

FINANCIACIÓN

No se ha requerido.

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

M.L. Peña Peña y M.R. Caballero Valderrama fueron las responsables del caso presentado, realizaron la revisión bibliográfica y la redacción del manuscrito. S. Navarro Herrero y M.P. Serrano Gotarredona informaron las imágenes de resonancia cardiaca y revisaron el manuscrito. J.E. López Haldón contribuyó al enfoque del manuscrito y realizó una revisión crítica de este.

CONFLICTO DE INTERESES

No hay conflicto de intereses.

María de Regla Caballero Valderrama^{a,*}, María Luisa Peña Peña^a, Silvia Navarro Herrero^b, María Pilar Serrano Gotarredona^b y José Eduardo López Haldón^a

^aServicio de Cardiología, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

^bServicio de Radiología, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

* Autor para correspondencia:
Correo electrónico: caballerovmr@gmail.com
(M.d.R. Caballero Valderrama).

On-line el 2 de octubre de 2021

BIBLIOGRAFÍA

- López-Fernández T, Martín García A, Santaballa Beltrán A, et al. Cardio-Onco-Hematología en la práctica clínica. Documento de consenso y recomendaciones. *Rev Esp Cardiol.* 2017;70:474-486.
- Lyon AR, Dent S, Stanway S, et al. Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies: a position statement and new risk assessment tools from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association of the European Society. *Eur J Heart Fail.* 2020;22:1945-1960.
- Wasielowski M, Van Spaendonck-Zwarts KY, Westerink ND, et al. Familial dilated cardiomyopathy: another risk factor for anthracycline-induced cardiotoxicity? *Eur J Heart Fail.* 2010;12:1297-1299.
- García-Pavía P, Kim Y, Restrepo-Cordoba MA, et al. Genetic variants associated with cancer therapy-induced cardiomyopathy. *Circulation.* 2019;140:31-41.
- Ortiz-Genga MF, Cuenca S, Dal Ferro M, et al. Truncating *FLNC* mutations are associated with high-risk dilated and arrhythmogenic cardiomyopathies. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68:2440-2451.

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2021.09.001>

0300-8932/© 2021 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

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



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

Sr. Editor:

Los avances en los tratamientos del cáncer, como los inhibidores del punto de control inmunitario (*immune checkpoint inhibitors* [ICI]), han mejorado los resultados, pero también se han relacionado con complicaciones cardiovasculares. Se ha propuesto una variedad de mecanismos para el daño cardiovascular, entre los cuales pueden citarse síndromes coronarios agudos, desenmascaramiento de enfermedades cardiovasculares subyacentes ocultas, arritmias, miocarditis y pericarditis como parte de un síndrome inmunitario sistémico como consecuencia del tratamiento con ICI. Además, a medida que aumenta rápidamente la aplicación clínica del tratamiento con ICI, crece la preocupación por las secuelas a largo plazo en los supervivientes.

La resonancia magnética cardiaca (RMC) es útil para establecer el diagnóstico de los pacientes en que se sospecha daño miocárdico. Hasta la fecha, todos los estudios sobre cardiotoxicidad por ICI han explorado la capacidad de la RMC para detectar exclusivamente miocarditis¹. El objetivo de este estudio es describir la existencia, el tipo y el grado de daño miocárdico en una cohorte bien definida de pacientes oncológicos tratados con-ICI.

En este estudio de cohortes, observacional y transversal, se seleccionó consecutivamente a pacientes programados para tratamiento con ICI entre abril de 2019 y octubre de 2020 en el Hospital Universitario de Salamanca. El protocolo del estudio fue

aprobado por el comité de ética del Hospital Universitario de Salamanca y los participantes dieron su consentimiento informado por escrito. Se practicó a los pacientes una RMC de 1,5 T (Philips Healthcare, Países Bajos) que incorporaba una evaluación de la morfología y la función cardiacas, secuencia de recuperación con triple inversión de tau corta ponderada en T2 (T2W-STIR), realce tardío de gadolinio (RTG), recuperación de *look-locker* modificada en T1 (con un esquema de adquisición 5(3)3 para T1-MOLLI) antes y 15 min después del gadolinio, y mapeo en T2 (secuencia de gradiente multiteco en eco de espín) según las recomendaciones vigentes². El posprocesado del mapeo se realizó con el *software* Medis 2.1, estableciendo la región de interés en el segmento medioseptal del ventrículo izquierdo en el eje corto. El diagnóstico por RMC de miocarditis aguda se estableció según los criterios Lake Louise³; los criterios principales en este documento son un marcador positivo basado en T2 (imágenes ponderadas en T2 o mapeo en T2) y marcadores positivos de caracterización de tejido basados en T1 (tiempo de relajación en T1 o volumen extracelular o RTG anómalo)³. Puesto que la miocarditis se diagnosticó con base en los hallazgos de la de RMC, se emplearon como controles las imágenes de RMC de 50 individuos sin cardiopatía y de iguales sexo y edad de una muestra de nuestra población local (NCT03429452)⁴.

Las variables cualitativas se describen como porcentajes y las variables continuas, como mediana [intervalo intercuartílico]. Se utilizó la prueba exacta de Fisher para comparar proporciones entre grupos. Se utilizaron pruebas no paramétricas a nivel ordinal para muestras independientes (prueba de la U de Mann-Whitney). Los análisis se realizaron con SPSS Statistics, versión 22 (IBM, Estados Unidos).

Se incluyó a 53 pacientes consecutivos. La mediana de edad fue de 65 [56-71] años, el 85% de los pacientes eran varones, el 72% presentaba factores de riesgo cardiovascular, el 17% tenía antecedentes de enfermedad cardiovascular y el 60% tomaba medicamentos con efectos cardiovasculares concomitantes. Antes del tratamiento con ICI, al 11% de los pacientes se les realizó cirugía, el

Tabla 1
Características clínicas

	Todos los participantes (N=53)	Sin daño miocárdico (n=18)	Algún grado de daño miocárdico (n=35)	p
<i>Edad al inicio de ICI (años)</i>	65 [56-71]	64 [54-70]	67 [59-73]	0,358
<i>Varones</i>	45 (85)	16 (89)	29 (83)	0,701
<i>Factores de riesgo cardiovascular</i>				
Hipertensión	15 (28)	6 (33)	9 (26)	0,834
Diabetes mellitus	7 (13)	1 (6)	6 (17)	0,401
Dislipemia	25 (47)	7 (39)	18 (51)	0,562
Tabaquismo	7 (13)	5 (28)	2 (6)	0,037
EPOC	13 (25)	5 (28)	8 (23)	0,743
Enfermedad coronaria previa	3 (6)	1 (6)	2 (6)	0,999
Ictus previo	1 (2)	1 (6)	1 (3)	0,340
Embolia pulmonar previa	2 (4)	1 (6)	1 (3)	0,416
Arteriopatía periférica previa	4 (8)	1 (6)	3 (9)	0,999
Fibrilación auricular previa	2 (4)	0	2 (6)	0,799
<i>Tratamiento cardiológico previo a ICI</i>				
Bloqueador beta	8 (15)	1 (6)	7 (20)	0,240
IECA o ARA-II	12 (23)	5 (28)	7 (20)	0,730
Antagonistas del calcio	4 (7)	1 (6)	3 (9)	0,999
Estatinas	21 (40)	7 (39)	14 (40)	0,999
Ácido acetilsalicílico o ticagrelor	8 (15)	2 (11)	6 (17)	0,864
Anticoagulantes	5 (10)	2 (11)	3 (9)	0,212
Antidiabéticos	7 (13)	1 (6)	6 (17)	0,126
<i>Tipo de cáncer primario</i>				0,272
<i>Carcinoma pulmonar de células no pequeñas</i>				
Carcinoma epidermoide	12 (23)	3 (17)	9 (26)	
Carcinoma no epidermoide	18 (34)	8 (44)	10 (29)	
No especificado	9 (17)	4 (22)	5 (14)	
Carcinoma de células renales	6 (11)	0	6 (17)	
Melanoma	4 (7)	3 (17)	1 (3)	
Carcinoma urotelial	2 (4)	0	2 (6)	
Cáncer de cabeza y cuello	1 (2)	0	1 (3)	
Cáncer de endometrio	1 (2)	0	1 (3)	
<i>Tratamiento previo a ICI</i>				
Cirugía	6 (11)	3 (17)	3 (9)	0,378
Quimioterapia ^a	30 (57)	9 (50)	21 (60)	0,487
Cisplatino	25 (47)	8 (44)	17 (49)	0,776
Pemetrexed	7 (13)	4 (22)	3 (9)	0,165
5-FU/capecitabina	3 (6)	1 (6)	2 (6)	0,981
Gemcitabina	3 (6)	0	3 (9)	0,201
Taxano	17 (32)	5 (28)	12 (34)	0,631
Alcaloides de la vinca	5 (9)	1 (6)	4 (11)	0,488
Somatulina	1 (2)	0	1 (3)	0,469
Etopósido	1 (2)	0	1 (3)	0,469
Inhibidores de la tirosinasa ^b	6 (11)	1 (6)	5 (14)	0,464
Inmunoterapia ^c	1 (2)	1 (6)	0	0,291
Radioterapia torácica	14 (26)	6 (33)	8 (23)	0,705
<i>Inmunoterapia</i>				0,765
Anti-PD1	48 (91)	16 (89)	32 (91)	
Anti-PDL1	5 (9)	2 (11)	3 (9)	
<i>Determinaciones de laboratorio</i>				
Troponina T (pg/ml)	1.010 [624-1.696]	834 [522-1.238]	1.071 [726-1.713]	0,125
NT-proBNP (pg/ml)	186 [70-510]	113 [62-415]	197 [84-719]	0,512
Tasa de filtrado glomerular (ml/min/1,73 m ²)	79 [60-89]	87 [74-90]	77 [58-85]	0,046

5-FU: 5-fluorouracilo; ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ICI: inhibidor de puntos de control inmunitario; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; NT-proBNP: fracción aminoterminal del péptido natriurético cerebral.

Los valores expresan n (%) o mediana [intervalo intercuartílico].

^a Los fármacos quimioterapéuticos fueron, por orden descendente: carboplatino, pemetrexed, etopósido, cisplatino, capecitabina, 5-FU, gemcitabina, somatulina y alcaloides de la vinca.

^b Los inhibidores del factor de crecimiento del endotelio vascular y los inhibidores de la tirosinasa fueron, por orden descendente: sunitinib, pazopanib y cabozantinib.

^c La inmunoterapia previa consistió en interferón.

Tabla 2
Características de la RMC

	Todos los participantes (N=53)	Sin daño miocárdico (n=18)	Algún grado de daño miocárdico (n=35)	p
Volumen telediastólico del VI indexado (ml/m ²)	65 [57-75]	60 [57-73]	65 [57-75]	0,487
Volumen telesistólico del VI indexado (ml/m ²)	23 [19-28]	22 [20-28]	25 [19-29]	0,618
Masa del VI indexada (g/m ²)	58 [51-66]	54 [49-65]	59 [52-69]	0,272
Fracción de eyección del VI (%)	63 [57-66]	63 [59-65]	64 [55-69]	1,000
Disfunción de la fracción de eyección del VI (%)	10 (19)	0	10 (29)	0,011
Anomalías del movimiento regional de la pared	8 (15)	0	8 (23)	0,776
Tiempo de relajación miocárdica global en T2 (ms)	56 [52-62]	55 [51-58]	57 [52-63]	0,078
Tiempo de relajación miocárdica nativa global en T1 (ms)	1.005 [965-1.035]	1.000 [959-1.031]	1.010 [970-1.041]	0,260
VEC global en T1 (%)	27 [25-29]	26 [25-29]	27 [25-30]	0,425
Cualquier RTG	11 (21)	0	10 (31)	0,068
Subendocárdico o transmural	6 (11)	0	6 (17)	
Mesocárdico	3 (6)	0	3 (8)	
Subepicárdico	2 (4)	0	2 (6)	
<i>Principales criterios de miocarditis en la RMC</i>				
Aumento del tiempo de relajación miocárdica en T2	12 (23)	0	12 (34)	0,005
Hiperintensidad ponderada en T2	1 (2)	0	1(3)	1,000
Aumento del tiempo de relajación miocárdica nativa en T1	7 (13)	0	7 (20)	0,081
Aumento del volumen extracelular en T1	6 (11)	0	6 (19)	0,159
RTG en T1	10 (19)	0	10 (31)	0,068

RMC: resonancia magnética cardiaca; RTG: realce tardío de gadolinio; VEC: volumen extracelular; VI: ventrículo izquierdo. Los valores expresan n (%) o mediana [intervalo intercuartílico].

57% recibió quimioterapia y el 26%, radiación torácica (tabla 1). La mediana de tiempo desde el inicio de los ICI fue de 222 [19-1.033] días, con una mediana del número de ciclos recibidos de 13 [6,5-23,5]. La RMC identificó algún grado de daño miocárdico en 35 pacientes (66%) (tabla 2). Se produjo reducción de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) en 10 pacientes (19%; 8 con FEVI del 35-55% y 2 con FEVI < 35%); 3 por infarto de miocardio, 2 por insuficiencia de válvula aórtica y 5 sin RTG. En total, mostraron RTG 11 pacientes (21%), con localización subendocárdica o transmural en 6 (11%), RTG subepicárdico en 2 (4%) y RTG mesocárdico en 3 (6%). Se observó miocarditis aguda que cumplía los criterios de Lake Louise en 7 pacientes (13%). En los pacientes con miocarditis, en comparación con aquellos que no la presentaban, los valores de mapeo en T2 (65 [63-77] frente a 55 [51-59] ms); p = 0,005) fueron considerablemente superiores, sin diferencias entre ambos grupos en el mapeo en T1 nativo (1.086 [1.012-1.125] frente a 998 [959-1.032] ms; p = 0,081) o en volumen extracelular (el 34 [29-37] frente al 26% [25-28]; p = 0,159). Se identificó RTG en 3 de 7 pacientes (43%) con criterios de miocarditis y en 8 de 46 (17%) sin estos (p = 0,075). Además, no hubo diferencias en la existencia de anomalías de la contractilidad regional de la pared (el 14 frente al 15%; p = 0,937) entre los pacientes con y sin criterios similares a la miocarditis. Por último, se observó un leve derrame pericárdico en 4 pacientes (7%), todos sin miocarditis. No se detectó ninguna otra complicación.

El daño miocárdico es frecuente en los pacientes tratados con ICI y no se debe exclusivamente a la aparición de miocarditis activa. La RMC a menudo puede revelar una arteriopatía coronaria oculta, una afección similar a la miocarditis u otro daño miocárdico por valvulopatía (como en nuestra cohorte)⁵. En este estudio unicéntrico, se observó daño miocárdico en relación con una afección similar a la miocarditis en el 13% de los estudios de RMC y el 11% adicional de pacientes con hallazgos de RMC compatibles con etiología isquémica. La manifestación de una valvulopatía desconocida como la insuficiencia aórtica podría deberse a la radioterapia previa⁶ o podría ser un hallazgo casual preexistente al

inicio de los ICI. Dado que la RMC es la modalidad no invasiva más adecuada para identificar la existencia, el tipo y el grado de daño miocárdico, debe emplearse para el seguimiento de los pacientes tratados con ICI para detectar enfermedades que se presentan antes de la aparición de anomalías de la contractilidad regional de la pared o disfunción del VI. Un diseño longitudinal, en lugar del diseño transversal actual, sería preferible en estudios futuros, en los que la información de la RMC antes de iniciar la inmunoterapia establecerá mejor las secuencias del daño cardiaco.

FINANCIACIÓN

Este estudio fue avalado por el Centro de Investigación Biomédica en Red Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), por un proyecto de excelencia (PIE14/00066) y por un proyecto de investigación (PI17/00145); todos los recursos nacionales, públicos y competitivos del Instituto de Salud Carlos III (Ministerio de Ciencia e Innovación, España) son mantenidos por el Fondo Europeo de Desarrollo Regional de la UE.

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

B. Barrio-Collado, A. Martín-García, P.L. Sánchez y Juan Jesús Cruz concibieron y diseñaron el estudio; R. Eiros y A. Martín-García contribuyeron a la búsqueda de bibliografía; B. Barrio-Collado, A. Martín-García, R. Eiros y C. Sanchez-Pablo contribuyeron con la evaluación clínica de los participantes; B. Barrio-Collado y R. Eiros llevaron a cabo la recogida de datos clínicos; R. Eiros y P.L. Sánchez contribuyeron al análisis e interpretación de los datos, y R. Eiros y P.L. Sanchez contribuyeron a la redacción del artículo.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores no tienen conflictos de intereses relacionados con este artículo.

Beatriz Barrio-Collado^{a,b,c,d}, Ana Martín-García^{b,c,e,f},
Rocio Eiros^{b,c,e,f,*}, Clara Sánchez-Pablo^{b,c,e,f}, Juan Jesús Cruz^{a,b,c,d}
y Pedro L. Sánchez^{b,c,e,f}

^aDepartamento de Oncología, Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca, España

^bInstituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL), Salamanca, España

^cFacultad de Medicina, Universidad de Salamanca (USAL), Salamanca, España

^dCentro de Investigación Biomédica en Red Cáncer (CIBERONC), Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), Madrid, España

^eDepartamento de Cardiología, Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca, España

^fCentro de Investigación Biomédica en Red Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), España

* Autor para correspondencia:

Correo electrónico: eirosbachiller@gmail.com (R. Eiros).

On-line el 17 de noviembre de 2021

BIBLIOGRAFÍA

- Zhang L, Awadalla M, Mahmood SS, et al. Cardiovascular magnetic resonance in immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis. *Eur Heart J*. 2020;41:1733–1743.
- Messroghli DR, Moon JC, Ferreira VM, et al. Clinical recommendations for cardiovascular magnetic resonance mapping of T₁, T₂, T₂ and extracellular volume: A consensus statement by the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) endorsed by the European Association for Cardiovascular Imaging (EACVI) *J Cardiovasc Magn Reson*. 2017;19:75.
- Ferreira VM, Schulz-Menger J, Holmvang G, et al. Cardiovascular Magnetic Resonance in Nonischemic Myocardial Inflammation: Expert Recommendations. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:3158–3176.
- Melero-Alegria JI, Cascon M, Romero A, et al. SALMANTICOR study. Rationale and design of a population-based study to identify structural heart disease abnormalities: a spatial and machine learning analysis. *BMJ Open*. 2019. <http://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-024605>.
- Zhang L, Reynolds KL, Lyon AR, Palaskas N, Neilan TG. The Evolving Immunotherapy Landscape and the Epidemiology, Diagnosis, and Management of Cardiotoxicity. *JACC CardioOncology*. 2021;3:35–47.
- Martín García A, Mitroi C, Mazón Ramos P, et al. Stratification and management of cardiovascular risk in cancer patients. A consensus document of the SEC, FEC, SEOM, SEOR, SEHH, SEMG, AEEMT, AECC, and AECC. *Rev Esp Cardiol*. 2021;74:438–448.

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2021.09.002>

0300-8932/© 2021 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Análisis mediante mapeo de flujo vectorial en un niño con resincronizador cardíaco



Vector flow mapping analysis in a child with a cardiac resynchronization device

Sr. Editor:

Nos gustaría llamar la atención sobre algunas observaciones interesantes relativas al análisis del flujo de vórtices con mapeo de flujo vectorial en un chico de 14 años con marcapasos epicárdico tricameral, implantado cuando tenía 9 años por un bloqueo auriculoventricular completo sincopal e intermitente congénito. El electrodo del ventrículo derecho (VD) se localizaba en la punta del corazón y el del ventrículo izquierdo (VI), en la pared lateral.

El bloqueo auriculoventricular completo congénito es un trastorno cardíaco infrecuente, con una incidencia de 1/15.000–20.000 nacimientos, que habitualmente requiere el implante de marcapasos. Aunque el implante de marcapasos ha reducido considerablemente la morbilidad y la mortalidad de los pacientes con bloqueo auriculoventricular completo, en varios estudios se han destacado los posibles efectos negativos de la estimulación del VD a largo plazo. De hecho, la incidencia de remodelado y disfunción del VI por asincronía ventricular en los niños con estimulación eléctrica del VD se sitúa entre el 6 y el 13%¹. Se han investigado localizaciones alternativas para el marcapasos, y la estimulación del VI garantiza una mejor conservación de su eficacia y su función evaluadas por ecocardiografía^{1,2} respecto a la estimulación del VD e independientemente del tipo de estimulación^{2,3}.

La posibilidad de una evaluación no invasiva de la hemodinámica intracardiaca en las distintas modalidades de estimulación es muy interesante. El mapeo del flujo vectorial es un *software* de ecografía, creado por el grupo Hitachi, que combina los datos del Doppler color y el rastreo de marcas para visualizar los vórtices intracardiacos⁴ y permite calcular el área del vórtice y la circulación (dirección e intensidad de la fuerza de rotación hasta la parte rodeada con una curva cerrada) y la presión relativa a la base del vértice⁵.

Se realizó para este paciente un análisis con mapeo de flujo vectorial centrado en la presión relativa y la formación del vórtice durante la diástole, y se compararon las estimulaciones derecha, izquierda y biventricular (estimulación del VD, del VI y biventricular) y el ritmo sinusal (RS). Las imágenes obtenidas son una sección de las 3 cámaras. Los análisis se hicieron según el Código Internacional de Ética Médica de la Asociación Médica Mundial (Declaración de Helsinki) y se obtuvo el consentimiento informado.

La función del VI evaluada por la fracción de eyección fue normal, y no se observó ningún cambio significativo tras comparar distintos tipos de estimulación.

En RS con intervalo PR normal, se observó un vórtice anterior en sentido horario (figura 1) durante la diástole que contribuía al llenado del VI y minimizaba la pérdida de energía. Se observó similar patrón de distribución de la presión al comparar el RS con la estimulación del VI y del marcapasos bicameral, con mayor presión basal durante el comienzo de la diástole y mayor presión apical (codificada en rojo) al final (figura 2), lo que indica que la activación electromecánica en estas condiciones lleva a la contracción casi normal del vértice y una distribución uniforme de la presión.

Al contrario, la estimulación del VD produjo un vórtice en sentido horario y un vórtice apical en sentido contrario durante el periodo telediastólico (figura 1A) que produjo un patrón de flujo subóptimo durante el periodo de contracción isovolumétrico. Además, la presión apical relativa disminuyó cerca de la pared apical posterior, lo que llevó a la hipótesis de que la estimulación del VD causa un retraso eléctrico perjudicial en la pared apical posterior del VI, que resulta en una presión inferior y la formación de un vórtice anómalo en sentido antihorario. Esto también lo indicó el análisis de rastreo de marcas realizado durante la estimulación del VD, donde se observó una predeformación (*strain*) en el segmento apical posterolateral, así como una contracción septal temprana (figura 1B).

Por último, el análisis de las áreas de los vórtices del VI mostró que los vórtices durante el RS (561 mm²), la estimulación biventricular (442 mm²) y la estimulación del VI (449 mm²) eran mayores que durante la estimulación del VD (326 mm²).