



cuidados de  
inmunoterapia  
en cáncer

## Módulo 7

# Toxicidad Inmunorelacionada

Material  
Formativo

## Toxicidad cardíaca

# 7.9 Toxicidad cardíaca

Las toxicidades inmunomediadas cardiovasculares son raras pero potencialmente mortales y/o tienen consecuencias clínicas devastadoras.

Han sido reportadas con todos los agentes actualmente aprobados, sin embargo, debido a su rareza y la participación de los órganos principales conducen a consecuencias rápidamente fatales, los datos son escasos y generalmente incluyen informes de casos o series de casos pequeñas.

Las toxicidades inmunomediadas cardiovasculares ocurren en el 0,1% de los pacientes que reciben estas terapias. El riesgo puede aumentar cuando se usa la terapia de combinación (Ipilimumab + Nivolumab 0.27% versus Nivolumab solo 0.06%).

Estas complicaciones cardíacas suelen presentar una alta mortalidad, secundaria a arritmia refractaria o shock cardiogénico. Su inicio suele ser temprano (promedio de 10 semanas después del inicio de tratamiento). Las complicaciones más comunes suelen ser:

Miocarditis, pericarditis, derrame pericárdico, arritmias, cardiomiopatía, HTA, función ventricular alterada, síndrome coronario agudo... y éstas pueden presentarse en forma de: Arritmia, palpitaciones, dolor torácico, síntomas de insuficiencia cardíaca (falta de aire, edema periférico, derrame pleural, fatiga) shock cardiogénico o muerte súbita.

Los síntomas a menudo pueden ser enmascarados por otras toxicidades o síntomas relacionados con la enfermedad.

## Las complicaciones cardíacas más frecuentes son:

- Pericarditis que cursa con: dolor torácico con la inspiración, modificación del ECG con elevación difusa del ST, derrame pericárdico y aumento de los parámetros inflamatorios entre otros.
- Derrame pericárdico que se objetiva con: silueta cardíaca aumentada en la radiografía.
- Miocardiopatía que se presenta con signos y síntomas de insuficiencia cardíaca.
- HTA
- Síndrome coronario agudo que suele cursar con: dolor torácico opresivo, irradiado a ESI, acompañado de sudoración, con el esfuerzo. Alteraciones en el ECG.
- La Miocarditis mediada inmune [5] probablemente sea la toxicidad más común

de las toxicidades cardíacas inmunomediadas; puede provocar insuficiencia cardíaca o arritmia, llegando a ser fulminante, progresiva y potencialmente mortal puede llegar al (40% de mortalidad).

Por lo general se asocia con miositis.

Los primeros estudios en animales han demostrado que la eliminación de CTLA-4 y PD-1 puede causar miocarditis autoinmune

### **Signos y síntomas:**

- Dolor torácico
- Palpitaciones
- Astenia
- Síntomas de Insuficiencia cardíaca:
  - Disnea
  - Ortopnea
  - Disnea paroxística nocturna
- Arritmias: trastornos en la conducción
- Síncope, mareo con muerte súbita

### **Diagnóstico ante una sospecha de Miocarditis**

- En la exploración física se objetiva: taquicardia, taquipnea, edemas en EEII, hipotensión.
- Se debe realizar ECG, de 12 derivaciones/Holter/test de estrés: habitualmente alterado, aunque los signos son poco específicos y sensibles. El hallazgo más habitual es taquicardia sinusal y alteración del segmento ST (depresión o elevación simulando patología isquémica).
- Otros 9 hallazgos que pueden ser sugestivos son el bloqueo auriculoventricular, el bloqueo de rama, la fibrilación auricular, una onda R poco elevada, un QRS amplio, voltaje bajo o taquicardia ventricular. La disminución del voltaje es un signo de mal pronóstico.
- Analítica con TnT (troponina T ultrasensible, que nos permite valorar riesgo de cardiopatía isquémica). La elevación de TnT puede tener múltiples causas, no es

un marcador específico de la miocarditis mediada por inmunoterapia, puede aumentar en caso de fiebre, anemia, TEP.

- No hay pruebas claras sobre la eficacia o el valor de los ECG (Electrocardiogramas) basales o seriados o las mediciones de Troponina en pacientes que reciben terapia con inhibidores del punto de control. Hay que descartar TEP, Neumonitis, SCA (síndrome coronario agudo)
- Realizar valoración urgente con ecocardiografía
- Si se sospecha riesgo de cardiopatía basal hay que realizar las siguientes pruebas: ECG, troponina, BNP (péptido natriurético tipo B) y CXR (RX tórax, para descartar otras complicaciones pulmonares (ej/Neumonitis)
- Control para valorar el aumento de Biomarcadores cardíacos
- También se debería considerar otras etiologías como: pruebas de esfuerzo cardíaco, cateterización cardíaca o RM cardíaca.

La decisión inicial sería: ingresar al paciente y realizar seguimiento con Telemetría. En pacientes que estén asintomáticos, se solicitará Ecocardiografía y Resonancia Magnética cardíaca, ésta puede demostrar evidencia de Miocarditis, pero es menos sensible que la biopsia endomiocárdica

En aquellos pacientes inestables o que no respondieron a la terapia inicial o en los pacientes cuyo diagnóstico sea dudoso se realizará Biopsia Endomiocárdica.

#### Tratamiento [2, 3, 4]

- Manteniendo terapia con inhibidores de punto de control: para todos los grados de complicaciones (G1-G4).
- Tratamiento de soporte y monitorización continua
- Síntomas leves a moderados (grados 2 a 3): Prednisona sistémica o metilprednisolona 1 a 2 mg / kg / día.
- Enfermedad grave (grados 3 a 4) o no responde
- Dosis más altas de corticosteroides (metilprednisolona a 1 g por día)
- Adición de micofenolato, tacrolimus o ATG
- La contractilidad cardíaca y las anomalías de conducción pueden mejorar.

El estado de la enfermedad del paciente debe tenerse en cuenta antes de que se realicen medidas de apoyo excesivas.

# Bibliografía

1. Myocarditis in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitors, Mahmood et al. J Am Coll Cardiol 2018; 71: 1755-64
2. Wang et al. Cardiovascular Toxicities Associated with Cancer. Immunotherapies Curr Cardiol Rep 201
3. Asco Guidelines
4. Guías ESMO
5. Diagrama Myocarditis:

