

<https://doi.org/10.24245/mim.v40iAgosto.8939>

Miocarditis por inhibidores del punto de control inmunitario: el futuro es hoy

Myocarditis caused by immune checkpoint inhibitors: the future is today.

David Trujillo Flores,¹ Francisco Lázaro Balderas Gómez,² Raúl Omar Hernández Valerio³

Resumen

ANTECEDENTES: La miocarditis por inhibidores del punto de control inmunitario es una complicación potencialmente fatal en el tratamiento de pacientes con enfermedad neoplásica avanzada, que cada vez se reporta más en todo el mundo debido a la evolución indómita de la quimioterapia.

OBJETIVO: Describir la epidemiología, fisiopatología, detección oportuna, cuadro clínico, diagnóstico y tratamiento de la miocarditis por inhibidores del punto de control inmunitario.

METODOLOGÍA: Búsqueda exhaustiva en diversas bases de datos: PubMed, Google Scholar y ClinicalKey. Se seleccionaron artículos en inglés publicados de 2002 a 2023. Se utilizaron términos de acuerdo con el esquema MeSH: inhibidores del punto de control inmunitario, miocarditis, evento adverso relacionado con el sistema inmunitario.

RESULTADOS: Se obtuvieron 899 artículos, de los que se seleccionaron 126, que incluyen revisiones de la bibliografía destacadas, estudios observacionales, revisiones sistemáticas, metanálisis, ensayos clínicos con distribución al azar, registros de pacientes y guías de práctica clínica internacionales. El resto de los artículos se excluyó por no cumplir los objetivos de la revisión.

CONCLUSIONES: El diagnóstico oportuno de esta complicación inmunomediada permitirá su tratamiento temprano.

PALABRAS CLAVE: Inhibidores del punto de control inmunitario; miocarditis; cáncer; sistema inmunológico.

Abstract

BACKGROUND: Myocarditis due to the use of immune checkpoint inhibitors is a potentially fatal complication in the management of patients with advanced neoplastic disease, which has been increasingly reported worldwide due to the untamed evolution of chemotherapy.

OBJECTIVES: Describe the epidemiology, pathophysiology, timely detection, clinical picture, diagnosis and treatment of myocarditis due to immune checkpoint inhibitors.

METHODOLOGY: An exhaustive search was carried out in various databases: PubMed, Google Scholar and ClinicalKey. Articles in English published from 2002 to 2023 were selected. Terms were used according to the MeSH scheme: Immune checkpoint inhibitors, myocarditis, adverse event related to the immune system.

RESULTS: A total of 899 articles were obtained, of which 126 were selected, which include notable literature reviews, observational studies, systematic reviews, meta-analyses, randomized clinical trials, patient registries and international clinical practice guidelines. The rest of the articles were excluded because they did not meet the objectives of the review.

CONCLUSIONS: Timely diagnosis of this immune-mediated complication will allow prompt treatment.

KEYWORDS: Immune checkpoint inhibitors; Myocarditis; Cancer; Immune system.

¹ Cardiólogo, Hospital de Especialidades 5 de Mayo, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores al Servicio de los Poderes del Estado de Puebla (ISSSTEP), Puebla, México.

² Doctor en ciencias. Catedrático de la materia de Inmunología, Bioquímica Básica, Nutrición y Bioquímica Humana, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Complejo Regional Sur, Tehuacán, Puebla, México.

³ Cardiólogo intervencionista, Hospital Ángeles Lindavista Puebla, Puebla, México.

Recibido: 6 de junio 2023

Aceptado: 17 de septiembre 2023

Correspondencia

David Trujillo Flores
davetf@hotmail.com

Este artículo debe citarse como: Trujillo-Flores D, Balderas-Gómez FL, Hernández-Valerio RO. Miocarditis por inhibidores del punto de control inmunitario: el futuro es hoy. Med Int Méx 2024; 40 (7): 413-429.

ANTECEDENTES

El porcentaje de pacientes con cáncer elegibles para recibir tratamiento con inhibidores del punto de control inmunitario se incrementó del 1.5% en 2011 al 43.6% en 2018 en Estados Unidos, reflejo de lo que sucede en el mundo.¹ Esto presagia un mayor uso de estos pilares fundamentales para el tratamiento de tumores sólidos, cutáneos, respiratorios y hematológicos (**Cuadro 1**). Por ello, el personal de salud de todos los niveles de atención debe tener en mente la existencia de reacciones adversas cardiovasculares con este tipo de quimioterapéuticos, sus miembros actúan en la molécula de muerte celular programada (PD1), el ligando 1 de la molécula de muerte programada (PD-L1) y del antígeno 4 asociado con los linfocitos T citotóxicos (CTLA-4). Por lo anterior es necesario el conocimiento preciso en su detección y tratamiento oportuno para evitar complicaciones con secuelas a corto y largo plazo.

METODOLOGÍA

Búsqueda exhaustiva en diversas bases de datos: PubMed, Google Scholar y ClinicalKey. Se seleccionaron artículos en inglés de 2002 a 2023. Se utilizaron términos de acuerdo con el esquema MeSH: inhibidores del punto de control inmunitario, miocarditis, evento adverso relacionado con el sistema inmunitario.

RESULTADOS

Se obtuvieron 899 artículos, de los que se seleccionaron 126, que incluyen revisiones de la bibliografía destacadas, estudios observacionales, revisiones sistemáticas, metanálisis, ensayos clínicos con distribución al azar, registros de pacientes y guías de práctica clínica internacionales. El resto de los artículos se excluyó por no cumplir con los objetivos de la revisión.

Epidemiología

Se estima que del 60 al 80% de los pacientes experimentan eventos adversos multiorgánicos relacionados con la inmunidad al recibir tratamiento con inhibidores del punto de control inmunitario.² A su vez, en un metanálisis se reportó una incidencia del 75% con los fármacos anti-CTLA-4 y del 30% con anti PD-1, anti PD-L1 o ambos.³ De acuerdo con el tipo de órgano, los eventos adversos grado 1-2 afectan, principalmente, al intestino y la piel, mientras que los eventos adversos grado 3-4 afectan al corazón, el sistema nervioso central, hematológico, renal y ocular.⁴

Una revisión sistemática de más de 40 estudios mostró que los eventos adversos cardíacos fueron más comunes durante el tratamiento contra el melanoma, cáncer de pulmón, renal, urotelial, así como malignidades hematológicas, con incidencia del 0.15 al 10%.⁵ De los eventos adversos relacionados con la inmunidad que afectan al corazón, destaca la miocarditis, que corresponde al 45% de todos los eventos. Es la afección que confiere mayor amenaza a la vida,⁶ con prevalencia estimada del 0.06 al 2.4%, e incidencia del 0.09 al 1.7%.^{7,8}

Su aparición temprana tras el inicio del tratamiento con inhibidores del punto de control inmunitario sugiere la coexistencia de factores de riesgo predisponentes (**Cuadro 2**).⁹ De ellos, la terapia combinada con inhibidores del punto de control inmunitario se ha considerado el más importante, aumenta el riesgo de padecerla 4.7 veces, en especial con inhibidores de CTLA-4.¹⁰

Lo mismo se observó en el análisis observacional de Salem y colaboradores, en el que se reportó una alta proporción de casos de miocarditis con terapia combinada (1.3%) en relación con la monoterapia (0.31%).¹¹ Asimismo, la tera-

Cuadro 1. Inhibidores del punto de control inmunitario disponibles para terapia oncológica, año de aprobación por la FDA e indicaciones terapéuticas¹²⁶ (continúa en la siguiente página)

Clase	Fármaco	Año de aprobación por la FDA	Indicación	Año de aprobación por la FDA	Indicación			
CTLA-4	Ipilimumab	2011	Melanoma					
		2014	Melanoma	2017	Carcinoma urotelial			
PD-1	Nivolumab	2015	Cáncer pulmonar de células no pequeñas	2017	Carcinoma hepatocelular			
		2015	Carcinoma de células renales	2017	Cáncer colorrectal metastásico- <i>metastatic colorectal cancer mismatch repair deficient-microsatellite instability-high</i>			
		2016	Linfoma de Hodgkin	2017	Carcinoma de células pequeñas			
		2016	Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello	2020	Carcinoma de células escamosas esofágico			
		2016	Cáncer pulmonar de células no pequeñas	2018	Cáncer de cuello uterino			
	Pembrolizumab	Pembrolizumab	2015	Cáncer pulmonar de células no pequeñas	2018	Carcinoma de células de Merkel		
			2016	Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello	2018	Carcinoma hepatocelular		
			2017	Linfoma de Hodgkin	2018	Linfoma difuso de células B grandes primario mediastinal		
			2017	Carcinoma urotelial	2019	Carcinoma de células renales		
			2017	Tumores sólidos <i>microsatellite instability-high-metastatic colorectal cancer mismatch repair deficient</i>	2019	Carcinoma endometrial		
			2017	Cáncer gástrico-cáncer esofagogástrico	2019	Carcinoma de células escamosas esofágico		
			2017	Tumores sólidos <i>microsatellite instability-high-metastatic colorectal cancer mismatch repair deficient</i>	2019	Carcinoma de células pequeñas		
			2020	Cáncer colorrectal metastásico <i>microsatellite instability-high-metastatic colorectal cancer mismatch repair deficient</i>	2020	Carcinoma de células escamosas cutáneo		
			Cemiplimab	Cemiplimab	2018	Carcinoma de células escamosas cutáneo	2022	Cáncer de cuello uterino
					2022	Cáncer pulmonar de células no pequeñas	2021	Carcinoma basocelular
	Dostarlimab	2020	Carcinoma endometrial	2021	Sarcomas			

Cuadro 1. Inhibidores del punto de control inmunitario disponibles para terapia oncológica, año de aprobación por la FDA e indicaciones terapéuticas¹²⁶ (continuación)

Clase	Fármaco	Año de aprobación por la FDA	Indicación	Año de aprobación por la FDA	Indicación
PD-L1	Atezolizumab	2016	Carcinoma urotelial	2019	Cáncer de mama triple negativo PD-L1-positivo
		2018	Cáncer pulmonar de células no pequeñas	2020	Carcinoma hepatocelular
		2019	Carcinoma de células pequeñas	2020	Melanoma
	Durvalumab	2017	Carcinoma urotelial	2020	Carcinoma de células pequeñas
		2018	Cáncer pulmonar de células no pequeñas		

Cuadro 2. Pacientes en alto riesgo en tratamiento con inhibidores del punto de control inmunitario⁴⁸

- Administración combinada de inhibidores del punto de control inmunitario
- Administración combinada de inhibidores del punto de control inmunitario con otro quimioterapéutico cardiotoxíco
- Eventos adversos relacionados con la inmunidad no cardiovasculares
- Disfunción cardíaca residual secundaria a quimioterapéuticos cardiotoxícos
- Enfermedad cardiovascular previa

pia combinada incrementa la severidad y la mortalidad de los pacientes (65 vs 44.4% en monoterapia).¹²

Entre otros factores, como los de riesgo cardiovascular, la enfermedad arterial coronaria y la enfermedad arterial periférica coexisten cuando sobreviene cardiotoxicidad autoinmunitaria, como se encontró en un estudio de la Clínica Mayo.¹³ Los eventos adversos relacionados con la inmunidad cardiovascular son más comunes en pacientes de edad avanzada que en jóvenes (70 vs 62 años de edad, p = 0.009).¹⁴ Del 67 al 77% de los casos de miocarditis se reportan en hombres, reflejo de una representación desproporcional en los ensayos clínicos.¹⁵

La preexistencia de autoanticuerpos puede predisponer a la aparición de eventos adversos relacionados con la inmunidad;¹⁶ por ejemplo, del 20 al 30% de los pacientes con enfermedades autoinmunitarias experimentan un evento adverso relacionado con la inmunidad después de haber sido tratados con anti-PD-1.¹⁷

Los eventos de origen no cardíaco aumentan el riesgo de miocarditis, como la miositis (razón de momios [OR] 25; IC95%: 18.7-34.9), encefalitis (OR 2.9; IC95%: 1.4-6.3) o hepatitis (OR 2.9; IC95%: 1.9-4.5).¹⁸ A pesar de que la miocarditis fulminante se ha reportado más, la miocarditis subclínica puede sobrevenir.¹⁹

Fisiopatología

Entre las funciones del sistema inmunológico destaca la tolerancia, que se define como la falta de respuesta a un antígeno inducida por exposición previa. Existen dos tipos de tolerancia: central y periférica. La primera implica la eliminación clonal de linfocitos T autorreactivos durante la maduración tímica y la segunda involucra mecanismos celulares intrínsecos y extrínsecos, como el bloqueo de señales coestimuladoras entre las células T y las células presentadoras de antígenos en el tejido diana.²⁰

La tolerancia central o selección negativa implica que los timocitos inmaduros se exponen a una amplia variedad de antígenos circulantes y específicos por parte de las células presentadoras de antígenos y las células epiteliales del timo medular, lo que reduce su cantidad en el torrente sanguíneo.²¹ La tolerancia periférica implica dos mecanismos: el primero es la restricción del acceso de los linfocitos T a la circulación, mediante su secuestro en sitios condicionados y el segundo es la inactivación funcional en ausencia de señales coestimuladoras.²² Por tanto, cuando las células T autorreactivas reconocen un péptido, se induce un comportamiento anérgico por medio del factor nuclear de células T activadas tipo 1.²³

El reconocimiento del complejo mayor de histocompatibilidad no es suficiente para la activación de células T vírgenes pues requiere señales coestimuladoras como CD28, así como la eliminación de señales inhibitorias (CTLA-4, PD-1).²⁴

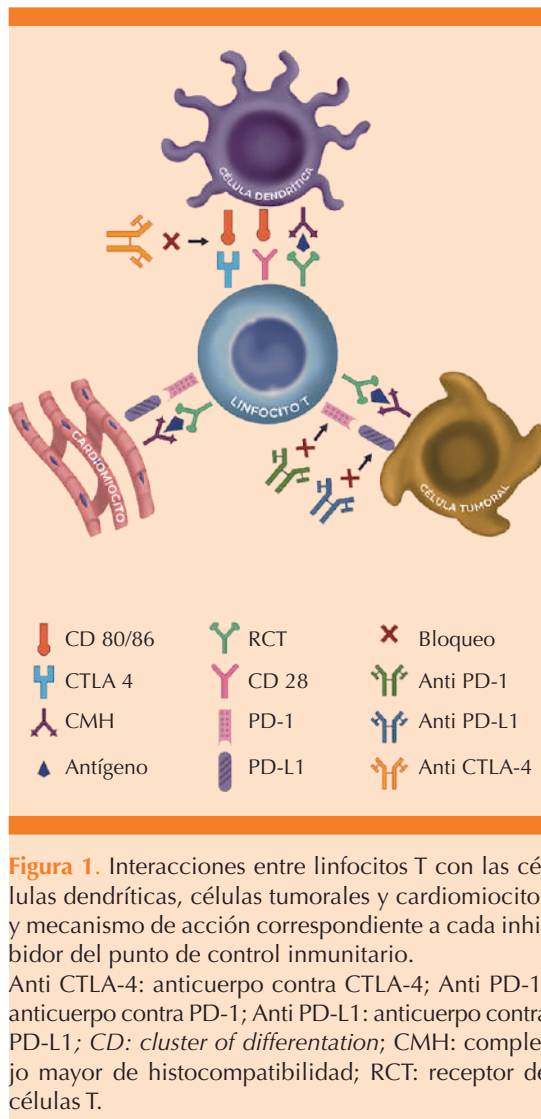
CD28 es una glucoproteína de superficie de los linfocitos T que interviene en la remodelación del citoesqueleto, producción de citocinas, supervivencia celular y diferenciación y activación de las células T mediante la unión de los ligandos CD80 (B7-1) y CD86 (B7-2) en las células presentadoras de antígenos.²⁵ El sistema inmunitario utiliza vías supresoras para mantener la tolerancia de los linfocitos T y prevenir la autoinmunidad a través de puntos de control inmunitarios llamados CTLA-4 y PD-1.²⁶ CTLA-4 es una glucoproteína inicialmente ubicada dentro de vesículas que se desplaza a la superficie de las células T CD4+ y CD8+ cuando son activadas.²⁷

La otra proteína inhibitoria es PD-1 (CD279), que pertenece a la superfamilia de las inmunoglobulinas ubicada en las células T, B, NK, mieloides, macrófagos y dendríticas, con una estructura homóloga a CD28/CTLA-4, que se unen al PD-L1(CD274) y al PD-L2(CD273) en las células presentadoras de antígenos y causan la

atenuación de los linfocitos T efectores mediante la interacción con SHP-2.²⁸

PD-L1 se expresa en las células presentadoras de antígenos, células T, B, de la corteza tímica, hepatocitos, astrocitos, células epiteliales y células musculares, incluidos los cardiomiocitos.²⁹ Mientras que la función de CTLA-4 consiste en bloquear la coestimulación de los linfocitos T vírgenes en los órganos linfoides secundarios. PD-1 es más importante para la tolerancia periférica en tejidos no linfoides.³⁰ Una de las características que adquieren las células neoplásicas es la evasión de los mecanismos inmunitarios³¹ mediante la inactivación de las células T en el sitio del tumor a través de la expresión reactiva de PD-L1.³² También la exposición crónica a antígenos tumorales induce la expresión persistente de PD-1, llevando a un estado de anergia.³³ Debido a su mecanismo de acción, los inhibidores del punto de control inmunitario potencian el sistema inmunitario para superar su evasión por las células cancerosas al bloquear CTLA-4, PD-1 y PD-L1.³⁴ **Figura 1**

La miocarditis manifiesta una regulación positiva de los linfocitos T CD4+ y CD8+ que, junto con los macrófagos, lesionan a los cardiomiocitos y al tejido de conducción, con una regulación positiva del PD-L1 como mecanismo protector para limitar la lesión y poder ser suprimido por los anticuerpos farmacológicos.³⁵ Existen al menos dos mecanismos que dan lugar a la miocarditis relacionada con inhibidores del punto de control inmunitario: el primero es la pérdida de la tolerancia inmunitaria hacia el corazón y el segundo implica el ataque de las células T contra un antígeno común entre el tumor y el corazón (por ejemplo, desmina y troponina).³⁶ Esto se reflejó en dos casos de miocarditis asociada con inhibidores del punto de control inmunitario (ICI) en los que el análisis histopatológico mostró similares clones de linfocitos T entre el tejido maligno y el miocardio.³⁷ Los ICI originan 2 tipos de respuesta: las terapias anti-CTLA-4



originan la expansión de linfocitos CD4+ por medio del receptor de quimiocina CXC tipo 3 (CXCR3) (CD183) con aparición de miocarditis de células gigantes, y las terapias anti-PD-1 que expanden la clona de células T CD8+ gracias al receptor de quimiocinas CC tipo 5 que genera miocarditis linfocítica.³⁸ Así, la liberación a partir de los linfocitos T del factor de necrosis tumoral α (TNF- α), la granzima B y el interferón γ (IFN- γ) inducen lesión miocárdica y muerte celular.³⁹ Además, existe un papel mitocondrial

para los cambios metabólicos en este tipo de miocarditis.⁴⁰ Todos estos hallazgos han sido posibles gracias a modelos transgénicos por su fácil reproducibilidad en el campo científico.⁴¹

Tamizaje

La *American Society of Clinical Oncology* (ASCO), en cuanto al tratamiento de eventos adversos relacionados con la inmunidad secundarios a inhibidores del punto de control inmunitario, recomienda un electrocardiograma y medición de las concentraciones de troponina basal, así como de péptidos natriuréticos antes de su administración, junto con la detección de signos y síntomas cardiacos.⁴² Un seguimiento de rutina que combine un electrocardiograma y cuantificación de la troponina podría ser beneficioso,⁴³ pero podría ocasionar interrupciones inadecuadas de la terapia en pacientes asintomáticos con elevación aislada de biomarcadores.⁴⁴

La *European Society of Cardiology* recomienda una evaluación cardiaca inicial que incluya, además de lo anterior, un ecocardiograma transtorácico; si los resultados son normales, pueden hacerse menos futuras evaluaciones, pero, en caso de hallazgos anómalos, se suspenderá la terapia y se hará una valoración inmediata.^{45,46}

Si todos los marcadores se estabilizan en dos semanas, podría reiniciarse la terapia con inhibidores del punto de control inmunitario, pero si persisten las anomalías, la miocarditis deberá sospecharse e iniciar de inmediato su tratamiento.⁴⁷

La primera guía europea de cardio-oncología, que define a las poblaciones en bajo o alto riesgo, aplica un seguimiento particular que para ambos grupos coincide en 2 puntos: troponina y ECG antes del ciclo 2, 3 y 4, con un ECG en los sujetos de alto riesgo a los 6-12 meses del inicio, en caso de tratamientos prolongados.⁴⁸ En cuanto al ecocardiograma transtorácico, existe beneficio

de su práctica en poblaciones de alto riesgo, no así en pacientes en el extremo opuesto.⁴⁹ El tratamiento con inhibidores del punto de control inmunitario no está contraindicado en pacientes con enfermedad cardiovascular subyacente, pero deberán recibir tratamiento optimizado previo a la terapia.⁴⁸

Diagnóstico

El nivel de evidencia relativamente bajo que soportan las guías vigentes ha resultado en diversas estrategias diagnósticas y terapéuticas⁵⁰ e, independientemente del procedimiento diagnóstico, la decisión debe incluir un equipo multidisciplinario. Para el diagnóstico se dispone de múltiples herramientas para una valoración integral: medición de biomarcadores, ecocardiograma transtorácico, resonancia magnética cardíaca, angiografía coronaria por tomografía computada y biopsia endomiocárdica.⁵¹

Cuadro clínico

El inicio temprano caracteriza a la miocarditis por inhibidores del punto de control inmunitario; por ejemplo, el 62% de los casos sobreviven después del segundo ciclo de terapia (intervalo: 5-155 días) y el 76% durante las primeras 6 semanas.⁵²

En un registro multicéntrico, la media de inicio fue 34 días después del tratamiento, el 81% de los casos ocurrieron en los primeros 3 meses.⁵³ Con la combinación de dos inhibidores del punto de control inmunitario, el 53% de los pacientes experimentan cardiotoxicidad en las primeras 4 semanas, mientras que con la monoterapia ocurre en un 34% de los casos a 4 meses de su inicio;⁵² además, se han comunicado manifestaciones tardías.⁵⁴

La miocarditis puede expresarse con un amplio espectro clínico.⁵⁵ En una revisión sistemática se encontró que los síntomas más comunes

fueron: disnea (49%), debilidad (25%), dolor torácico (17%), síncope (9%), fiebre (6%) y tos (4%), así como palpitaciones y datos de insuficiencia cardíaca.⁵⁶ También puede haber choque cardiogénico, bloqueos auriculoventriculares avanzados, taquicardia ventricular⁵⁷ y derrame pericárdico, con o sin pericarditis asociada.⁵⁸ La severidad de la enfermedad miocárdica se ha correlacionado con la cantidad de dosis de anti CTLA-4, pero no con anti PD-1/anti PD-L1.⁵⁹ Aunque un síndrome coronario agudo debería considerarse en todos los pacientes por los síntomas similares,⁶⁰ la miocarditis debería ser el diagnóstico inicial porque es el evento adverso relacionado con la inmunidad cardiovascular más común.⁶¹ Casi el 40% de los pacientes experimentan eventos adversos relacionados con la inmunidad no cardíacos al tiempo de la miocarditis, especialmente miositis (25%) y miastenia gravis (10%), que sobrevienen, en promedio, 7.5 días previos a ésta.^{62,63} En los pacientes con enfermedades autoinmunitarias éstas pueden exacerbarse.⁶⁴ La miocarditis puede ser asintomática y solo ser evidente mediante imagen, alteraciones electrocardiográficas o biomarcadores.⁶⁵ Incluso, los pacientes asintomáticos pueden padecer miocarditis fulminante después de haber concluido el tratamiento.⁶⁶

Biomarcadores

La miocarditis se manifiesta bioquímicamente con elevación de biomarcadores séricos. De ellos, el más importante es la troponina, cuya concentración a la admisión, valor pico y al alta han sido predictivos.⁶⁷ La troponina en sangre, en vez de la troponina cardíaca, se prefiere debido a que la segunda se incrementa en miopatías inflamatorias en ausencia de daño cardíaco, debido a su expresión en el músculo esquelético en proceso de regeneración.⁶⁸ La elevación de péptidos natriuréticos ocurre en un 66% de los casos pero, a diferencia de la troponina, no predice desenlaces cardiovasculares mayores y es inespecífica.⁶⁹ La velocidad de sedimentación globular (VSG) y la

proteína C reactiva (PCR) a menudo están elevadas durante la miocarditis, con o sin pericarditis asociada.⁷⁰ Otros hallazgos de laboratorio descritos son: la elevación de creatinina, expresión de miositis concomitante, así como la detección de múltiples autoanticuerpos musculares.⁷¹ El inicio de la miocarditis puede predecirse por una cuenta absoluta de linfocitos disminuida, con una relación elevada entre neutrófilos y linfocitos como marcador pronóstico.⁷² Los valores disminuidos de hemoglobina y la elevación de azoados se han reconocido en pacientes que fallecieron por miocarditis fulminante.⁷³ También se ha demostrado que la elevación de aspartato aminotransferasa, alanina aminotransferasa y lactato deshidrogenasa han precedido al inicio de la miocarditis.⁷⁴

Electrocardiograma

En el contexto de miocarditis asociada con inhibidores del punto de control inmunitario, las anomalías en el electrocardiograma se han reportado en el 40-89% de los casos,⁵⁶ con hallazgos inespecíficos como taquicardia sinusal, alteraciones de la conducción AV, prolongación del QRS/QT, anomalías de la repolarización, ondas Q patológicas y taquicardias supraventriculares.⁷⁵

En un estudio observacional prospectivo, el electrocardiograma fue normal en el 32% de pacientes y en el resto se observó elevación del segmento ST (57%), ondas T negativas (9%) y bloqueo de la rama izquierda del haz de His (3%).⁷⁶ En una revisión sistemática se encontró que los pacientes con bloqueos auriculoventriculares, el bloqueo auriculoventricular completo correspondió al 66% de éstos, junto con taquicardia o fibrilación ventricular en el 35% de los casos.⁵⁶ De las taquicardias supraventriculares, hasta un 30% corresponden a fibrilación auricular.⁷⁷ Las ondas Q patológicas y disminución del voltaje del QRS se han asociado de manera independiente con mortalidad a 30 días.⁷⁸ Con base en un estudio internacional, un complejo

QRS prolongado confiere riesgo de eventos cardiacos.⁷⁹

Ecocardiograma

El ecocardiograma es una herramienta fundamental en el proceso diagnóstico. Por ejemplo, en un estudio retrospectivo, en el 79% de los casos⁸⁰ ocurrió una nueva disfunción sistólica y en una revisión sistemática se describió que el 32% de los ecocardiogramas transtorácicos fueron normales y del resto el 32.5% tuvieron fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (FEVI) preservada.⁵⁶ Sin embargo, la ausencia de disfunción sistólica no presagia mejores resultados.⁸¹ En pacientes con FEVI disminuida, su completa recuperación ocurre solo en el 50% de los casos.⁸² También existen anomalías de la función diastólica y de la movilidad parietal.⁸³ La reducción en el strain longitudinal global se ha asociado con la severidad de la miocarditis; cada porcentaje de reducción se asocia con aumento de 1.5 veces de desenlaces cardiovasculares fatales en pacientes con FEVI reducida (HR 1.5; IC95%: 1.2-1.8) y de 4.4 veces con una FEVI preservada.⁸⁴ Por tanto, un ecocardiograma transtorácico normal no descarta la miocarditis.⁸⁵

Resonancia magnética

La resonancia magnética cardiaca es un instrumento útil para el diagnóstico aplicando los criterios actualizados de Lake y Louise.⁸⁶ Sin embargo, en casos demostrados por biopsia endomiocárdica, la existencia de los dos principales criterios tiene una sensibilidad del 52% contra el 90% en caso de miocarditis no asociadas con inhibidores del punto de control inmunitario; además, se han identificado valores patológicos de T1 junto con valores normales o elevados de troponina.⁸⁷

En un registro internacional, el edema miocárdico se detectó en un 28% de los casos; el 61% tuvo una FEVI > 50%, lo que convierte a los ac-

tuales criterios diagnósticos en una herramienta menos sensible en este contexto.⁸⁸ En el mismo registro, solo el 48% de los pacientes tuvieron realce tardío con gadolinio en comparación con el 90% relacionado con otras causas de miocarditis, con una distribución principalmente en las regiones anteroseptal, inferoseptal, inferior e inferolateral del ventrículo izquierdo y con un patrón subendocárdico-transmural (6.1%), subepicárdico (26.5%), meso-miocárdico (49%) y difuso (18.4%) de los casos.⁸⁹

El realce tardío con gadolinio y la elevación de tiempos ponderados en T2 se encuentran a la admisión hospitalaria en solo el 48 y 28% de los casos, respecto de la miocarditis no vinculada con inhibidores del punto de control inmunitario.⁹⁰ Así, estos datos sugieren que debe tenerse precaución ante la ausencia de realce tardío con gadolinio y, en general, su existencia y patrón de distribución no se han vinculado con síntomas, cambios en el electrocardiograma o hallazgos en el ecocardiograma transtorácico;⁹¹ sin embargo, los valores nativos de T1 y realce tardío con gadolinio en el tabique se han identificado como predictivos.⁹²

Una característica importante es que el tiempo de evolución altera la sensibilidad de la resonancia magnética cardíaca. Si se practica después del día 4 a la admisión hospitalaria, se aprecia mayor cantidad de realce tardío con gadolinio que si se hace de forma más temprana (72 vs 21.6%, OR 9.35, $p \leq 0.001$).⁸⁸ Así, repetir una resonancia magnética cardíaca en 2 a 3 días podría considerarse si una biopsia endomiocárdica no es posible; un resultado normal no descarta miocarditis.⁹³

En general, la resonancia magnética cardíaca se hará en caso de síntomas cardíacos, anomalías en el electrocardiograma y elevación de troponina.⁴⁸ Otra indicación sugerida es en caso de troponina cardíaca mayor de 100 ng/L⁶ y su uso podría ser una estrategia para vigilar el tratamien-

to de la miocarditis y decidir la interrupción de la inmunosupresión terapéutica.⁹⁴

Angiografía coronaria

En el paciente apropiado deberá descartarse la isquemia coronaria, ya sea con angiografía invasiva, por tomografía o prueba de estrés.⁶¹ Los pacientes con elevación de biomarcadores cardíacos, elevación del segmento ST y síntomas isquémicos son aptos para una angiografía coronaria para descartar síndrome coronario agudo.⁹⁵ Sin embargo, la coexistencia de enfermedad arterial coronaria no deberá excluir la posibilidad de miocarditis.

Biopsia endomiocárdica

La biopsia endomiocárdica se recomienda en situaciones que amenazan la vida, diagnósticos inciertos que no responden al tratamiento inicial y en pacientes muy inestables como para practicar una resonancia magnética cardíaca.⁹⁶ A pesar de ser el patrón de referencia para el diagnóstico de miocarditis, tiene sensibilidad del 70% y, para que se considere apropiada, las muestras deberán tener un volumen de 1 a 2 mm³ obtenidas en más de una región del septo ventricular derecho, en cantidad de 5 a 10 especímenes.⁹⁷

El tejido miocárdico se evalúa usando los criterios de Dallas, que requieren dos componentes principales: un infiltrado inflamatorio y necrosis miocárdica, que se define como la existencia de 14 o más leucocitos incluidos hasta cuatro monocitos y siete o más linfocitos CD3+.⁹⁸

Los infiltrados implican al miocardio y al sistema de conducción, semejante a lo visto en el rechazo celular agudo ([ACR] *acute cellular rejection*) del trasplante cardíaco.⁹⁹ Los infiltrados leucocitarios están representados por linfocitos CD3, CD4+-CD8+, macrófagos CD68 y células gigantes multinucleares (CGM), en tanto que

podría haber neutrófilos, eosinófilos, linfocitos B y células plasmáticas (CP), pero no son el tipo predominante.¹⁰⁰ Es un procedimiento muy seguro en la actualidad con complicaciones mayores poco frecuentes, como la perforación cardiaca que solo ocurre en menos del 1% de los procedimientos y si la inflamación activa se ha descartado por biopsia endomiocárdica, el reinicio de los inhibidores del punto de control inmunitario podría considerarse una vez que la función del ventrículo izquierdo se ha estabilizado o recuperado.¹⁰¹

Con los estudios de gabinete será posible establecer el diagnóstico preciso de esta enfermedad y determinar su grado de severidad. **Cuadros 3 y 4**

Tratamiento

El tratamiento de la miocarditis por inhibidores del punto de control inmunitario incluye, en términos generales: suspender el tratamiento oncológico, el inicio de inmunosupresión y

terapia de soporte. Las guías de la *American Heart Association*, la *European Society for Medical Oncology* y la ASCO recomiendan iniciar con prednisona, en dosis de 1 a 2 mg/kg al día vía oral o metilprednisolona 1-2 mg/kg al día IV para pacientes con síntomas leves a moderados correspondientes a una toxicidad de grado 2. En caso de grados 3, 4 o con falla al tratamiento inicial durante los primeros 5 días deberá iniciarse con metilprednisolona en dosis de 1 g al día.^{102 103,104}

Otros recomiendan iniciar metilprednisolona 1000 mg al día en todos los pacientes independientemente del grado de miocarditis, para después ajustarlo a los 3 días en casos leves, seguida de esteroides a largo plazo a base de prednisona 1-2 mg/kg al día, con disminución de la dosis en un periodo de 4 a 6 semanas.¹⁰⁵

De acuerdo con la ESMO en cuanto al tratamiento de toxicidad asociada con inmunoterapia, se

Cuadro 3. Definición de miocarditis asociada con inhibidores del punto de control inmunitario⁶¹

Diagnóstico histopatológico	Diagnóstico clínico	Criterios mayores
Infiltrado celular inflamatorio multifocal con pérdida de cardiomiocitos por microscopia de luz	Elevación de troponinas (nueva o cambios significativos del valor basal) con un criterio mayor o dos criterios menores excluyendo síndrome coronario agudo o miocarditis infecciosa	<ul style="list-style-type: none"> Resonancia magnética cardiaca diagnóstica
		<p>Criterios menores</p> <ul style="list-style-type: none"> Síndrome clínico: incluyendo diplopia o ptosis Arritmias ventriculares o nuevo defecto del sistema de conducción Caída de la función sistólica con o sin anomalías de la movilidad parietal Eventos adversos relacionados con la inmunidad: miositis, miastenia gravis Resonancia magnética cardiaca sugerente
Severidad de la enfermedad		
Severa	No severa	Subclínica
Inestabilidad hemodinámica, insuficiencia cardiaca aguda que requiere ventilación no invasiva o invasiva, bloqueos AV de alto grado y completos, arritmias ventriculares	Sintomática pero circulatoriamente estable sin arritmias, puede tener fracción de expulsión del ventrículo izquierdo reducida	Incidentalmente encontrada sin signos o síntomas

Cuadro 4. Grados de severidad de miocarditis¹⁰²

Grado 1	Evaluaciones de escrutinio levemente anormales, sin síntomas
Grado 2	Evaluaciones de escrutinio alteradas con síntomas leves
Grado 3	Severo: evaluaciones de escrutinio moderadamente alteradas (arritmias, biomarcadores mayores del límite superior de referencia, hallazgos significativos en la ecocardiografía), síntomas con leve actividad
Grado 4	Amenaza la vida: descompensación moderada a severa, inestabilidad hemodinámica, biomarcadores tres veces más altos que el límite superior de referencia, necesidad de fármacos intravenosos o intervenciones

recomienda la suspensión permanente de los inhibidores del punto de control inmunitario una vez confirmada la miocarditis e iniciar con metilprednisolona en dosis de 500 a 1000 mg al día durante 3 días; si la troponina ha disminuido $\geq 50\%$ o alcanza concentraciones normales después de 3 días y existe estabilidad clínica se iniciará prednisona 1 mg/kg al día con reducción de 10 mg a la semana con vigilancia de las concentraciones de troponina.¹⁰⁶

Los esteroides deberán iniciarse sin esperar los resultados de los estudios de gabinete, además de que a dosis altas y con inicio temprano de la administración se asocian con mejores resultados.¹⁰⁷ Si las concentraciones de troponina comienzan a incrementarse de nuevo, la dosis de esteroides se aumentará o disminuirá en un periodo más prolongado, aunque no hay criterios estandarizados para tal incremento. Sería apropiado continuar el tratamiento alrededor de 6 a 12 semanas, que es el tiempo en que las anomalías observadas en estudios de gabinete o los eventos adversos relacionados con la inmunidad asociados desaparecen habitualmente.¹⁰⁸

Debe tenerse en cuenta que la persistencia de las concentraciones elevadas de troponina puede ser secundaria a la vida media prolongada de los fármacos oncológicos (pembrolizumab 25 días, ipilimumab 14.5 días, nivolumab 26.7 días y atezolizumab 27 días).¹⁰⁹ Es razonable un seguimiento clínico, bioquímico y de gabinete antes de cada reducción de dosis de esteroides. En caso de que el tratamiento con esteroides no tenga

éxito después de 48 horas, con incremento en las concentraciones de troponina, nuevos síntomas o cambios en el electrocardiograma, deben administrarse los medicamentos de segunda línea; incluso el 50% de los pacientes permanecen resistentes a los esteroides.¹¹⁰ Éstos incluyen micofenolato de mofetil, tacrolimus, globulina antitimocito, inmunoglobulina, plasmaféresis, infliximab, abatacept, ruxolitinib o alemtuzumab^{111,112} y las recomendaciones acerca de su administración están basadas en el tratamiento del rechazo agudo en trasplante cardiaco por compartir una histopatología similar.¹¹³

Con la administración de infliximab hay datos limitados que sugieren que dosis bajas de 5 g/kg podrían ser seguras en insuficiencia cardiaca aguda, pero, en general, está contraindicada a dosis mayores.¹¹⁴

Además de su capacidad inmunosupresora, alemtuzumab, un inhibidor de CD52, ha demostrado una respuesta sostenida contra el tumor a 4 meses de seguimiento, al disminuir la cantidad de linfocitos T.¹¹⁵ De forma similar, abatacept, una proteína de fusión con unión a los receptores CD80 y CD86 en las células presentadoras de antígenos, permite la rápida disminución de las concentraciones de troponina y alivio de los síntomas con persistente control tumoral después de un mes de su administración.¹¹⁶ Por tanto, el tratamiento con alemtuzumab y abatacept podría tener un efecto positivo con respecto al control tumoral comparado con otros agentes inmunosupresores.

Debido al riesgo de reiniciar los inhibidores del punto de control inmunitario, la suspensión permanente se recomienda en grados de severidad mayores al 1, por el alto riesgo de mortalidad que conlleva,¹¹⁷ aunque la ASCO recomienda la suspensión permanente independientemente de la severidad.¹⁰² Cuando no hay alternativas, un ensayo con otro inhibidor del punto de control inmunitario diferente y en monoterapia podría considerarse con vigilancia estricta.¹¹⁸ El soporte circulatorio a base de balón de contrapulsación intraaórtico y el dispositivo Impella u oxigenador de membrana extracorpórea podrían considerarse en casos de choque cardiogénico;¹¹⁹ incluso, se ha sugerido un vínculo entre la descompresión del ventrículo izquierdo y propiedades antiinflamatorias con su uso y permanencia durante un tiempo razonable.¹²⁰

En los pacientes con inestabilidad hemodinámica la decisión de escalar a un sistema de soporte circulatorio mecánico depende de muchos factores que incluyen el estadio y pronóstico de la malignidad, así como objetivos de cuidado. Por último, se complementará el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, arritmias ventriculares, supraventriculares y bradiarritmias de acuerdo con las guías vigentes.¹²¹⁻¹²⁵

CONCLUSIONES

La llegada de los inhibidores del punto de control inmunitario ha sido un hito para el tratamiento de diversas neoplasias en etapas avanzadas que ayudan a mejorar la supervivencia en este grupo de pacientes. Sin embargo, su administración trae consigo la aparición de múltiples efectos adversos, como la miocarditis, con repercusiones incluso fatales. La detección oportuna de esta complicación permitirá disminuir las devastadoras consecuencias de esta reacción inmunomediada al permitir la aplicación de un tratamiento apropiado para así solucionar este grave problema que aqueja a nuestra sociedad y estará presente en los años venideros.

REFERENCIAS

1. Haslam A, Prasad V. Estimation of the percentage of US patients with cancer who are eligible for and respond to checkpoint inhibitor immunotherapy drugs. *JAMA Netw Open* 2019; 2 (5): e192535. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.2535
2. Zaha VG, Meijers WC, Moslehi J. Cardio-immuno-oncology. *Circulation* 2020; 141 (2): 87-9. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042276
3. Bertrand A, Kostine M, Barnette T, Truchetet ME, Schaevebeke T. Immune related adverse events associated with anti-CTLA-4 antibodies: systematic review and meta-analysis. *BMC Med* 2015; 13: 211. doi: 10.1186/s12916-015-0455-8
4. Palmieri DJ, Carlino MS. Immune checkpoint inhibitor toxicity. *Curr Oncol Rep* 2018; 20 (9): 72. doi: 10.1007/s11912-018-0718-6
5. Dong M, Yu T, Zhang Z, Zhang J, et al. ICIs-related cardiotoxicity in different types of cancer. *J Cardiovasc Dev Dis* 2022; 9 (7): 203. doi: 10.3390/jcdd9070203
6. Ball S, Ghosh RK, Wongsangsak S, Bandyopadhyay D, et al. Cardiovascular toxicities of immune checkpoint inhibitors: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol* 2019; 74 (13): 1714-27. doi: 10.1016/j.jacc.2019.07.079
7. Balanescu DV, Donisan T, Palaskas NL, Iliescu C. Emerging concerns in cardio-oncology: immune checkpoint inhibitor cardiotoxicity. *Am Coll Cardiol* 2019.
8. Tawbi HA, Schadendorf D, Lipson EJ, Ascierto PA, et al. Relatlimab and nivolumab versus nivolumab in untreated advanced melanoma. *N Engl J Med* 2022; 386 (1): 24-34. doi: 10.1056/NEJMoa2109970
9. Ganatra S, Neilan TG. Immune checkpoint inhibitor associated myocarditis. *Oncologist* 2018; 23 (8): 879-86. doi: 10.1634/theoncologist.2018-0130
10. Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immunerelated adverse events associated with immune checkpoint blockade. *N Engl J Med* 2018; 378 (2): 158-68. doi: 10.1056/NEJMra1703481
11. Salem JE, Manouchehri A, Moey M, Lebrun-Vignes B, Bastarache L, et al. Cardiovascular toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: an observational, retrospective, pharmacovigilance study. *Lancet Oncol* 2018; 19 (12): 1579-89. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30608-9
12. Mahmood SS, Fradley MG, Cohen JV, Nohria A, et al. Myocarditis in patients treated with immune checkpoint inhibitors. *J Am Coll Cardiol* 2018; 71 (16): 1755-64. doi: 10.1016/S0735-1097 (18)31240-3
13. Oren O, Yang EH, Molina JR, Bailey KR, et al. Cardiovascular Health and Outcomes in Cancer Patients Receiving Immune Checkpoint Inhibitors. *Am J Cardiol* 2020; 125 (12): 1920-26. doi: 10.1016/j.amjcard.2020.02.016
14. Wang DY, Salem JE, Cohen JV, Chandra S, et al. Fatal toxic effects associated with immune checkpoint inhibitors: A

- systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol* 2018; 4 (12): 1721-28. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.3923
15. Conforti F, Pala L, Bagnardi V, De Pas T, et al. Cancer immunotherapy efficacy and patients' sex: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol* 2018; 19 (6): 737-46. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30261-4
 16. Toi Y, Sugawara S, Sugisaka J, Ono H, et al. Profiling preexisting antibodies in patients treated with anti-PD-1 therapy for advanced non-small cell lung cancer. *JAMA Oncol* 2019; 5 (3): 376-83. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.5860
 17. Menzies AM, Johnson DB, Ramanujam S, Atkinson VG, et al. Anti-PD-1 therapy in patients with advanced melanoma and preexisting autoimmune disorders or major toxicity with ipilimumab. *Ann Oncol* 2017; 28 (2): 368-76. doi: 10.1093/annonc/mdw443
 18. Guha A, Al-Kindi S, Jain P, Tashtish N, et al. Association between myocarditis and other immune-related adverse events secondary to immune checkpoint inhibitor use. *Int J Cancer* 2020; 147 (6): 1753-54. doi: 10.1002/ijc.32960
 19. Norwood TG, Westbrook BC, Johnson DB, Litovsky SH, et al. Smoldering myocarditis following immune checkpoint blockade. *J Immunother Cancer* 2017; 5 (1): 91. doi: 10.1186/s40425-017-0296-4
 20. Lichtman AH. The heart of the matter: protection of the myocardium from T cells. *J Autoimmun* 2013; 45: 90-6. doi: 10.1016/j.jaut.2013.05.004
 21. Bluestone JA, Anderson M. Tolerance in the age of immunotherapy. *N Engl J Med* 2020; 383 (12): 1156-66. doi: 10.1056/NEJMra1911109
 22. Mueller DL. Mechanisms maintaining peripheral tolerance. *Nat Immunol* 2010; 11 (1): 21-7. doi: 10.1038/ni.1817
 23. Macián F, García-Cózar F, Im SH, Horton HF, et al. Transcriptional mechanisms underlying lymphocyte tolerance. *Cell* 2002; 109 (6): 719-31. doi: 10.1016/s0092-8674(02)00767-5
 24. Riella LV, Paterson AM, Sharpe AH, Chandraker A. Role of the PD-1 pathway in the immune response. *Am J Transplant* 2012; 12 (10): 2575-87. doi: 10.1111/j.1600-6143.2012.04224.x
 25. Esensten JH, Helou YA, Chopra G, Weiss A, Bluestone JA. CD28 costimulation: From mechanism to therapy. *Immunity* 2016; 44 (5): 973-88. doi: 10.1016/j.immuni.2016.04.020
 26. Boussiotis VA. Molecular and biochemical aspects of the PD-1 checkpoint pathway. *N Engl J Med* 2016; 375 (18): 1767-78. doi: 10.1056/NEJMra1514296
 27. Zhou YW, Zhu YJ, Wang MN, Xie Y, et al. Immunecheckpoint inhibitor-associated cardiotoxicity: current understanding on its mechanism, diagnosis and management. *Front Pharmacol* 2019; 10: 1350. doi: 10.3389/fphar.2019.01350
 28. Wang Z, Wu X. Study and analysis of antitumor resistance mechanism of PD1/PD-L1 immune checkpoint blocker. *Cancer Med* 2020; 9 (21): 8086-121. doi: 10.1002/cam4.3410
 29. Giancchetti E, Delfino DV, Fierabracci A. Recent insights into the role of the PD-1/PD-L1 pathway in immunological tolerance and autoimmunity. *Autoimmun Rev* 2013; 12 (11): 1091-100. doi: 10.1016/j.autrev.2013.05.003
 30. Grabie N, Lichtman AH, Padera R. T cell checkpoint regulators in the heart. *Cardiovasc Res* 2019; 115 (5): 869-77. doi: 10.1093/cvr/cvz025
 31. Hanahan D. Hallmarks of cancer: New dimensions. *Cancer Discov* 2022; 12 (1): 31-46. doi: 10.1158/2159-8290.CD-21-1059
 32. Stein-Merlob AF, Rothberg MV, Ribas A, Yang EH. Cardiotoxicities of novel cancer immunotherapies. *Heart* 2021; 107 (21): 1694-1703. doi: 10.1136/heartjnl-2020-318083
 33. Wang D, Bauersachs J, Berliner D. Immune checkpoint inhibitor associated myocarditis and cardiomyopathy: A translational review. *Biology (Basel)* 2023; 12 (3): 472. doi: 10.3390/biology12030472
 34. Tajiri K, Aonuma K, Sekine I. Immune checkpoint inhibitor-related myocarditis. *Jpn J Clin Oncol* 2018; 48 (1): 7-12. doi: 10.1093/jjco/hyx154
 35. Grabie N, Gotsman I, DaCosta R, Pang H, et al. Endothelial programmed death-1 ligand 1 (PD-L1) regulates CD8+ T-cell mediated injury in the heart. *Circulation* 2007; 116 (18): 2062-71. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.709360
 36. Reuben A, Petaccia de Macedo M, McQuade J, Joon A, Ren Z, Calderone T, et al. Comparative immunologic characterization of autoimmune giant cell myocarditis with ipilimumab. *Oncoimmunology* 2017; 6 (12): e1361097. doi: 10.1080/2162402X.2017.1361097
 37. Johnson DB, Balko JM, Compton ML, Chalkias S, et al. Fulminant myocarditis with combination immune checkpoint blockade. *N Engl J Med* 2016; 375 (18): 1749-55. doi: 10.1056/NEJMoa1609214
 38. Franciszkievicz K, Boissonnas A, Boutet M, Combadière C, Mami-Chouaib F. Role of chemokines and chemokine receptors in shaping the effector phase of the antitumor immune response. *Cancer Res* 2012; 72 (24): 6325-32. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-12-2027
 39. Tocchetti CG, Galdiero MR, Varricchi G. Cardiac toxicity in patients treated with immune checkpoint inhibitors: It is now time for cardio-immuno-oncology. *J Am Coll Cardiol* 2018; 71 (16): 1765-67. doi: 10.1016/j.jacc.2018.02.038
 40. Zhang X, Gan Y, Zhu H, Liu Z, et al. Role of mitochondrial metabolism in immune checkpoint inhibitors-related myocarditis. *Front Cardiovasc Med* 2023; 10: 1112222. doi: 10.3389/fcvm.2023.1112222
 41. Wong CK, Lam TH, Liao SY, Lau YM, et al. Immunopathogenesis of immune checkpoint inhibitor induced myocarditis: Insights from experimental models and treatment implications. *Biomedicines* 2023; 11 (1): 107. doi: 10.3390/biomedicines11010107
 42. Brahmer JR, Lacchetti C, Thompson JA. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Summary. *J Oncol Pract* 2018; 14 (4): 247-49. doi: 10.1200/JOP.18.00005

43. Furukawa A, Tamura Y, Taniguchi H, Kawamura A, et al. Prospective screening for myocarditis in cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors. *J Cardiol* 2023; 81 (1): 63-7. doi: 10.1016/j.jjcc.2022.07.009
44. Waliyany S, Neal JW, Reddy S, Wakelee H, et al. Myocarditis surveillance with high-sensitivity troponin I during cancer treatment with immune checkpoint inhibitors. *JACC CardioOncol* 2021; 3: 137-9. doi: 10.1016/j.jacc.2021.01.004
45. Pudil R, Mueller C, Čelutkienė J, Henriksen PA, et al. Role of serum biomarkers in cancer patients receiving cardiotoxic cancer therapies: a position statement from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association and the Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2020; 22 (11): 1966-83. doi: 10.1002/ejhf.2017
46. Celutkienė J, Pudil R, López-Fernández T, Grapsa J, et al. Role of cardiovascular imaging in cancer patients receiving cardiotoxic therapies: A Position Statement on Behalf of the Heart Failure Association (HFA), the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail* 2020; 22 (9): 1504-24. doi: 10.1002/ejhf.1957
47. Osinga TE, Oosting SF, van der Meer P, de Boer RA, et al. Immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis : Case reports and a review of the literature. *Neth Heart J* 2022; 30 (6): 295-301. doi: 10.1007/s12471-021-01655-7
48. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, Asteggiano R, et al. ESC Scientific Document Group. 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; 43 (41): 4229-4361. doi: 10.1093/eurheartj/ehac244
49. Rini BI, Moslehi JJ, Bonaca M, Schmidinger M, 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): 1929-38. doi: 10.1200/JCO.21.01806
50. Thuny F, Alexandre J, Salem JE, Mirabel M, et al. Management of immune checkpoint inhibitor-induced myocarditis: the French Working Group's Plea for a pragmatic approach. *JACC CardioOncol* 2021; 3: 157-161. doi: 10.1016/j.jacc.2020.12.001
51. Zhang L, Reynolds KL, Lyon AR, Palaskas N, Neilan TG. The evolving immunotherapy landscape and the epidemiology, diagnosis, and management of cardiotoxicity: JACC: CardioOncology primer. *JACC CardioOncol* 2021; 3 (1): 35-47. doi: 10.1016/j.jacc.2020.11.012
52. Atallah-Yunes SA, Kadado AJ, Kaufman GP, Hernandez-Montfort J. Immune checkpoint inhibitor therapy and myocarditis: a systematic review of reported cases. *J Cancer Res Clin Oncol* 2019; 145 (6): 1527-57. doi: 10.1007/s00432-019-02927-x
53. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, et al. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med* 2015; 373 (1): 23-34. doi: 10.1056/NEJMoa1504030
54. Yamaguchi S, Morimoto R, Okumura T, Yamashita Y, et al. Late-onset fulminant myocarditis with immune checkpoint inhibitor nivolumab. *Can J Cardiol* 2018; 34 (6): 812.e1-e3. doi: 10.1016/j.cjca.2018.03.007
55. Caforio AL, Pankuweit S, Arbustini E, Basso C, 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, 2648a-2648d. doi: 10.1093/eurheartj/ehd210
56. Pradhan R, Nautiyal A, Singh S. Diagnosis of immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis: A systematic review. *Int J Cardiol* 2019; 296: 113-21. doi: 10.1016/j.ijcard.2019.07.025
57. Behling J, Kaes J, Munzel T, Grabbe S, Loquai C. New-onset third-degree atrioventricular block because of autoimmune-induced myositis under treatment with anti-programmed cell death-1 (nivolumab) for metastatic melanoma. *Melanoma Res* 2017; 27 (2): 155-8. doi: 10.1097/CMR.0000000000000314
58. Amiri-Kordestani L, Moslehi J, Cheng J, Tang S, et al. Cardiovascular adverse events in immune checkpoint inhibitor clinical trials: a U.S. Food and Drug Administration pooled analysis. *J Clin Oncol* 2018; 36.
59. Michot JM, Bigenwald C, Champiat S, Collins M, et al. Immune-related adverse events with immune checkpoint blockade: a comprehensive review. *Eur J Cancer* 2016; 54: 139-48. doi: 10.1016/j.ejca.2015.11.016
60. Ahmed T, Yadav RK, Abedin ZU, Cao X, et al. Immune checkpoint inhibitor-related acute myocarditis masquerading as acute coronary syndrome. *Curr Probl Cardiol* 2023; 48 (4): 101577. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2022.101577
61. Herrmann J, Lenihan D, Armenian S, Barac A, 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. doi: 10.1093/eurheartj/ehab674
62. Thuny F, Naidoo J, Neilan TG. Cardiovascular complications of immune checkpoint inhibitors for cancer. *Eur Heart J* 2022; 43 (42): 4458-68. doi: 10.1093/eurheartj/ehac456
63. Rossi S, Cani I, Raschi E, Comito F, et al. Neurological manifestations as a harbinger of myocarditis in patients treated with immune checkpoint inhibitors. *J Clin Oncol* 2023; 41 (5): 1151-53. doi: 10.1200/JCO.22.01602
64. Bowyer S, Prithviraj P, Lorigan P, Larkin J, et al. Efficacy and toxicity of treatment with the anti-CTLA-4 antibody ipilimumab in patients with metastatic melanoma after prior anti-PD-1 therapy. *Br J Cancer* 2016; 114 (10): 1084-9. doi: 10.1038/bjc.2016.107
65. Bonaca MP, Olenchock BA, Salem JE, Wiviott SD, et al. Myocarditis in the setting of cancer therapeutics: proposed

- case definitions for emerging clinical syndromes in cardio-oncology. *Circulation* 2019; 140 (2): 80-91. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034497
66. Tamura Y, Tamura Y, Taniguchi H, Imanaka-Yoshida K. Acute myocarditis after discontinuation of immune checkpoint inhibitor therapy. *Circ J* 2023; 87 (2): 376. doi: 10.1253/circj.CJ-22-0613
 67. Puzanov I, Subramanian P, Yatsynovich YV, Jacobs DM, et al. Clinical characteristics, time course, treatment and outcomes of patients with immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis. *J Immunother Cancer* 2021; 9 (6): e002553. doi: 10.1136/jitc-2021-002553
 68. Hughes M, Lilleker JB, Herrick AL, Chinoy H. Cardiac troponin testing in idiopathic inflammatory myopathies and systemic sclerosis-spectrum disorders: biomarkers to distinguish between primary cardiac involvement and low-grade skeletal muscle disease activity. *Ann Rheum Dis* 2015; 74 (5): 795-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206812
 69. Thibault C, Vano Y, Soulat G, Mirabel M. Immune checkpoint inhibitors myocarditis: not all cases are clinically patent. *Eur Heart J* 2018; 39 (38): 3553. doi: 10.1093/eurheartj/ehy485
 70. Anquetil C, Salem JE, Lebrun-Vignes B, Johnson DB, et al. Immune checkpoint inhibitor-associated myositis: expanding the spectrum of cardiac complications of the immunotherapy revolution. *Circulation*. 2018; 138 (7): 743-45. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035898
 71. Isa M, Hongo Y, Sakamoto N, Yamazaki K, et al. Immune checkpoint inhibitor-related myositis and myocarditis with multiple myositis-specific/-associated antibodies. *J Neurol Sci* 2023; 444: 120528. doi: 10.1016/j.jns.2022.120528
 72. Tang X, Li Y, Huang H, Shi R, et al. Early evaluation of severe immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis: a real-world clinical practice. *J Cancer Res Clin Oncol* 2023. doi: 10.1007/s00432-023-04782-3
 73. Longinow J, Zmaili M, Skoza W, Kondoleon N, et al. Immune checkpoint inhibitor induced myocarditis, myasthenia gravis, and myositis: A single-center case series. *Cancer Med* 2023; 12 (3): 2281-89. doi: 10.1002/cam4.5050
 74. Nierengarten MB. New biomarker-based strategy screens for myocarditis after immune checkpoint inhibitor treatment. *Cancer* 2023; 129 (9): 1304. doi: 10.1002/cncr.34777
 75. Song W, Zheng Y, Dong M, Zhong L, et al. Electrocardiographic features of immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis. *Curr Probl Cardiol* 2023; 48 (2): 101478. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2022.101478
 76. Lee Chuy K, Oikonomou EK, Postow MA, Callahan MK, et al. Myocarditis surveillance in patients with advanced melanoma on combination immune checkpoint inhibitor therapy: The Memorial Sloan Kettering Cancer Center Experience. *Oncologist* 2019; 25 (4): e196-7. doi: 10.1634/theoncologist.2019-0040
 77. Di Bella G, Florian A, Oreto L, Napolitano C, et al. Electrocardiographic findings and myocardial damage in acute myocarditis detected by cardiac magnetic resonance. *Clin Res Cardiol* 2012; 101 (8): 617-24. doi: 10.1007/s00392-012-0433-5
 78. Power JR, Alexandre J, Choudhary A, Ozbay B, et al. Electrocardiographic manifestations of immune checkpoint inhibitor myocarditis. *Circulation* 2021; 144 (23): 1521-23. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.055816
 79. Zlotoff DA, Hassan MZO, Zafar A, Alvi RM, et al. Electrocardiographic features of immune checkpoint inhibitor associated myocarditis. *J Immunother Cancer* 2021; 9 (3): e002007. doi: 10.1136/jitc-2020-002007
 80. Yang S, Asnani A. Cardiotoxicities associated with immune checkpoint inhibitors. *Curr Probl Cancer* 2018; 42 (4): 422-32. doi: 10.1016/j.currprobcancer.2018.07.002
 81. Moslehi JJ, Salem J-E, Sosman JA, Lebrun-Vignes B, Johnson DB. Increased reporting of fatal immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis. *Lancet* 2018; 391 (10124): 933. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30533-6
 82. Armenian SH, Lacchetti C, Barac A, Carver J, et al. Prevention and monitoring of cardiac dysfunction in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2017; 35 (8): 893-911. doi: 10.1200/JCO.2016.70.5400
 83. 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): e013757. doi: 10.1161/JAHA.119.013757
 84. Awadalla M, Mahmood SS, Groarke JD, Hassan MZO, 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. doi: 10.1016/j.jacc.2019.11.049
 85. Neilan TG, Rothenberg ML, Amiri-Kordestani L, Sullivan RJ, et al. Checkpoint Inhibitor Safety Working Group. Myocarditis associated with immune checkpoint inhibitors: An Expert Consensus on Data Gaps and a Call to Action. *Oncologist* 2018; 23 (8): 874-78. doi: 10.1634/theoncologist.2018-0157
 86. Ferreira VM, Schulz-Menger J, Holmvang G, Kramer CM, et al. Cardiovascular magnetic resonance in nonischemic myocardial inflammation: expert recommendations. *J Am Coll Cardiol* 2018; 72 (24): 3158-76. doi: 10.1016/j.jacc.2018.09.072
 87. Wintersperger BJ, Calvillo-Argüelles O, Lheureux S, Houbois CP, et al. Immune checkpoint inhibitor-related myocarditis: an illustrative case series of applying the updated Cardiovascular Magnetic Resonance Lake Louise Criteria. *Eur Heart J Case Rep* 2022; 6 (1): ytab478. doi: 10.1093/ehjcr/ytab478
 88. Zhang L, Awadalla M, Mahmood SS, Nohria A, et al. Cardiovascular magnetic resonance in immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis. *Eur Heart J* 2020; 41 (18): 1733-43. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa051
 89. Zhang L, Awadalla M, Mahmood SS, Groarke J, et al. Late gadolinium enhancement in patients with myocarditis from immune checkpoint inhibitors. *J Am Coll Cardiol* 2019; 73 (9 Supplement 1): 675. DOI:10.1016/S0735-1097(19)31283-5

90. Thavendiranathan P, Zhang L, Zafar A, Drobni ZD, 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): 1503-16. doi: 10.1016/j.jacc.2021.01.050
91. Aquaro GD, Perfetti M, Camastra G, Monti L, et al. Cardiac Magnetic Resonance Working Group of the Italian Society of Cardiology. Cardiac MR With late gadolinium enhancement in acute myocarditis with preserved systolic function: ITAMY Study. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70 (16): 1977-87. doi: 10.1016/j.jacc.2017.08.044
92. Cadour F, Cautela J, Rapacchi S, Varoquaux A, et al. Cardiac MRI features and prognostic value in immune checkpoint inhibitor-induced myocarditis. *Radiology* 2022; 303 (3): 512-21. doi: 10.1148/radiol.211765
93. Ederhy S, Fenioux C, Cholet C, Rouvier P, et al. Immune checkpoint inhibitor myocarditis with normal cardiac magnetic resonance imaging: Importance of cardiac biopsy and early diagnosis. *Can J Cardiol* 2021; 37 (10): 1654-56. doi: 10.1016/j.cjca.2020.12.022
94. Cau R, Solinas C, De Silva P, Lambertini M, et al. Role of cardiac MRI in the diagnosis of immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis. *Int J Cancer* 2022; 151 (11): 1860-73. doi: 10.1002/ijc.34169
95. Collet JP, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2021; 42 (14): 1289-1367. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa575
96. Bozkurt B, Colvin M, Cook J, Cooper LT, et al. Current diagnostic and treatment strategies for specific dilated cardiomyopathies: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2016; 134 (23): e579-e646. doi: 10.1161/CIR.0000000000000455
97. Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, Frustaci A, et al. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology Endorsed by the Heart Failure Society of America and the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007; 28 (24): 3076-93. doi: 10.1093/eurheartj/ehm456
98. Aretz HT. Myocarditis: the Dallas criteria. *Hum Pathol* 1987; 18 (6): 619-24. doi: 10.1016/s0046-8177(87)80363-5
99. Palaskas NL, Segura A, Lelenwa L, Siddiqui BA, et al. Immune checkpoint inhibitor myocarditis: elucidating the spectrum of disease through endomyocardial biopsy. *Eur J Heart Fail* 2021; 23 (10): 1725-35. doi: 10.1002/ejhf.2265
100. Matson DR, Accola MA, Rehrauer WM, Corliss RF. Fatal myocarditis following treatment with the PD-1 inhibitor nivolumab. *J Forensic Sci* 2018; 63 (3): 954-57. doi: 10.1111/1556-4029.13633
101. Seferović PM, Tsutsui H, McNamara DM, Ristić AD, et al. Heart Failure Association of the ESC, Heart Failure Society of America and Japanese Heart Failure Society Position statement on endomyocardial biopsy. *Eur J Heart Fail* 2021; 23 (6): 854-71. doi: 10.1002/ejhf.2190
102. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, Atkins MB, et al. Management of immunerelated adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2018; 36: 1714-68. doi: 10.1200/JCO.2017.77.6385
103. Kociol RD, Cooper LT, Fang JC, Moslehi JJ, et al. Recognition and initial management of fulminant myocarditis: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2020; 141 (6): e69-e92. doi: 10.1161/CIR.0000000000000745
104. Haanen JBAG, Carbonnel F, Robert C, Kerr KM, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017; 28 (suppl_4): iv119-iv142. doi: 10.1093/annonc/mdx225
105. Brahmer JR, Abu-Sbeih H, Ascierto PA, Brufsky J, et al. Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immune checkpoint inhibitor-related adverse events. *J Immunother Cancer* 2021; 9 (6): e002435. doi: 10.1136/jitc-2021-002435
106. Haanen J, Obeid M, Spain L, Carbonnel F, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2022; 33 (12): 1217-38. doi: 10.1016/j.annonc.2022.10.001
107. Zhang L, Zlotoff DA, Awadalla M, Mahmood SS, et al. Major adverse cardiovascular events and the timing and dose of corticosteroids in immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis. *Circulation* 2020; 141 (24): 2031-34. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044703
108. Waliany S, Lee D, Witteles RM, Neal JW, et al. Immune checkpoint inhibitor cardiotoxicity: Understanding basic mechanisms and clinical characteristics and finding a cure. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2021; 61: 113-34. doi: 10.1146/annurev-pharmtox-010919-023451
109. Herrmann J. Adverse cardiac effects of cancer therapies: cardiotoxicity and arrhythmia. *Nat Rev Cardiol* 2020; 17 (8): 474-502. doi: 10.1038/s41569-020-0348-1
110. Wang C, Lin J, Wang Y, Hsi DH, et al. Case series of steroid-resistant immune checkpoint inhibitor associated myocarditis: as comparative analysis of corticosteroid and tofacitinib treatment. *Front Pharmacol* 2021; 12: 770631. doi: 10.3389/fphar.2021.770631
111. Cautela J, Zeriuoh S, Gaubert M, Bonello L, et al. Intensified immunosuppressive therapy in patients with immune checkpoint inhibitor-induced myocarditis. *J Immunother Cancer* 2020; 8 (2): e001887. doi: 10.1136/jitc-2020-001887
112. Dougan M. Weighing antitumor immunity against life-threatening myocarditis from immune-checkpoint inhibitors. *Cancer Discov* 2023; 13 (5): 1040-42. doi: 10.1158/2159-8290.CD-23-0199

113. Champion SN, Stone JR. Immune checkpoint inhibitor associated myocarditis occurs in both high-grade and low-grade forms. *Mod Pathol* 2020; 33 (1): 99-108.
114. Schneider BJ, Naidoo J, Santomaso BD, Lacchetti C, 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): 4073-126. doi: 10.1200/JCO.21.01440
115. Esfahani K, Buhlaiga N, Thébault P, Lapointe R, et al. Alectuzumab for immune-related myocarditis due to PD-1 therapy. *N Engl J Med* 2019; 380 (24): 2375-6. doi: 10.1056/NEJMc1903064
116. Salem J-E, Allenbach Y, Vozy A, Brechot N, et al. Abatacept for severe immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis. *N Engl J Med* 2019; 380 (24): 2377-9. doi: 10.1056/NEJMc1901677
117. Dolladille C, Ederhy S, Sassier M, Cautela J, et al. Immune checkpoint inhibitor rechallenge after immune-related adverse events in patients with cancer. *JAMA Oncol* 2020; 6 (6): 865-71. doi: 10.1001/jamaoncol.2020.0726
118. Zhang L, Jones-O'Connor M, Awadalla M, Zlotoff DA, et al. Cardiotoxicity of immune checkpoint inhibitors. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2019; 21 (7): 32. doi: 10.1007/s11936-019-0731-6
119. Bernhardt AM, Copeland H, Deswal A, Gluck J, Givertz MM; Task Force 1; Task Force 2; Task Force 3; Task Force 4. The International Society for Heart and Lung Transplantation/Heart Failure Society of America Guideline on Acute Mechanical Circulatory Support. *J Card Fail* 2023; 29 (3): 304-74. doi: 10.1016/j.cardfail.2022.11.003
120. Spillmann F, Van Linthout S, Schmidt G, Klein O, et al. Mode-of-action of the PROPELLA concept in fulminant myocarditis. *Eur Heart J* 2019; 40 (26): 2164-69. doi: 10.1093/eurheartj/ehz124
121. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2022; 145 (18): e895-e1032. doi: 10.1161/CIR.0000000000001063
122. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, Winkel BG, 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. doi: 10.1093/eurheartj/ehac262
123. Brugada J, Katritsis DG, Arbelo E, Arribas F, et al. 2019 ESC Guidelines for the management of patients with supraventricular tachycardia The Task Force for the management of patients with supraventricular tachycardia of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2020; 41 (5): 655-720. doi: 10.1093/eurheartj/ehz467
124. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, 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): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J* 2021; 42 (5): 373-498. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612
125. Glikson M, Nielsen JC, Kronborg MB, Michowitz Y, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J* 2021; 42 (35): 3427-3520. doi: 10.1093/eurheartj/ehab364
126. Stein-Merlob AF, Rothberg MV, Holman P, Yang EH. Immunotherapy-associated cardiotoxicity of immune checkpoint inhibitors and chimeric antigen receptor T cell therapy: Diagnostic and management challenges and strategies. *Curr Cardiol Rep* 2021; 23 (3): 11. doi: 10.1007/s11886-021-01440-3

AVISO PARA LOS AUTORES

Medicina Interna de México tiene una nueva plataforma de gestión para envío de artículos. En: www.revisionporpares.com/index.php/MIM/login podrá inscribirse en nuestra base de datos administrada por el sistema *Open Journal Systems* (OJS) que ofrece las siguientes ventajas para los autores:

- Subir sus artículos directamente al sistema.
- Conocer, en cualquier momento, el estado de los artículos enviados, es decir, si ya fueron asignados a un revisor, aceptados con o sin cambios, o rechazados.
- Participar en el proceso editorial corrigiendo y modificando sus artículos hasta su aceptación final.