

Cardiotoxicidad inducida por la inmunoterapia

Immunotherapy-induced cardiotoxicity

Eduardo Adiel Landrove-Escalona* <https://orcid.org/0000-0003-4261-5719>

Ismael Camilo Rodríguez-Núñez* <https://orcid.org/0000-0001-5063-1511>

Elianis De la Caridad Figueredo-Guerra* <https://orcid.org/0000-0002-6814-3361>

*** Universidad de Ciencias Médicas de Las Tunas. Facultad de Ciencias Médicas “Dr. Zoilo Enrique Marinello Vidaurreta”.**

Revisión Bibliográfica

Conflicto de intereses: Los autores declaramos no tener conflictos de intereses.

Contribución y autoría

AJPR: búsqueda bibliográfica y redacción del informe final.

SOEG: selección de artículos de referencia y redacción de la versión final del informe.

LCR: búsqueda bibliográfica y revisión del informe final.

Financiación

Los autores declaramos no haber recibido financiación para el desarrollo del artículo.

Este manuscrito no ha sido publicado total o parcialmente, ni está siendo evaluado por otra revista.

**Eduardo Adiel Landrove-Escalona
Correo: eduarditolandrove2001@gmail.com**

Móvil: +53 58707711

RESUMEN

La inmunoterapia usa inhibidores de puntos de control en los que se ha documentado un amplio espectro de eventos adversos relacionados con el sistema inmunitario que afectan al corazón. La toxicidad cardiovascular, aunque rara pero potencialmente mortal, no ha sido bien reconocida o reportada principal motivo para describir los efectos tóxicos cardiovasculares de la inmunoterapia en el cáncer. Se realizó una revisión bibliográfica actualizada empleando los recursos disponibles en Infomed, específicamente Scielo y EpubMed. Del total de la bibliografía consultada se tomaron para citar en el trabajo 40 bibliografías, el 33% de los últimos 3 años. Se utilizaron los métodos de análisis y síntesis e inducción-deducción. Desarrollaremos los mecanismos y aplicaciones clínicas de los inhibidores de puntos de control inmunitarios y su cardiotoxicidad autoinmune asociada a efectos secundarios cardiovasculares adicionales por lo que se precisa continuar evaluando los pacientes que son tratados con esta terapia.

Palabras claves: Efectos Tóxicos; Inmunoterapia; Cáncer; Eventos Adversos; Sistema Inmunitario; Toxicidad Cardiovascular; Cardiotoxicidad.

ABSTRAC

Cardiovascular toxicity, although rare but life-threatening, has not been well recognized or reported. With the rapid emergence and use of checkpoint inhibitors, a wide spectrum of adverse events related to the immune system has been documented. An updated literature review was carried out using the resources available in Infomed, specifically Scielo and EpubMed in order to describe the cardiovascular toxic effects of immunotherapy in cancer. Of the total bibliography consulted, 40 bibliographies were taken to cite in the work, 33% of the last 3 years. Methods of analysis and synthesis, induction-deduction were used. We will develop the mechanisms and clinical applications of inhibitors of immune control points and their autoimmune cardiotoxicity associated with additional cardiovascular side effects so it is necessary to continue evaluating patients who are treated with this therapy.

Keywords: Toxic Effects; Immunotherapy; Cancer; Adverse Events; Immune System; Cardiovascular Toxicity; Cardiotoxicity.

INTRODUCCIÓN

Los progresos en los tratamientos oncológicos han alcanzado a formar una opinión optimista sobre su uso; ya que se considera que han perfeccionado la calidad de vida de los pacientes con cáncer, desde la quimioterapia, la cirugía, los medicamentos dirigidos, la radiación, y recientemente usada la inmunoterapia, sin embargo, estos procedimientos han aumentado la morbilidad y la mortalidad debido a los efectos secundarios que han reportado ⁽¹⁾.

El resultado más frecuente de estos efectos secundarios son las complicaciones cardiovasculares, su toxicidad cardiovascular involucra efectos directos sobre la función y estructura del corazón, o puede ser debido al avance precipitado de la enfermedad cardiovascular en presencia de factores de riesgo cardiovasculares especialmente; lo que conlleva a una restricción importante de su efecto benefactor, debido a que pueden afectar la duración y la calidad de vida de los pacientes ⁽¹⁾.

Se define a la cardiotoxicidad como "La toxicidad que afecta el corazón"; esta puede ser aguda, que ocurre momentáneamente o poco después del tratamiento, o ser crónica, se clasifican en tipo I (de inicio temprano) y tipo II (de inicio atrasado). La tipo I es la lesión irreversible de las células cardíacas y generalmente causada por las antraciclinas y las quimioterapias; la tipo II es la típicamente causada por los anticuerpos biológicamente dirigidos ^(2,3).

La cardioncología, disciplina que proyecta el descubrimiento en los pacientes con elevado riesgo para el desarrollo de la cardiotoxicidad; reconoce las complicaciones cardíacas del cáncer o de su tratamiento para la valoración de la enfermedad en coexistencia con el cáncer y la estrategia que se debe tomar con los pacientes que son expuestos al riesgo cardiovascular previo al tratamiento oncológico; persigue la instauración de una vigilancia anticipada, en el tratamiento y los métodos de seguimiento apropiados a los pacientes de tal enfermedad ⁽⁴⁾.

El reconocimiento preliminar de la disfunción cardíaca ocasionada por estrategias terapéuticas aplicadas contra el cáncer fue ejecutado en la sexta década del siglo XX después de la incorporación de las antraciclinas a los productos farmacológicos disponibles. Las manifestaciones cardiovasculares descubiertas en los pacientes tratados concibieron el impacto necesario para el establecimiento de estrictas políticas regulatorias afines con las dosificaciones a administrar y el desarrollo de los medios diagnósticos ventajosos para afrontar el problema con conjetura ⁽⁴⁾.

La biopsia endomiocárdica definió la gran especificidad y sensibilidad en la detección del daño ventricular izquierdo causado por las antraciclinas y se convirtió, en el procedimiento de elección anhelado. A pesar de, la utilidad existente para su ejecución es escasa debido a la singular naturaleza invasiva del

procedimiento y al adelanto tecnológico en ascenso experimentado por los medios desarrollados para el tratamiento de imágenes ⁽⁵⁾.

La evaluación de la fracción benigna de eyección correspondiente al ventrículo izquierdo (FEVI) es la más utilizada hoy como el examen médico para monitorear cambios en la funcionalidad sistólica local durante y en etapas posteriores a la administración de sustancias potencialmente cardiotoxicas ^(4,5).

Los avances importantes en cuanto a la inmunización en la biología del cáncer es tema de estudio para los científicos. A finales del siglo XIX, en 1890, científicos hipotetizaron que el estímulo del sistema inmune podía ser usado como la terapia anticancerígena ⁽⁶⁾.

La inmunoterapia o también conocida como terapia biológica es un método de tratamiento recién surgido que se basa en el conocimiento más profundo del mecanismo de las respuestas inmunitarias antitumorales, los descubrimientos de nuevas moléculas anticancerígenas (péptidos y vacunas), y el desarrollo de tecnologías innovativas de la transferencia de genes sentaron sus bases ⁽⁷⁾.

Fue descubierta por los científicos James P. Allison y Tasuku Honjo, ganadores del Premio Nobel en Medicina en el 2018, de los puntos de control de la respuesta inmune actualmente blancos clave de la inmunoterapia en cáncer CTLA4 (del inglés, cytotoxic T-lymphocyte antigen 4) y el eje PD-1/PDL-1 (del inglés, programmed death-1 y programmed death-1 ligand) ⁽⁸⁾.

William Coley usó una toxina bacteriana para inyectar a un paciente de cáncer. Tal inyección estimuló el sistema inmunológico del paciente para inducir la reacción anticancerígena. Coley es llamado "Un padre de la inmunoterapia. Unos 100 años después, la interleukin 2 (por sus siglas en inglés IL2) era la terapia aprobada como una de las primeras inmunoterapias. Estaba basada en la activación de células T por IL -, importante destacar que esta terapia tenía altos niveles de toxicidad para los pacientes ⁽⁸⁾.

Los tumores en crecimiento pueden evitar un ataque inmunológico por la activación de los mecanismos represivos inmunizados naturalmente, que en un organismo normal y sano protegen contra la acción autoinmune y su propia destrucción de tejidos. Esta evasión inmunológica admite la proliferación incontrolada de células tumorales. El descubrimiento de moléculas que modula la respuesta inmunitaria, llamada antígeno citotóxico T de la célula 4 (por sus siglas en inglés CTLA4) y la proteína programada de muerte de celular 1 (PD-1) / muerte ligando 1 programada (PD-L1) ^(6,8).

Resultó en el desarrollo de inhibidores de punto de control inmunizados (ICIs), hasta la fecha, algunos agentes de la inmunoterapia como Nivolumab y Pembrolizumab (inhibidores de punto de control anti- PD-1) e Ipilimumab (inhibidor de punto de control anti- CTLA - 4) han sido aprobados por Dirección de Alimentación y Fármacos ^(6,8).

La inmunoterapia en los últimos años se ha considerado un gran avance científico en el tratamiento del cáncer, es calificada como el método terapéutico más efectivo de algunas neoplasias. Ciertamente los resultados hoy día demuestran que la inmunoterapia es el método más efectivo en cuanto a secundarios de lo que ha alcanzado la quimioterapia convencional, aún así no se puede precisar si estas respuestas son duraderas o representan curación ⁽⁸⁾.

No obstante, se calcula estadísticamente que el 75% de las personas que han sobrevivido al cáncer tienen alguna complicación de salud crónica. Sólo una pequeña parte de los pacientes alcanza beneficio en el tratamiento de algunos tipos de cáncer, esbozando de esta manera los desafíos y limitantes que llevan a la necesidad de entender la complejidad de la biología tumoral, el microambiente tumoral y de cada agente su capacidad de respuesta ⁽⁸⁾.

El hecho de que los inhibidores del punto de control empezaron a ser usados comúnmente en varias clases de cáncer, el riesgo de los efectos secundarios de que la ocurrencia se hizo un inconveniente clínico de gran escala. Uno de los efectos secundarios más graves es la cardiotoxicidad, que resulta la muerte de los pacientes frecuentemente; principal motivo para describir los efectos tóxicos cardiovasculares de la inmunoterapia en el cáncer ⁽⁹⁾.

DESARROLLO

La inhibición de los puntos de control inmunitarios es actualmente uno de los tipos más prometedores de inmunoterapia empleados en el manejo del cáncer. Ha revolucionado el tratamiento de diversas neoplasias malignas, incluyendo melanoma, cáncer de pulmón no microcítico, carcinoma de células renales, linfoma de Hodgkin, cáncer de vejiga, cáncer de cabeza y cuello, cáncer gástrico, cáncer de hígado e inestabilidad de microsatélites alta o reparación deficiente de desajuste de ADN cáncer colorrectal y tumores sólidos al mejorar las tasas de respuesta y el pronóstico general de los pacientes con cáncer ⁽¹⁰⁾.

Las vías inhibitorias, como CTLA-4, PD-1 y PD-L1, amortiguan profundamente las funciones antitumorales de los linfocitos T. Estas desempeñan un papel fundamental en el mantenimiento de la tolerancia periférica y la prevención de enfermedades autoinmunes. Los tumores rechazan estas y muchas otras vías inhibitorias para evadir de la inmunidad específica del tumor mediada por células T ⁽¹¹⁾.

CTLA-4 es una molécula co-inhibitoria que puede suprimir la actividad de las células T al unirse a CTLA-4 a B7 expresado en la superficie de las células presentadoras de antígeno. La regulación de la inhibición de las células T es crítica ya que equilibra la activación de las células T para prevenir la autoinmunidad. Por lo tanto, CTLA-4 (también conocido como CD152) representa un punto de control relevante para apuntar en la práctica clínica dado su papel en la superación de la inmunosupresión inducida por tumores ⁽¹²⁾.

La molécula CTLA-4 está estructuralmente relacionada con CD28 con aproximadamente un 30% de homología de secuencia, pero tiene una mayor afinidad para unirse a los ligandos B7-1 y B7-2. Se encuentra originalmente en el compartimento intracelular, pero después de unirse con CD28 y B7, se regula al alza y se trasloca a la superficie de los linfocitos T y posteriormente compete con CD28 para unirse a B7-1 y B7-2, amortiguando así el efecto coestimulador sinérgico CD28 sobre la activación del TCR ⁽¹²⁾.

Además de la competencia física, el compromiso de CTLA-4 con los ligandos conduce a la activación de fosfatasa bajo SHP-2 y PP2A, que desfosforilan quinasas; por lo tanto, la reducción de la producción de IL-2 y la prevención de la progresión del ciclo celular en células T activadas ⁽¹²⁾.

CTLA-4 se expresa consistentemente en células Treg, tanto en la superficie celular como intracelularmente. La depleción específica de CTLA-4 en células

Treg resulta una linfoproliferación espontánea y enfermedades autoinmunes. Estos hallazgos indican que la molécula también puede regular negativamente una respuesta inmune a través de la regulación ascendente de las actividades de las células Treg. En general, CTLA-4 juega un papel clave en la supresión inmune a través de la inhibición de las células T efectoras convencionales y la promoción de las células T reguladoras ⁽¹²⁾.

La vía que consiste en PD-1 (también llamada CD279) y sus ligandos, PD-L1 (B7-H1 o CD274) y PD-L2 (B7-DC o CD276), es otro objetivo importante para estimular las respuestas inmunitarias antitumorales. Se han desarrollado varios anticuerpos monoclonales (mAbs) dirigidos a PD-1 y PD-L1 basados en el papel de estas moléculas de punto de control como receptores coinhibitorios de activación de células T ⁽¹³⁾.

Los anticuerpos monoclonales frente a PD-1 y/o PD-L1 restauran las respuestas inmunitarias antitumorales y han mostrado respuestas clínicas favorables en varios tipos de cáncer: BTLA, atenuador de linfocitos B y T; CTLA-4, antígeno 4 asociado a linfocitos T citotóxicos; LAG-3, gen-3 activado por linfocitos; PD-1, muerte celular programada 1; PD-L1, ligando de muerte celular programada 1; TIGIT, inmunorreceptor de células T. La inmunoglobulina de células T tienen proteínas que contienen mucina 3; VISTA, V-dominio supresor de activación de células T. PD-1 se induce en las células T en la activación a través de la TCR y citoquinas ⁽¹³⁾.

PD-1 se expresa a niveles bajos en células T en el timo, células asesinas naturales activadas (NK), células B, monocitos, macrófagos asociados a tumores (TAM), células de Langerhans inmaduras y cardiomiocitos. La unión de PD-1 por PD-L1 inhibe la activación de las quinasas proximales del TCR. 73 La ligadura PD-1 inhibe los contactos de células T-APC y, por lo tanto, contribuye al cese de las funciones efectoras de células T ⁽¹³⁾.

El papel de la PD-1 en la tolerancia periférica fue demostrado por el desarrollo de glomerulonefritis lúpica y artritis, así como en la miocardiopatía dilatada en ratones deficientes en PD-1. PD-L1 y PD-L2, los ligandos de PD-1, muestran una expresión diferente. PD-L1 se expresa constitutivamente en niveles bajos tanto en células presentadoras de antígeno profesionales como no profesionales, así como en células no hematopoyéticas (es decir, células endoteliales, células de los islotes pancreáticos, testículos y ojos). PD-L1 también se expresa por los cardiomiocitos. 70 La vía PD-L1 suprime las células T efectoras, mantiene la auto tolerancia y promueve la resolución de la inflamación ⁽¹³⁾.

La expresión de PD-L1 y, en menor medida, de PD-L2 en varios tumores estimuló la explotación de la vía PD-1-PD-L1 en inmunoterapia oncológica. De hecho, PD-L1 envía señales antiapoptóticas a las células cancerosas y previene la destrucción de células cancerosas mediada por el sistema inmunitario ⁽¹³⁾.

Las células cancerosas amortiguan la respuesta inmune del huésped a través de la regulación ascendente de PD-L1 y PD-L2 en el microambiente tumoral y su ligadura a PD-1 expresada por células T CD8 + específicas del tumor. Las células cancerosas pueden regular al alza PD-L1 y PD-L2 a través de varias citoquinas (interferón (IFN), factor de necrosis tumoral- α (TNF- α) y factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)). La expresión de PD-L1 también es modulada por mecanismos epigenéticos a través de microARN ⁽¹³⁾.

Los anticuerpos monoclonales (mAb) tienen como objetivo deteriorar las funciones esenciales de las células tumorales y la evasión del sistema inmunitario del cáncer con el fin de aumentar la apoptosis de las células cancerosas y el reconocimiento del sistema inmunitario de las células cancerosas. Inhiben el crecimiento tumoral y la metástasis al dirigirse a receptores específicos que son cruciales para una mayor señal de la ruta de la vía de señalización que regula las células cancerosas y las células inmunitarias ⁽¹⁴⁾.

Debido a su mecanismo de acción, los anticuerpos monoclonales ejercen un perfil más específico de efectos secundarios que otros agentes quimioterapéuticos. Los efectos secundarios generales son menos frecuentes en comparación con los quimioterapéuticos tradicionales. Sin embargo, como algunas de sus moléculas también desempeñan funciones fisiológicas en el sistema cardiovascular, se han hecho evidentes efectos secundarios cardiovasculares distintos pocos años después de que estos agentes hayan entrado en una aplicación clínica más amplia ⁽¹⁵⁾.

La familia de proteínas ErbB contiene cuatro receptores tirosina quinasas, estructuralmente relacionados con el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR). Los EGFR están involucrados en las vías de señalización desreguladas del cáncer, lo que lleva a una proliferación y crecimiento anormales de las células cancerosas. Se han desarrollado una serie de anticuerpos monoclonales dirigidos a la señalización del EGFR, que se encuentran actualmente en uso clínico ⁽¹⁶⁾.

Trastuzumab representa el ejemplo más destacado de un anticuerpo Anti-EGFR, dirigido a Her2 / neu. Este agente es ampliamente utilizado para tratar pacientes con cáncer de mama Her2 positivo, pero también para otros tumores sólidos que albergan alteraciones Her2, como el cáncer gástrico o de colon. A medida que se han ido evidenciando cada vez más cardiotoxicidades, este aspecto se ha estudiado intensamente en los últimos años ⁽¹⁷⁾.

Her2 / neu no solo participa en la señalización de las células cancerosas, sino también en muchas vías fisiológicas de crecimiento y supervivencia, incluidas las de los cardiomiocitos. Evidencia reciente sugiere que el tratamiento con Trastuzumab tiene un impacto importante en la función miocárdica al deteriorar la producción de energía celular y los mecanismos de reparación y por el inicio de vías apoptóticas en los cardiomiocitos ⁽¹⁸⁾.

La insuficiencia cardíaca representa el evento adverso cardíaco mayor asociado con el tratamiento con Trastuzumab y ocurre con una tasa de incidencia 1,7-20,1%. La presentación clínica de la insuficiencia cardíaca inducida por trastuzumab varía desde una disminución asintomática de la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI), la forma más común, hasta el desarrollo de una falla crónica y cardiomiopatía irreversible. En la mayoría de los pacientes, la insuficiencia cardíaca puede ser reversible tras la interrupción del tratamiento con Trastuzumab ⁽¹⁸⁾.

No obstante, no es posible predecir si un paciente con FEVI reducida recuperará la función cardíaca normal o permanecerá en niveles de FEVI disminuidos después del tratamiento con Trastuzumab. Además, las pacientes con cáncer de mama tienen un mayor riesgo de desarrollar efectos secundarios cardíacos con Trastuzumab si reciben tratamiento aún con otros agentes cardiotóxicos. Por lo tanto, es innegable que la acumulación de efectos secundarios tóxicos de ambos agentes conduce a un mayor riesgo de daño miocárdico ⁽¹⁹⁾.

Los inhibidores de puntos de control inmunitario (ICIs) como agentes inmunoterapéuticos se han introducido recientemente en el tratamiento del cáncer. Las células tumorales tienen la capacidad de evadir o dejar en reposo el sistema inmunitario del huésped haciendo un mal uso de los mecanismos inmunorreguladores ⁽²⁰⁾.

Los ICIs se dirigen a estas vías evadidoras para permitir el reconocimiento del sistema inmunitario y la focalización de las células cancerosas. En primer lugar, las células presentadoras de antígenos (APCs) y las células dendríticas (DCs) presentan antígenos asociados al tumor (TAAs) en un correcto complejo de histocompatibilidad mayor II (MHCII) para la activación de células T ⁽²⁰⁾.

Sin embargo, dependiendo de si hay otro co-estímulo presente en la superficie de la APC o no, esta puede ser la activación orquiescencia de la célula-tot. Si CD80 se une a CD28 en la superficie de las células T, la estimulación de los linfocitos T citotóxicos CD8 + conduce a la focalización de las células tumorales que presentan tumores asociados al antígeno (TAAs) ⁽²⁰⁾.

Si la co-estimulación no está presente o bloqueada, esto induce una señal inmune tolerogénica, y ni las células presentadoras de antígeno, ni las células T se activarán. Fisiológicamente este mecanismo previene las reacciones autoinmunes, ya que bloquea la sobre activación del sistema inmune. No obstante, se ha demostrado que las células tumorales inmunomoduladoras inhiben o modifican las señales co-estimuladoras al unirse a receptores presentadores de células presentadoras de antígeno como el antígeno citotóxico del linfocito T (CTLA-4) o la muerte programada 1 (PD-1) ^(20 21).

La activación de CTLA-4 y PD-1 conduce al silenciamiento de las y células T y, por lo tanto, estas señales terminan la activación del sistema inmune contra las células

cancerosas. Los ICIs son anticuerpos monoclonales, dirigidos contra estos receptores inhibitorios CLTA-4, PD-1 y PDL-1⁽²¹⁾.

Estos fármacos están "liberando los frenos" para permitir que el sistema inmunitario ataque las células tumorales. Como resultado, se suprimen los mecanismos para la prevención de reacciones autoinmunes, lo que explica la mayoría de los posibles efectos secundarios autoinmunes observados en esta clase de fármacos, como erupciones cutáneas, hipotiroidismo, neumonitis, hepatitis autoinmune e hipofisitis⁽²¹⁾.

La vía PD-1/PD-L1 parece ser esencial para la homeostasis inmune dentro del miocardio y para la protección cardíaca de las células T. Se supone que las células inmunitarias desreguladas etiquetan erróneamente las estructuras superficiales como la cardiolipina como antígenos, lo que lleva a una posterior focalización de los cardiomiocitos normales u otras células que expresan estos antígenos. Esto proporciona un mecanismo de acción para las diversas cardiotoxicidades reportadas bajo los ICIs que se asemejan a complicaciones cardiovasculares de pacientes con enfermedades autoinmunes, como el Lupus Eritematoso Sistémico⁽²²⁾.

El número de casos notificados de miocarditis en pacientes sometidos a terapia de ICIs ha aumentado significativamente en los últimos años, muy probablemente debido al uso clínico más amplio. Los datos más recientes muestran una tasa de incidencia de 1% de miocarditis durante el tratamiento con ICIs. Debido a una tasa de caso fatalidad reportada de hasta el 50%, la miocarditis inducida por ICIs se encuentra entre los eventos adversos más graves⁽²²⁾.

Los pacientes diagnosticados con miocarditis autoinmune presentan signos clínicos de insuficiencia cardíaca como disnea, edema y fatiga. También se han descrito angina de pecho, infarto de miocardio, paro cardíaco y shock cardíaco por arritmias. La evaluación ecocardiográfica o IRM de estos pacientes típicamente muestra una FEVI significativamente reducida, anomalías de la pared regional que van desde la hipo a la acinesia, más comúnmente en el ápice, y ventrículos ligeramente dilatados⁽²³⁾.

Las biopsias miocárdicas revelaron una amplia gama de anomalías, que van desde la inflamación intersticial hasta la fibrosis cardíaca, un signo histológico de daño miocárdico previo. Los datos más recientes sugieren que las complicaciones debidas a la fibrosis cardíaca, como las anomalías de la conducción o las arritmias, son un importante contribuyente a la alta tasa de letalidad⁽²⁴⁾.

El resultado de los pacientes que desarrollan miocarditis autoinmune mediada por ICIs varía desde la recuperación completa hasta la insuficiencia cardíaca terminal, el shock cardíaco y la muerte. Además de los informes de miocarditis autoinmune, se ha descrito un caso de miocardiopatía similar a Takotsubo después del tratamiento con Ipilimumab para el melanoma⁽²⁵⁾.

Cabe destacar que no solo los antígenos miocárdicos, sino también los pericárdicos pueden ser dirigidos por células inmunitarias activadas, lo que potencialmente conduce a pericarditis con derrame pericárdico o incluso taponamiento cardíaco después del tratamiento con ICIs ⁽²⁶⁾.

Hasta ahora, parece que la pericarditis es un evento adverso menos frecuente en comparación con la miocarditis, con tasas de incidencia de hasta el 0,3%. Clínicamente, estos pacientes pueden presentar dolor torácico, dificultad respiratoria e inestabilidad hemodinámica después del tratamiento. Adicionalmente, se ha reportado vasculitis como otro evento adverso cardiovascular con una tasa de incidencia de hasta 0,26% (26 27).

En los tratamientos con inmunoterapia los engagers biespecíficos de células T utilizan un enfoque diferente para activar el sistema inmunológico, centrándose en la activación y reclutamiento de células T después de la unión física de células tumorales (28).

Representan una nueva clase de anticuerpos monoclonales, diseñados como proteínas de fusión que conectan dos diferentes fragmentos variables de cadena única (scFv) por un enlazador flexible. Un fragmento variable de cadena única se une a CD3, una molécula específica de células T, mientras que el otro fragmento variable de cadena única se une a un tumor asociado a un antígeno ⁽²⁸⁾.

Su especificidad crea un vínculo físico entre una célula T y una célula cancerígena, lo que conduce a la activación de las células T, la producción de citoquinas y, finalmente, la detección y destrucción de las células cancerosas. Por el momento Blinatumumab es el único biespecífico engager de células T aprobado. Combina un fragmento variable de cadena única CD3 con un CD19 dirigido a un fragmento variable de cadena única. Como CD19 se expresa específicamente en células precursoras B, Blinatumumab está aprobado para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda de células B precursoras ⁽²⁸⁾.

Debido al perfil de expresión de CD19, Blinatumumab ejerce pocas toxicidades. Sin embargo, los efectos secundarios cardiovasculares graves pueden ser causados por un síndrome de liberación de citoquinas (CRS). El CRS es una activación excesiva del sistema inmunitario, que conduce a niveles elevados de citoquinas inflamatorias e inflamación sistemática ⁽²⁹⁾.

Dependiendo de esta veracidad de CRS, los síntomas pueden variar desde fiebre alta y malestar a taquicardia, hipotensión, disfunción cardíaca, insuficiencia cardíaca, similar a la miocardiopatía inducida por sepsis, y fallos multiorgánicos. La terapia sistémica con corticosteroides es el pilar de la terapia además de la terapia de apoyo para permitir la estabilización de la circulación y la respiración. Se debe tener más en cuenta el cribado y la vigilancia cardiovascular antes, durante y después de la administración de Blinatumumab ⁽²⁹⁾.

La terapia con citoquinas como parte de la inmunoterapia contra el cáncer actualmente en interferones de volves (IFNs) e Interleucina - 2 (IL-2) . Fisiológicamente, estas citoquinas forman parte de la inmunidad humoral inespecífica, ya que se sabe que activan los glóbulos blancos para combatir infecciones intrusivas ⁽²⁴⁾.

La razón principal detrás de este tratamiento del cáncer es activar las células inmunes y dirigirlas contra las células cancerosas. Las citoquinas se incluyen actualmente en los regímenes de tratamiento del carcinoma de células renales y otros tumores sólidos, así como para las neoplasias mielo proliferativas ⁽²⁴⁾.

El interferón alfa (IFNa) modula las reacciones inflamatorias de numerosos tipos de células. Se sabe que aumenta la producción de células NK y macrófagos. Viceversa, estas citoquinas también activan otras células inmunes, lo que conduce a un aumento de la citotoxicidad celular. El IFNa no solo influye en el sistema imune ,sino también en las células tumorales ⁽³⁰⁾.

Tras la estimulación del IFNa, las células tumorales expresan cada vez más el complejo principal de histocompatibilidad, tumores asociados a antígenos y moléculas de adhesión, lo que las convierte en un blanco más vulnerable a los efectos citotóxicos de las células inmunitarias. Además, se demostró que el IFNa regulaba a la baja la presión del factor de crecimiento epidérmico en células de cáncer de mama con receptores de estrógeno positivos, inhibiendo así una vía de proliferación importante en este tipo de cáncer ⁽³⁰⁾.

El interferón alfa e interferón ganma también median propiedades antiangiogénicas. El interferón ganma difiere en sus mecanismos de los descritos anteriormente para el interferón alfa debido a que el interferón ganma activa macrófagos y células presentadoras de antígeno .Conduciendo a un aumento de la expresión del complejo principal de histocompatibilidad II en estas células⁽³¹⁾.

Estas moléculas son necesarias para la presentación de tumores asociados a antígenos en la superficie celular con el fin de activar el sistema imune humoral específico. Además, el interferón ganma aumenta la expresión de complejo principal de histocompatibilidad I de las células tumorales, causando un aumento de la vulnerabilidad para la orientación de las células inmunitarias y una disminución de la proliferación ^(30 31).

Los efectos secundarios cardiovasculares de la terapia con citoquinas se relacionan principalmente con reacciones autoinmunes. Sin embargo, debido a sus propiedades antiangiogénicas, las citoquinas también comparten un perfil de efectos secundarios con las terapias antiangiogénicas ⁽³²⁾.

Similar a los fenómenos autoinmunes mediados por ICIs, el aumento de la estimulación de las células inmunitarias a través de la terapia con citoquinas lleva al sistema inmunitario a atacar las estructuras moleculares innatas. El examen

histológico de biopsias miocárdicas de pacientes tratados con interferón reveló infiltrados inflamatorios dentro del miocardio, consistentes en células CD4 + y CD8+, macrófagos y células dendríticas CD11c ⁽³³⁾.

La miocardiopatía dilatativa es uno de los efectos secundarios más frecuentes observados después del tratamiento con citoquinas. La evidencia actual sugiere una asociación entre el hipotiroidismo y el desarrollo de miocardiopatía dilatada, con dilatación ventricular consecutiva y pérdida de la función ventricular, destacando los mecanismos autoinmunes como la fisiopatología común ⁽³³⁾.

También se ha descrito derrame pericárdico con taponamiento cardíaco en el contexto de miocardiopatía inducida por interferón, como complicación de pericarditis autoinmune. Además, las cardiacarritmias y la cardiopatía isquémica también se han descrito como posibles cardiotoxicidades ⁽³³⁾.

Los efectos secundarios relacionados con sus características antiangiogénicas incluyen enfermedad vasoespástica y microangiopatías trombóticas. Lo más probable es que estos efectos secundarios ocurran como resultado del daño endotelial a través de la inhibición del factor de crecimiento endotelial vascular ⁽³⁴⁾.

La interleucina 2 (IL-2) es otra citocina que se utiliza actualmente en la terapia inmunoterapia del cáncer. La IL-2 actúa principalmente sobre las células T regulando su diferenciación en células T de memoria, reguladoras o efectoras y, por lo tanto, es responsable de establecer el equilibrio entre el autoreconocimiento y la prevención de la autoinmunidad por un lado, y la defensa de infecciones y tumores por el otro ⁽³⁵⁾.

La administración terapéutica de IL-2 conduce a un aumento de la activación de las células T efectoras, haciendo que las células T se dirijan a las células tumorales. Estos efectos se observan a expensas del aumento de las reacciones autoinmunes, como se describió anteriormente ICIs e interferones ⁽³⁵⁾.

La administración de IL-2 e IFN puede dar lugar a un aumento de la producción y liberación de óxido nítrico. La disminución excesiva de la pared vascular, la fuga vascular y las vías de señalización miocárdicas interrumpidas son consecuencias potenciales ⁽³⁵⁾.

Debido a estos mecanismos descritos, los efectos del lado cardiovascular comprenden el síndrome de fuga vascular, así como los fenómenos autoinmunes. El síndrome de fuga vascular puede presentarse con hipotensión, arritmias cardíacas, edema pulmonar o incluso hipocinesia miocárdica global ⁽³⁶⁾.

Las reacciones autoinmunes incluyen miocarditis inducida por IL-2 [47]. La cardiopatía coronaria y el infarto agudo de miocardio también han sido reportados. Se ha descrito un aumento de las tasas de insuficiencia cardíaca si los pacientes fueron expuestos a inhibidores de la tirosina-cinasa priortolIL-2 ⁽³⁶⁾.

En la última década se han investigado múltiples enfoques para el desarrollo de una vacuna terapéutica contra el cáncer. Estos intentos variaron desde la inyección de estudios de TAA sinthe THERATOPE© hasta agentes inmunoestimulantes. A pesar de los resultados prometedores en modelos animales y estudios clínicos de fase II, la mayoría de estas vacunas no demostraron su eficacia en ensayos clínicos de fase III ⁽³⁷⁾.

Por lo tanto, ninguna de estas vacunas ha alcanzado la aprobación de la FDA o la EMA, la única excepción es Sipuleucel-T, una vacuna basada en células dendríticas utilizada en pacientes con cáncer de próstata refractario a hormonas. Las células dendríticas desempeñan un papel clave en la inmunovigilancia ⁽³⁷⁾.

Dependiendo del entorno circundante, pueden ser inhibidas y silenciadas por las células tumorales, o activadas por TAAs para ayudar a facilitar la respuesta de las células T y las células NK contra las células tumorales. Las células mononucleares de sangre periférica (PBMCS) de los pacientes se aíslan y luego se cultivan y ceban con ácido lipopolisacárido, TAAs y otras sustancias in vitro durante 36 a 48 h ⁽³⁷⁾.

En consecuencia, los PMBCS se lavan y reinfunden. Allí las células dendríticas cargadas de antígeno tumoral y activadas fuerzan la activación del sistema inmunitario silenciado del paciente. Actualmente se están llevando a cabo ensayos clínicos de fase III de vacunas anticancerígenas basadas en DC para el tratamiento del melanoma, el cáncer de próstata, el glioblastoma y el carcinoma de células renales ⁽³⁷⁾.

Debido a que la indicación para el uso de Sipuleucel-T está muy definida y existen muchas opciones de tratamiento diferentes para el cáncer de próstata, no se utiliza ampliamente en la práctica clínica. Faltan estudios que evalúen posibles efectos cardiotóxicos debido al bajo número de tratamientos y al limitado seguimiento ⁽³⁷⁾.

A pesar de este hecho, se plantea la hipótesis de que la toxicidad fuera del objetivo puede causar efectos secundarios cardiovasculares autoinmunemediados como se ha visto anteriormente con otros inmunoterapéuticos del cáncer debido a los datos experimentales ⁽³⁸⁾.

La transferencia adoptiva de células T representa otro enfoque personalizado para la inmunoterapia activa. Después de aislar las células T de la sangre periférica del paciente, las células se cultivan in vitro y se modifican genéticamente a tumores asociadas a antígeno. Después de estos pasos, el paciente debe someterse a una linfodepleción preparatoria antes de que las células T modificadas se vuelvan a inyectar para atacar a las células cancerosas que presentan el antígeno apropiado ⁽³⁹⁾.

Los resultados más prometedores se han descrito utilizando células T modificadas por el receptor de antígeno quimérico (CAR) .El CAR, que se transfecta a las células T a través de vectores retrovirales, consiste en un dominio extracelular dirigido a tumores asociados a antígenos y un dominio de señalización intracelular de TCR que desencadena la activación de las células T tan pronto como el dominio extracelular se une ⁽³⁹⁾ .

Los linfocitos T CAR dirigidos a CD19 con su dominio extracelular han demostrado ser una nueva herramienta prometedora en el tratamiento de neoplasias malignas hematológicas refractarias. Como se ha descrito anteriormente, la expresión CD19 está restringida a las células B precursoras, por lo que la toxicidad fuera del objetivo es baja ⁽³⁹⁾ .

Sin embargo, las estrategias que utilizan diferentes TAAs como KRAS, CEA, ErbB2 o MAGE-A3 han mostrado efectos secundarios graves, entre ellos necrosis miocárdica extensa, limitando así el éxito e indicando que esta estrategia podría limitarse a neoplasias hematológicas malignas con antígenos claramente definidos ⁽³⁹⁾ .

De manera similar a otras inmunoterapias con el objetivo de utilizar la activación de células T como Blinatumumab, la toxicidad cardiovascular en la terapia de células T con CAR se debe principalmente al síndrome de liberación de citoquinas(CRS).Especialmente la infusión de células T modificadas activadas puede conducir a una tormenta de citoquinas ⁴⁰ .

La inestabilidad hemodinámica acompañada de insuficiencia cardíaca que resulta en shock, insuficiencia renal e insuficiencia multiorgánica son complicaciones cardiovasculares potencialmente mortales de la terapia con células T con CAR .El pilar del tratamiento del CRS después de la infusión de células T con CAR es de nuevo la terapia sistémica con corticosteroides ⁽⁴⁰⁾ .

Sin embargo, como la terapia con corticoesteroides más prolongada también reduce la población de células T con CAR, el efecto terapéutico de las células T con CAR podría ser limitado. Con el fin de prevenir esto, el uso de bloqueo de receptores de IL6 a través de Tocilizumab para CRS está actualmente bajo investigación. En combinación con un régimen de tratamiento intensificado, las toxicidades cardiovasculares de la terapia con células T con CAR podrían reducirse ⁽⁴⁰⁾ .

CONCLUSIONES

El riesgo de cardiotoxicidad a largo plazo es desconocido hasta el momento, ya que la mayoría de estos agentes han sido aprobados en los últimos años; por lo tanto, todavía no se dispone de datos de seguridad suficientes. Con el tiempo, se pueden descubrir efectos secundarios cardiovasculares adicionales y aún desconocidos por lo que se hace necesario continuar evaluando los pacientes que son tratados con la inmunoterapia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pacori-Callañaupa IL, Vega-Centeno FG. Factores asociados a complicaciones cardiovasculares en pacientes con terapia oncológica del hospital nacional Adolfo Guevara Velasco del cusco, 2018[Tesis] Perú: Universidad NSAAC; 2020
2. McGowan JV, Chung R, Maulik A, Piotrowska I, Walker JM, Yellon DM. Anthracycline chemotherapy and cardiotoxicity. *Cardiovasc Drugs Ther* [Internet]. 2017[citado 2021 Mar 01] 31:63–75. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s10557-016-6711-0>
3. Jain D, Russell RR, Schwartz RG, Panjrath GS, Aronow W. Cardiac complications of cancer therapy: pathophysiology, identification, prevention, treatment, and future directions. *Curr Cardiol Rep*[Internet]. 2017[citado 2021 Mar 01] 19:36. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11886-017-0846-x>
4. González Morejón AE. La cardiooncología pediátrica como disciplina emergente en Cuba. *Rev Cubana Pediatr* [Internet]. 2019[citado 2021 Abr 05] ; 91(2):e735. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312019000200016&lng=es.
5. Xinqiang H, Zhou Y, Liu W. Precision cardio-oncology: understanding the cardiotoxicity of cancer therapy. *Npj Precision Oncology*. [Internet]. 2017[citado 2021 Mar 05]31:1-11. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41698-017-0034-x>
6. Abbott M, Ustoyev Y. Cancer and the immune system: The history and background of immunotherapy. *Semin Oncol Nurs* [Internet]. 2019[citado 2021 Mar 05];35:150923. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0749208119301056>
7. Papaioannou NE, Beniata OV, Vitsos P, Tsitsilonis O, Samara P. Harnessing the immune system to improve cancer therapy. *Ann Transl Med* [Internet]. 2016[citado 2021 Mar 05] 4:261. Disponible en: <https://doi.org/10.21037/atm.2016.04.01>
8. Vasquez L, Castro D, León Jd, Beltrán B. Inmunoterapia en cáncer: de los inicios al premio nobel. *Rev Peru Med Exp Salud Publica* [Internet].

- 2020[citado 2021 Mar 05];37(1):115-21. Disponible en: <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2020.371.4329>
9. Tromp J, Steggink LC, Van Veldhuisen DJ, Gietema JA, Van der Meer P. Cardio-oncology: progress in diagnosis and treatment of cardiac dysfunction. *Clin Pharmacol Ther*[Internet]. 2017[citado 2021 Mar 06] 101:481–90. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/cpt.614>
 10. Spain L, Diem S, Larkin J. Management of toxicities of immune checkpoint inhibitors. *Cancer Treat Rev*[Internet]. 2016[citado 2021 Mar 06]44:51–60. Disponible en:[http://refhub.elsevier.com/S0733-8651\(19\)30057-8/sref12](http://refhub.elsevier.com/S0733-8651(19)30057-8/sref12)
 11. 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*[Internet]. 2019[citado 2021 Mar 06] ;2(5):e192535. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.2535>
 12. Ribas A, Wolchok JD, Cancer immunotherapy using checkpoint blockade, *Science*[Internet].2018[citado 2021 Mar 06] 359 (6382) 1350–1355. Disponible en: <https://doi.org/10.1126/science.aar4060>
 13. Wang M et al. Humanized mice in studying efficacy and mechanisms of PD-1-targeted cancer immunotherapy, *FASEB J*[Internet].2018[citado 2021 Mar 07] 1537–1549.Disponible en: <https://doi.org/10.1096/fj.201700740R>
 14. Neilan TG, Rothenberg ML, Amiri-Kordestani L. Myocarditis associated with immune checkpoint inhibitors: an expert consensus on data gaps and a call to action. *Oncologist*[Internet]. 2018[citado 2021 Mar 07]23:874–878. Disponible en: [http://refhub.elsevier.com/S1556-0864\(19\)30196-0/sref3](http://refhub.elsevier.com/S1556-0864(19)30196-0/sref3)
 15. 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*[Internet].2018[citado 2021 Mar 08]71 (16) 1765–1767. Disponible en: [http://refhub.elsevier.com/S0167-5273\(20\)33560-9/rf0050](http://refhub.elsevier.com/S0167-5273(20)33560-9/rf0050)
 16. Sigismund S, Avanzato D, Lanzetti L. Emerging functions of the EGFR in cancer, *Mol. Oncol*[Internet].2018[citado 2021 Mar 09]12 (1) 3–20. Disponible en: [http://refhub.elsevier.com/S0167-5273\(20\)33560-9/rf0065](http://refhub.elsevier.com/S0167-5273(20)33560-9/rf0065)
 17. Zamorano JL et al. 2016 ESC position paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for practice guidelines the task force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC), *Eur. Heart J*[Internet]. 2016[citado 2021 Mar 10]37 (36) 2768–2801. Disponible en: [http://refhub.elsevier.com/S0167-5273\(20\)33560-9/rf0085](http://refhub.elsevier.com/S0167-5273(20)33560-9/rf0085)
 18. Aarti Asnani. Cardiotoxicity of Immunotherapy: Incidence, Diagnosis, and Management. *Current Oncology Reports*[Internet].2018[citado 2021 Mar 10] 20:44. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11912-018-0690-1>
 19. Florescu DR, Nistor DE. Therapy-induced cardiotoxicity in breast cancer patients: a well-known yet unresolved problem. *Discoveries*[Internet]. 2019[citado 2021 Mar 11] 7(1); e89. Disponible en: <https://doi.org/10.15190/d.2019.2>

20. Zheng Y, Tang L, Mabardi L, Kumari S, Irvine DJ. Enhancing adoptive cell therapy of cancer through targeted delivery of small-molecule immunomodulators to internalizing or non-internalizing receptors, *ACS Nano*[Internet]. 2017[citado 2021 Mar 11] 11 (3):3089–3100. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1021/acsnano.7b00078>.
21. Heinzerling L et al., Cardiotoxicity associated with CTLA4 and PD1 blocking immunotherapy, *J. Immunother Cancer*[Internet]. 2016[citado 2021 Mar 11] 4 (1) 50. Disponible en: [http://refhub.elsevier.com/S0167-5273\(20\)33560-9/rf0115](http://refhub.elsevier.com/S0167-5273(20)33560-9/rf0115)
22. Truitt R, Mu A, Corbin EA, et al. Increased afterload augments sunitinib-induced cardiotoxicity in an engineered cardiac microtissue model. *JACC Basic Transl Sci*[Internet]. [citado 2021 Mar 11] 20183:265–76. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jacbts.2017.12.007>
23. Salem JE et al. Cardiovascular toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: an observational, retrospective, pharmacovigilance study, *Lancet Oncol* [Internet]. 2018[citado 2021 Mar 12] 19 (12) 1579–1589. Disponible en: [http://refhub.elsevier.com/S0167-5273\(20\)33560-9/rf0125](http://refhub.elsevier.com/S0167-5273(20)33560-9/rf0125)
24. Chauhan A, Burkeen G, Houranieh J, Arnold S, Anthony L. Immune checkpoint-associated cardiotoxicity: case report with systematic review of literature, *Ann. Oncol*[Internet]. 2017[citado 2021 Mar 12] 28 (8) 2034–2038. Disponible en: [http://refhub.elsevier.com/S0167-5273\(20\)33560-9/rf0145](http://refhub.elsevier.com/S0167-5273(20)33560-9/rf0145)
25. Menzies AM, Johnson DB, Ramanujam S. Anti-PD-1 therapy in patients with advanced melanoma and preexisting autoimmune disorders or major toxicity with ipilimumab. *Ann Oncol*[Internet]. 2017[citado 2021 Mar 13] (28):368–76. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdw443>
26. Altan M et al. Immune Checkpoint Inhibitor–Associated Pericarditis. *Journal of Thoracic Oncology*[Internet]. 2019[citado 2021 Mar 13] 14 (6): 1102-1108. Disponible en: <http://crossmark.crossref.org/dialog/?doi=10.1016/j.jtho.2019.02.026&domain=pdf>
27. Alessandra C et al. Heart Failure and Cancer: Mechanisms of Old and New Cardiotoxic Drugs in Cancer Patients. *Cardiac Failure Review*[Internet]. 2019[citado 2021 Mar 13] 5(2):112–8. Disponible en: <https://doi.org/10.15420/cfr.2018.32.2>
28. Kantarjian H et al. Blinatumomab versus chemotherapy for advanced acute lymphoblastic leukemia, *N. Engl. J. Med*[Internet]. 2017[citado 2021 Mar 14] 376 (9):836–847. Disponible en: [http://refhub.elsevier.com/S0167-5273\(20\)33560-9/rf0165](http://refhub.elsevier.com/S0167-5273(20)33560-9/rf0165)
29. Zheng PP, Li J, Kros JM. Breakthroughs in modern cancer therapy and elusive cardiotoxicity: Critical research-practice gaps, challenges, and insights. *Med Res Rev*[Internet]. 2017[citado 2021 Mar 14];00:1–49. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/med.21463>
30. Chen J, Jiang CC, Jin L. Regulation of PD-L1: a novel role of pro-survival signalling in cancer. *Ann Oncol*[Internet]. 2016[citado 2021 Mar 15];27:409–16. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdv615>

31. Milling L, Zhang Y, Irvine D. Delivering safer immunotherapies for cancer. *Advanced Drug Delivery Reviews*[Internet].2017[citado 2021 Mar 15]114:2017-79–101. Disponible en:<http://dx.doi.org/10.1016/j.addr.2017.05.011>
32. Decker WK, da Silva RF, Sanabria MH. Cancer immunotherapy: historical perspective of a clinical revolution and emerging preclinical animal models. *Front Immunol*[Internet]. 2017[citado 2021 Mar 15];8:829. Disponible en: [http://refhub.elsevier.com/S0733-8651\(19\)30057-8/sref2](http://refhub.elsevier.com/S0733-8651(19)30057-8/sref2)
33. Dent S, Melloni C, Ivars J, Sammons S, Kimmick G. Cardiotoxicities of Modern Treatments in Breast Cancer. *Curr Treat Options Cardio Med*[Internet]. 2019[citado 2021 Mar 16] 21: 34. Disponible <http://crossmark.crossref.org/dialog/?doi=10.1007/s11936-019-0738-z&domain=pdf>
34. Florescu DR, Nistor DE. Therapy-induced cardiotoxicity in breast cancer patients: a well-known yet unresolved problem. *Discoveries*[Internet]2019[citado 2021 Mar 13] 7(1); e89. Disponible:<https://doi.org/10.15190/d.2019.2>
35. Quagliariello V. Cardiotoxicity and pro-inflammatory effects of the immune checkpoint inhibitor Pembrolizumab associated to Trastuzumab International Journal of Cardiology[Internet].2019 [citado 2021 Mar 13] 292:171–179 Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2019.05.028>
36. Ashley F, Stein-Merlob MV, Rothberg EH. Immunotherapy-Associated Cardiotoxicity of Immune Checkpoint Inhibitors and Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy: Diagnostic and Management Challenges and Strategies. *Current Cardiology Reports*[Internet].2021[citado 2021 Mar 13] 23: 11 Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11886-021-01440-3>
37. Sanchez K, Page DB, Urba W. Immunotherapy Toxicities Surg Oncol Clin N Am [Internet].2019 [citado 2021 Mar 14] 28:387–401. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.soc.2019.02.009>
38. Leick MB, Maus MV. Toxicities associated with immunotherapies for hematologic malignancies. *Best Pract Res Clin Haematol*[Internet].2018[citado 2021 Mar 14];31(2):158–65. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.beha.2018.03.004>.
39. Burstein DS, Maude SL, Grupp SA, Griffis H, Rossano JW, Lin KY. Cardiac effects of chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy in children, *Journal of Clinical Oncology* 35 (15_suppl) [Internet].2017[citado 2021 Mar 15] 10531. Disponible en: [http://refhub.elsevier.com/S0167-5273\(20\)33560-9/rf0395](http://refhub.elsevier.com/S0167-5273(20)33560-9/rf0395)
40. Bonifant CL, Jackson HJ, Brentjens RJ, Curran KJ. Toxicity and management in CAR T-cell therapy, *Mol. Therapy Oncolytics*[Internet]. 2016[citado 2021 Mar 15] 3:16011. Disponible en: [http://refhub.elsevier.com/S0167-5273\(20\)33560-9/rf0315](http://refhub.elsevier.com/S0167-5273(20)33560-9/rf0315)

