1,1%. En múltiples estudios se ha demostrado que PD-1, PD-L1 y CTLA-4 son reguladores de la aterosclerosis, por lo que su inhibición estaría involucrada en la aterosclerosis acelerada. Las estatinas se han asociado con estabilización de la placa de ateroma, disminución de su tasa de progresión, descenso de la disfunción endotelial y aumento de la actividad citotóxica de los linfocitos T CD8, por lo que la terapia concurrente podría acompañarse de un aumento de la actividad de los ICI. Sin embargo, aún no está claro si el uso concomitante de ICI y estatinas puede aumentar el riesgo de miopatía inducida por estatinas. La terapia combinada con ICI e inhibidores de PCSK9 (alirocumab y evolocumab), anticuerpos monoclonales utilizados para el tratamiento de la dislipemia y ateroesclerosis, ha mostrado beneficio adicional aumentando la eficacia de la terapia con ICI. Es fundamental reconocer la inmunoterapia como un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica para su adecuado control y tratamiento.^{2,43-49}



Bibliografía

1. Tocchetti CG, Farmakis D, Koop Y, Andres MS, Couch LS, Formisano L, et al. Cardiovascular toxicities of immune therapies for cancer - a scientific statement of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC and the ESC Council of Cardio-Oncology. *Eur J Heart Fail*. 2024;26(10):2055-2076.
2. 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;142(24):2299-2311.
3. Rubio-Infante N, Ramírez-Flores YA, Castillo EC, Lozano O, García-Rivas G, Torre-Amione G. Cardiotoxicity associated with immune checkpoint inhibitor therapy: a meta-analysis. *Eur J Heart Fail*. 2021;23(10):1739-1747.
4. Zheng J, Yi Y, Tian T, Luo S, Liang X, Bai Y. ICI-induced cardiovascular toxicity: mechanisms and immune reprogramming therapeutic strategies. *Front Immunol*. 2025;16.
5. D'Souza M, Nielsen D, Svane IM, Iversen K, Rasmussen PV, Madelaire C, et al. The risk of cardiac events in patients receiving immune checkpoint inhibitors: a nationwide Danish study. *Eur Heart J*. 2021;42(16):1621-1631.
6. 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).
7. Kondapalli L, Bottinor W, Lenneman C. By Releasing the Brakes with Immunotherapy, Are We Accelerating Atherosclerosis? *Circulation*. 2020;142(24):2312-2315.
8. Schneider BJ, Naidoo J, Santomaso BD, Lacchetti C, Adkins S, Anadkat M, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated with Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2021;39(36):4073-4126.
9. De Perna ML, Rigamonti E, Zannoni R, Espeli V, Moschovitis G. Immune Checkpoint Inhibitors and Cardiovascular Adverse Events. *ESC Hear Fail*. 2025.
10. Dolladille C, Akroun J, Morice PM, Dompmmartin A, Ezine E, Sassier M, et al. Cardiovascular immunotoxicities associated with immune checkpoint inhibitors: A safety meta-analysis. *Eur Heart J*. 2021;42(48):4964-4977.
11. Läubli H, Balmelli C, Bossard M, Pfister O, Glatz K, Zippelius A. Acute heart failure due to autoimmune myocarditis under pembrolizumab treatment for metastatic melanoma. *J Immunother Cancer*. 2015;3(1).
12. Brahmer JR, Abu-Sbeih H, Ascierto PA, Brufsky J, Cappelli LC, Cortazar FB, et al. Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immune checkpoint inhibitor-related adverse events. *J Immunother Cancer*. 2021;9(6):2435.
13. Jo W, Won T, Daoud A, Čiháková D. Immune checkpoint inhibitors associated cardiovascular immune-related adverse events. *Front Immunol*. 2024;15.

15. 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):1579-1589.
16. 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) Developed by the task force on cardio-oncology of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2022;43(41):4229-4361.
17. Sayour N V., Kucsera D, Alhaddad AR, Tóth V, Gergely TG, Kovács T, et al. Effects of sex and obesity on immune checkpoint inhibition-related cardiac systolic dysfunction in aged mice. *Basic Res Cardiol.* 2025;120(1):207-223.
18. Mareev VY, Mareev Y V. Role of anticoagulants in therapy and prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer: a meta-analysis of randomized trials with apixaban. *Kardiologija.* 2022;62(3):4-15.
19. Moslehi JJ, Salem JE, Sosman JA, Lebrun-Vignes B, Johnson DB. Increased reporting of fatal immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis. *Lancet.* 2018;391(10124):933.
20. 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;71(16):1755-1764.
21. Zamami Y, Niimura T, Okada N, Koyama T, Fukushima K, Izawa-Ishizawa Y, et al. Factors Associated with Immune Checkpoint Inhibitor-Related Myocarditis. *JAMA Oncol.* 2019;5(11):1635-1637.
22. Haanen J, Obeid M, Spain L, Carbonnel F, Wang Y, Robert C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up . *Ann Oncol.* 2022;33(12):1217-1238.
23. Delombaerde D, Vervloet D, Franssen C, Croes L, Gremontprez F, Prenen H, et al. Clinical implications of isolated troponinemia following immune checkpoint inhibitor therapy. *ESMO Open.* 2021;6(4).
24. Vasbinder A, Chen YA, Procureur A, Gradone A, Azam TU, Perry D, et al. Biomarker Trends, Incidence, and Outcomes of Immune Checkpoint Inhibitor-Induced Myocarditis. *JACC CardioOncology.* 2022;4(5):689-700.
25. Zheng Y, Chen Z, Song W, Xu YY, Zhao Z, Sun Y, et al. Cardiovascular adverse events associated with immune checkpoint inhibitors: A retrospective multicenter cohort study. *Cancer Med.* 2024;13(10):e7233.
26. 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):3158-3176.
27. 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):467-478.

28. 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;77(12):1503-1516.
29. Tamura Y, Tamura Y, Takemura R, Yamada K, Taniguchi H, Iwasawa J, et al. Longitudinal Strain and Troponin I Elevation in Patients Undergoing Immune Checkpoint Inhibitor Therapy. *JACC CardioOncology*. 2022;4(5):673-685.
30. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, Atkins MB, Brassil KJ, Caterino JM, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2018;36(17):1714-1768.
31. Palaskas NL, Segura A, Lelenwa L, Siddiqui BA, Subudhi SK, Lopez-Mattei J, et al. Immune checkpoint inhibitor myocarditis: elucidating the spectrum of disease through endomyocardial biopsy. *Eur J Heart Fail*. 2021;23(10):1725-1735.
32. 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.
33. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2021;42(5):373-498.
34. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure Developed by the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2023;44(37):3627-3639.
35. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, De Riva M, Winkel BG, Behr ER, Blom NA, et al. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J*. 2022;43(40):3997-4126.
36. Zhang L, Zlotoff DA, Awadalla M, Mahmood SS, Nohria A, Hassan MZO, et al. Major Adverse Cardiovascular Events and the Timing and Dose of Corticosteroids in Immune Checkpoint Inhibitor–Associated Myocarditis. *Circulation*. 2020;141(24):2031-2034.
37. 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 Hear Fail*. 2020;13(11):E007405.
38. 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):157-161.
39. Chung ES, Packer M, Lo KH, Fasanmade AA, Willerson JT. Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor- α , in patients with moderate-to-severe heart failure: Results of the anti-TNF therapy against congestive heart failure (ATTACH) trial. *Circulation*. 2003;107(25):3133-3140.

40. Dolladille C, Ederhy S, Sassier M, Cautela J, Thuny F, Cohen AA, et al. Immune Checkpoint Inhibitor Rechallenge after Immune-Related Adverse Events in Patients with Cancer. *JAMA Oncol.* 2020;6(6):865-871.
41. Inno A, Maurea N, Metro G, Carbone A, Russo A, Gori S. Immune checkpoint inhibitors-associated pericardial disease: a systematic review of case reports. *Cancer Immunol Immunother.* 2021;70(10):3041-3053.
42. Paluri RK, Pulipati Y, Regalla DKR. Immune Checkpoint Inhibitors and Their Cardiovascular Adverse Effects. *Oncol Rev.* 2023;17.
43. Calabretta R, Hoeller C, Pichler V, Mitterhauser M, Karanikas G, Haug A, et al. Immune Checkpoint Inhibitor Therapy Induces Inflammatory Activity in Large Arteries. *Circulation.* 2020;142(24):2396-2398.
44. Drobni ZD, Murphy SP, Alvi RM, Lee C, Gong J, Mosarla RC, et al. Association between incidental statin use and skeletal myopathies in patients treated with immune checkpoint inhibitors. *Immunother Adv.* 2021;1(1).
45. Rini BI, Moslehi JJ, Bonaca M, Schmidinger M, Albiges L, Choueiri TK, et al. Prospective Cardiovascular Surveillance of Immune Checkpoint Inhibitor-Based Combination Therapy in Patients with Advanced Renal Cell Cancer: Data from the Phase III JAVELIN Renal 101 Trial. *J Clin Oncol.* 2022;40(17):1929-1938.
46. Solinas C, Saba L, Sganzerla P, Petrelli F. Venous and arterial thromboembolic events with immune checkpoint inhibitors: A systematic review. *Thromb Res.* 2020;196:444-453.
47. Chan A, Torelli S, Cheng E, Batchelder R, Waliany S, Neal J, et al. Immunotherapy-Associated Atherosclerosis: A Comprehensive Review of Recent Findings and Implications for Future Research. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2023;25(12):715-735.
48. Cantini L, Pecci F, Hurkmans DP, Belderbos RA, Lanese A, Copparoni C, et al. High-intensity statins are associated with improved clinical activity of PD-1 inhibitors in malignant pleural mesothelioma and advanced non-small cell lung cancer patients. *Eur J Cancer.* 2021;144:41-48.
49. Liu X, Bao X, Hu M, Chang H, Jiao M, Cheng J, et al. Inhibition of PCSK9 potentiates immune checkpoint therapy for cancer. *Nature.* 2020;588(7839):693-698.

