



Reporte de Caso

Cardiotoxicidad asociado al uso de carmustina: Reporte de caso en farmacovigilancia

Carmustine-induced cardiotoxicity: A pharmacovigilance case report

L. Yesenia Rodríguez-Tanta^{1,a}; Tania del Pilar Solís-Yucra^{1,b};
Alfredo Gabriel Wong-Chang^{2,c}; Virgilio E. Failoc-Rojas^{1,3,d}

DOI

<https://doi.org/10.35434/rcmhnaaa.2021.144.1470>

RESUMEN

Introducción: La carmustina es un agente antineoplásico alquilante utilizado en el tratamiento de mielomas, linfomas y otros tipos de cáncer. La cardiotoxicidad por carmustina es una reacción adversa muy rara, por lo que debe ser identificada oportunamente para prevenir desenlaces fatales. **Reporte de caso:** Se presenta un caso inusual de una paciente con cardiotoxicidad aguda grave reversible posterior a la administración endovenosa de carmustina. Al suspender la exposición a este producto e iniciar tratamiento sintomatológico, la paciente se recupera satisfactoriamente sin nueva manifestación cardíaca. El caso fue notificado como reacción adversa medicamentosa y al evaluarse la causalidad entre la cardiotoxicidad y la carmustina, resultó probable (puntuaje final =7). **Conclusiones:** El presente caso puede ser considerado una señal en farmacovigilancia, por lo que, los clínicos deben ser conscientes del riesgo potencial de cardiotoxicidad en pacientes expuestos a carmustina. Se recomienda realizar farmacovigilancia activa a los fármacos oncológicos.

Palabras Clave: Linfoma no Hodgkin; carmustina; cardiotoxicidad; farmacovigilancia (Fuente: DeCS-BIREME).

ABSTRACT

Background: Carmustine is an alkylating agent used in the treatment of myeloma, lymphomas and other cancers. Cardiotoxicity due to carmustine is a rare adverse reaction that must be identified early to prevent fatal outcomes. **Report case:** We present an unusual case of acute cardiac toxicity related to the intravenous administration of carmustine. After stopping the carmustine, patient received symptomatic treatment and, finally was fully recovered. The case was reported as adverse drug reaction and we performed a pharmacovigilance causality assessment between carmustine and cardiotoxicity, resulting in probable (final score = 7). **Conclusions:** This case might be considered as a signal in pharmacovigilance. Clinicians should be aware of the potential risk of cardiotoxicity in patients exposed to carmustine. It is recommended to implement active pharmacovigilance to chemotherapy.

Keywords: non-Hodgkin lymphoma; carmustine; cardiotoxicity; pharmacovigilance. (Source: DeCS-BIREME).

FILIACIÓN

1. Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI, EsSalud. Lima, Perú.
2. Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud, Lima, Perú.
3. Universidad San Ignacio de Loyola, Lima, Perú.
 - a. Química Farmacéutica, maestra en ciencias en investigación epidemiológica.
 - b. Médica Cirujana.
 - c. Médico Hematólogo.
 - d. Médico Epidemiólogo.

ORCID

1. L. Yesenia Rodríguez-Tanta / [0000-0002-6510-7795](https://orcid.org/0000-0002-6510-7795)
2. Tania del Pilar-Solis Yucra / [0000-0002-7646-3648](https://orcid.org/0000-0002-7646-3648)
3. Alfredo Gabriel Wong-Chang / [0000-0001-8257-4320](https://orcid.org/0000-0001-8257-4320)
4. Virgilio E Failoc-Rojas / [0000-0003-2992-9342](https://orcid.org/0000-0003-2992-9342)

CORRESPONDENCIA

Lisbeth Yesenia Rodríguez Tanta
Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación, EsSalud, Lima, Perú.
Dirección: Jirón Domingo Cueto 109, Jesús María, Lima, Perú
Teléfono: (+511) 265 6000, anexo 1953

EMAIL

yesi.psb26@gmail.com

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los responsables de la elaboración del presente documento declaran no tener ningún conflicto de interés financiero o no financiero, con relación a los temas descritos en el presente documento.

FINANCIAMIENTO

Este documento técnico ha sido financiado por el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), EsSalud, Perú.

CONTRIBUCIONES DE AUTORÍA

Todos los autores participaron en la realización del presente estudio. AGWC y TSY se encargaron de evaluar el caso clínico. LYRT y TSY evaluaron la causalidad del caso según la metodología de farmacovigilancia, LYRT, TSY y VFR redactaron la primera versión del artículo. Todos los autores participaron en la discusión de los estudios encontrados. Todos los autores revisaron y aprobaron la versión final del manuscrito; y asumen la responsabilidad por el contenido del artículo.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos al Dr. Héctor Miguel Garavito Farro (especialista en Salud Pública) por la revisión realizada al presente manuscrito.

REVISIÓN DE PARES

Recibido: 20/12/2021
Aceptado: 31/12/2021

COMO CITAR

Rodríguez-Tanta Y, Solís-Yucra T del P, Wong-Chang AG, Failoc-Rojas VE. Cardiotoxicidad asociado al uso de carmustina: Reporte de caso en farmacovigilancia. Rev. Cuerpo Med. HNAAA [Internet]. 31 de diciembre de 2021 [citado 17 de abril de 2022];14(4):595-8. Disponible en: <https://cmhnaaa.org.pe/ojs/index.php/rcmhnaaa/article/view/1470>



Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución 4.0 Internacional.
Versión Impresa: ISSN: 2225-5109
Versión Electrónica: ISSN: 2227-4731
Cross Ref. DOI: 10.35434/rcmhnaaa
OJS: <https://cmhnaaa.org.pe/ojs>

INTRODUCCIÓN

Los agentes quimioterapéuticos contribuyen al aumento del tiempo de supervivencia del paciente con cáncer, sin embargo, este puede verse afectado por la presencia de reacciones adversas a los medicamentos (RAM), incluso graves, como la cardiotoxicidad^(1,2). Por lo que es importante que los profesionales de la salud la identifiquen tempranamente.

La Sociedad Española de Cardiología, Oncología, Radioterapia y Hematología define cardiotoxicidad como una reducción de la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) mayor de 10 % respecto al valor basal⁽³⁾. No obstante, el riesgo de cardiotoxicidad es mayor cuando la FEVI está entre 50 y 55%, por lo que, la Sociedad Americana de Ecocardiografía y la Asociación Europea de Imagen Cardiovascular han establecido como límite normal una FEVI de 53%⁽⁴⁾. La cardiotoxicidad puede ser aguda, crónica o de debut tardío. La cardiotoxicidad aguda se caracteriza por arritmias, incremento de los niveles de troponina y péptido natriurético cerebral (BNP); afortunadamente, estos efectos son reversibles en menos de una semana de haber suspendido el fármaco sospechoso⁽⁵⁾.

Si bien la definición de cardiotoxicidad se refiere propiamente a la falla cardíaca, ésta se puede manifestar inicialmente como alteraciones transitorias de la presión arterial, cambios electrocardiográficos y arritmias⁽⁵⁾. La cardiotoxicidad puede clasificarse como irreversible (clase 1) o reversible (clase 2). La cardiotoxicidad clase 1 se caracteriza porque el agente quimioterapéutico produce daño directo por dosis acumulada. Algunos de los fármacos pertenecientes a este grupo son las antraciclinas, taxanos, antimetabolitos, inhibidores de la topoisomerasa y los agentes alquilantes^(6,7).

Las antraciclinas y el trastuzumab presentan mayor riesgo de toxicidad cardíaca, no obstante, existen otros antineoplásicos que han reportado esta asociación con poca o rara frecuencia; dentro de ellos se encuentran la ciclofosfamida, mitomicina, paclitaxel, fluorouracilo, y carmustina^(7,8). Estos antineoplásicos, generalmente son utilizados como parte del acondicionamiento en el trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH)⁽⁹⁾. Entre los más frecuentes se encuentran los utilizados en el acondicionamiento BEAM (Carmustina, Etopósido, Citarabina, Melfalán), BeEAM (bendamustina, Etopósido, Citarabina, Melfalán) y BEAM-R (asociado a Rituximab)^(10,11).

Es importante tener en cuenta que, la cardiotoxicidad puede estar asociada no solo al agente quimioterapéutico (altas dosis y dosis acumulada), sino también existen otros factores de riesgo del paciente como edad, enfermedades concomitantes, antecedentes de haber recibido quimioterapia cardiotoxica (principalmente, antraciclínicos, trastuzumab, ciclofosfamida y 5-FU), antecedentes de radiación de mediastino, antecedentes cardiovasculares, combinación con otros fármacos cardiotoxicos y desórdenes de electrolitos^(1,2,12) y el mismo proceso de trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) (autólogo versus alopático)⁽¹³⁾.

A continuación, describimos un caso de cardiotoxicidad aguda, grave y reversible asociado al primer ciclo de carmustina como parte de la terapia de acondicionamiento del trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) en una paciente con linfoma no Hodgkin.

REPORTE DE CASO

Se reporta el caso de una mujer peruana de 64 años de edad, mestiza, con antecedente de histerosalpingooforectomía hace 10 años que ingresa a un hospital referencial nacional nivel III del seguro social (EsSalud) del Perú, donde es diagnosticada con linfoma no Hodgkin de células del manto estadio clínico IV en junio de 2019, e inicia quimioterapia adyuvante con rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, y prednisona (R-CHOP) por seis ciclos, además de cuatro ciclos de mantenimiento con rituximab cada dos meses (entre 2019 - 2020). Tras finalizar estos ciclos de quimioterapia, se le realizan exámenes para valorar la respuesta al tratamiento y considerar el trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) como consolidación. El aspirado de médula ósea, la citometría de flujo y la biopsia de médula ósea no muestran presencia de enfermedad residual y el estudio de imágenes por PET-CT scan dio resultado ausencia de lesiones metabólicas activas. Se realiza la colecta de progenitores hematopoyéticos y ocho semanas después, es hospitalizada, para iniciar el proceso de TAPH.

Durante la hospitalización, es evaluada por las especialidades de neumología (función pulmonar conservada), cardiología (electrocardiograma y ecocardiogramas conservados), otorrinolaringología (recomendó timpanoplastía, pero sin riesgo para una TAPH), geriatría y odontología (sin focos infecciosos). Asimismo, los exámenes auxiliares mostraron un recuento de hemoglobina de 13,5 g/dl, leucocitos de 3860 células/ml (2130 neutrófilos), plaquetas de 262,000 células/ml, urea de 28 mg/dl, creatinina de 0,73 mg/dl, transaminasas (AST/ALT) de 27/29 U/L, lactato deshidrogenasa de 225 U/L, tiempo de protrombina de 12 s, tiempo parcial de tromboplastina de 37 s y los serológicos para VIH, HTLV, hepatitis B y C, toxoplasmosis, entre otros, dentro de los parámetros normales. Con estos resultados basales, el acondicionamiento se inició con rituximab a una dosis de 500 mg/m² (700 mg) por vía endovenosa (EV), sin presentar interurrencias. Al día siguiente se procede con la infusión de carmustina a una dosis de 300 mg/m² (432 mg), diez minutos antes de finalizar, la paciente presenta rash dérmico de leve intensidad, congestión nasal, odinofagia, dolor torácico, taquicardia (120-140 lpm) e hipertensión (140/90 mmHg), por lo que se suspende la infusión y se inicia tratamiento con hidrocortisona 100 mg y clorfenamina 10 mg parenteral. Adicionalmente, se le realizó un electrocardiograma, evidenciando taquicardia sinusal con bloqueo incompleto de rama derecha, sin signos de isquemia. El estudio de enzimas cardíacas mostró un aumento de sostenido de péptido natriurético cerebral N-terminal (NT-ProBNP) desde 854.8 pg/mL posterior a la suspensión de la infusión hasta 2050 pg/mL un día después, un ligero aumento de la troponina T (TNT) de 0.024 ng/mL, no sugestivo de isquemia y creatina

quinasa MB (CPK-MB) de 1.91 ng/dl dentro de los parámetros normales. Al día siguiente del control de troponinas, estas se encuentran dentro del parámetro de lo normal (TNT: 0.013 ng/ml, CPK-MB: 2.22 ng/dl).

El cuadro de taquicardia mejoró con uso oral de bisoprolol 2.5 mg y el dolor torácico con dosis con bajas de morfina 5 mg EV. Ante sospecha de cardiotoxicidad se decide realizar una ecocardiografía donde se muestra una fracción de eyección de 60% y de strain de -14%, concluyendo que dicho hallazgo fue compatible con cardiotoxicidad aguda, por lo que, se suspendió el acondicionamiento. La paciente continuó recibiendo tratamiento oral con bisoprolol 2,5 mg y furosemida 40 mg c/24h y prolongó su estancia hospitalaria por tres días más, por lo que, la cardiotoxicidad fue considerada como reacción adversa medicamentosa (RAM) grave. Ante ausencia de otras RAMs, es dada de alta para control por consultorio externo. Durante los controles ambulatorios, la paciente no presenta nueva manifestación cardíaca, por lo que, la cardiotoxicidad fue reversible. Ante el antecedente de cardiotoxicidad por carmustina, los especialistas decidieron continuar el tratamiento de mantenimiento con rituximab (375 mg/m²).

DISCUSIÓN

La carmustina (BCNU) es un agente alquilante, derivado de la nitrosourea, de administración parenteral, que se usa solo y en combinación con otros agentes antineoplásicos en el tratamiento de tumores sólidos y a altas dosis como parte de la terapia de acondicionamiento del trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) de linfomas. La cardiotoxicidad por carmustina no está bien descrita. La ficha técnica de este producto no señala a la cardiotoxicidad como una reacción adversa, no obstante, describe taquicardia, dolor en el pecho e hipotensión como RAM raras que pueden aparecer durante o post-infusión del producto. Se han descrito algunos casos de isquemia miocárdica por carmustina inmediatamente posterior a la infusión, lo que han sido considerado como posibles problemas de cardiotoxicidad^(14,15). La página web de VigAccessTM del Centro de Monitoreo de Uppsala, desde el año 1971 hasta la fecha, reporta más de 500 reacciones adversas cardiovasculares relacionadas a carmustina, de las cuales nueve son casos de cardiotoxicidad, sin embargo, no es posible acceder a la información más detallada de estos casos⁽¹⁶⁾.

El mecanismo de cardiotoxicidad varía entre agentes quimioterapéuticos. Se conoce que algunos productos oncológicos convencionales como las antraciclinas, capecitabina y 5-FU producen efectos citotóxicos no específicos en los miocitos. El mecanismo de cardiotoxicidad de BCNU es incierto a pesar de que algunos reportes describen a la isquemia miocárdica como posible mecanismo de cardiotoxicidad de la carmustina^(13,14) y además, existe la evidencia pre-clínica que se caracteriza por la deficiencia de GR2 (glutación reductasa mitocondrial) que regula negativamente la función cardíaca al deteriorar la integridad mitocondrial, aumentando el estrés oxidativo con el complejo I de la proteína S-glutationilación⁽¹⁷⁾ mejorando el

desacoplamiento de la respiración mitocondrial. Pese a ello, en el caso de esta paciente, BCNU sigue siendo el agente quimioterapéutico con mayor sospecha de haber causado la cardiotoxicidad aguda debido a que apareció durante su administración.

Algunas características propias del fármaco que podrían estar asociadas a cardiotoxicidad son la dosis y la forma de administración. Respecto a la dosis, se conoce que existe entre un 5%-25% mayor riesgo de cardiotoxicidad con dosis entre 400-700mg/m² de BCNU^(14,15). En el caso presentado, la paciente recibió dosis por encima de la aprobada para el tratamiento de Linfoma No Hodgkin (>200 mg/m² EV), es decir, dosis alta de 432 mg, lo que podría suponer la causa de este problema de seguridad. En lo que respecta a la forma de administración, a pesar que los síntomas iniciales de la RAM aparecieron durante la infusión, el tiempo de perfusión de la carmustina se dio entre 1 a 2 horas, rango considerado adecuado según la ficha técnica del producto.

Uno de los factores que predisponen a la cardiotoxicidad es el antecedente de haber recibido otros fármacos cardiotoxicos, y más aún, la presencia de esta RAM durante la administración de esos productos⁽²⁾. Al respecto, nuestra paciente recibió seis ciclos del esquema R-CHOP, el que incluye rituximab y doxorubicina, aproximadamente cinco meses, antes de la exposición a carmustina. No obstante, ni durante ni posterior a la exposición a estos productos se observaron signos clínicos ni laboratoriales, o imágenes con signos sugestivos de afecciones cardíacas. A diferencia de carmustina, durante el primer ciclo de infusión la paciente manifestó signos y síntomas de daño cardíaco agudo, haciéndolo el fármaco más sospechoso de haber causado la RAM. Hay evidencia que la doxorubicina además de producir cardiotoxicidad aguda por daño directo al miocito cardíaco y células endoteliales, puede estar asociada a cardiotoxicidad crónica incluso después de 6 años de haber sido administrada⁽¹⁸⁾, sin embargo, en este caso la paciente presentó cardiotoxicidad aguda, por lo tanto, se descarta el efecto de la doxorubicina. Por su parte, el rituximab, a diferencia de la doxorubicina, se administró a dosis altas (700mg/m²) un día previo a la infusión de carmustina sin RAM. No obstante, es importante mencionar que, a pesar que su perfil de cardiotoxicidad no está bien reconocido, su ficha técnica y algunos reportes de la literatura informan angina de pecho, arritmias cardíacas, fallo cardíaco y/o infarto de miocardio, sobre todo en pacientes con enfermedad cardíaca preexistente que reciben quimioterapia^(19,20). Por lo tanto, es poco probable que doxorubicina y rituximab hayan ocasionado la cardiotoxicidad.

Adicionalmente, al tratarse de una sospecha de RAM reportada a través del sistema de Farmacovigilancia de nuestra institución, se procedió a analizar la causalidad usando el algoritmo de Karch y Lasagna modificado para identificar el grado de asociación entre carmustina y la cardiotoxicidad aguda (Tabla 1). De acuerdo a esta herramienta, la asociación fue valorada como "probable" (puntuación = 6). También se evaluó la severidad de la RAM, considerándose como grave por haber prolongado el tiempo de estancia hospitalaria del paciente.

Tabla 1. Evaluación de causalidad en farmacovigilancia, usando el Algoritmo de Karch y Lasagna modificado.

| Descripción | CARDIOTOXICIDAD AGUDA REVERSIBLE - CARMUSTINA | |
|-------------------------|---|---|
| Criterios de Evaluación | a. Secuencia temporal: | 2 |
| | b. Conocimiento previo: | 1 |
| | c. Efecto al retiro del fármaco: | 2 |
| | d. Efecto de re-exposición: | 0 |
| | e. Causas alternativas: | 0 |
| | f. Factores contribuyentes: | 0 |
| | g. Exploraciones complementarias: | 1 |
| | Puntaje final | 6 |
| Categoría de causalidad | PROBABLE | |
| Categoría de Gravedad | GRAVE | |
| Análisis resumido | (a) la reacción adversa apareció durante la administración endovenosa; (b) la cardiotoxicidad no se encuentra descrito en ficha la técnica, hay pocos reportes de caso (Pubmed, otros). (c) RAM mejora y se administró una sola vez; (d) no hay re-exposición, (e) no hay suficiente evidencia para establecer una posible relación alternativa (f) Edad, género, dosis altas, otros. (g) Hay datos de exámenes pre RAM y Post RAM, exámenes auxiliares que permiten hacer el diagnóstico del caso. | |

*RAM: Reacción adversa a medicamentos

CONCLUSIONES

Este caso de cardiotoxicidad aguda reversible es relevante porque podría ser considerado una señal en farmacovigilancia, es decir, información que sugiere un posible nuevo problema de seguridad de carmustina, ya que, no se describe en la ficha técnica del producto. Conocer este problema de seguridad en los pacientes expuestos a carmustina, permite al clínico identificarlo oportunamente y brindar un tratamiento adecuado, previniendo desenlaces fatales.

RECOMENDACIONES

Se recomienda realizar farmacovigilancia activa a los fármacos oncológicos para prevenir la severidad y letalidad de reacciones adversas como la cardiotoxicidad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Madonna R. Diagnóstico y prevención de la cardiotoxicidad inducida por fármacos antineoplásicos: de la imagen a las tecnologías «ómicas». Rev Esp Cardiol. 2017;70(7):576-82.

2. Pai VB, Nahata MC. Cardiotoxicity of Chemotherapeutic Agents. Drug Saf. 2000;22(4):263-302.

3. López-Fernández T, Martín A, Santaballa A, Montero Á, García R, Mazón P, et al. Cardio-Onco-Hematología en la práctica clínica. Documento de consenso y recomendaciones. Rev Esp Cardiol. 2017;70(6):474-86.

4. Plana JC, Galderisi M, Barac A, Ewer MS, Ky B, Scherrer-Crosbie M, et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr. 2014;27(9):911-39.

5. Herrmann J. Adverse cardiac effects of cancer therapies: cardiotoxicity and arrhythmia. Nat Rev Cardiol. 2020;17(8):474-502.

6. Thomas SA. Chemotherapy Agents That Cause Cardiotoxicity. US Pharm. 2017;42(9):24-33.

7. Csapo M, Lazar L. Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity: Pathophysiology and Prevention. Clujul Med. 2014;87(3):135-42.

8. Berardi R, Caramanti M, Savini A, Chiellini S, Pierantoni C, Onofri A, et al. State of the art for cardiotoxicity due to chemotherapy and to targeted therapies: a literature review. Crit Rev Oncol Hematol. 2013;88(1):75-86.

9. Suter TM, Ewer MS. Cancer drugs and the heart: importance and management. Eur Heart J. 2013;34(15):1102-11.

10. Ng ZY, Bishton M, Ritchie D, Campbell R, Gilbertson M, Hill K, et al. A multicenter retrospective comparison of induction chemoimmunotherapy regimens on outcomes in transplant-eligible patients with previously untreated mantle cell lymphoma. Hematol Oncol. 2019;37(3):253-60.

11. UNIVADIS. Guías clínicas del linfoma de Hodgkin (NCCN, 2020). [citado el 14 de junio de 2021]. Disponible en: <https://www.univadis.es/viewarticle/guias-clinicas-del-linfoma-de-hodgkin-nccn-2020-729035>

12. Polonsky TS, DeCara JM. Risk factors for chemotherapy-related cardiac toxicity. Curr Opin Cardiol. 2019;34(3):283-8.

13. Rotz SJ, Ryan TD, Hayek SS. Cardiovascular disease and its management in children and adults undergoing hematopoietic stem cell transplantation. J Thromb Thrombolysis. 2021;51(4):854-69.

14. Kanj SS, Sharara AI, Shpall EJ, Jones RB, Peters WP. Myocardial ischemia associated with high-dose carmustine infusion. Cancer. 1991;68(9):1910-2.

15. Genet P, Pulik M, Gallet B, Lionnet F, Jondeau K, Touahri T, et al. Acute myocardial ischemia after high-dose therapy with BEAM regimen. Bone Marrow Transplant. 2002;30(4):253-4.

16. VigiAccess. Adverse reactions to carmustine. [citado 18 de septiembre de 2021]. Disponible en: <http://www.vigiaccess.org/>

17. Kang PT, Chen C-L, Ren P, Guarini G, Chen Y-R. BCNU-induced gR2 defect mediates S-glutathionylation of Complex I and respiratory uncoupling in myocardium. Biochem Pharmacol. 2014;89(4):490-502.

18. Chatterjee K, Zhang J, Honbo N, Karliner JS. Doxorubicin Cardiomyopathy. Cardiology. 2010;115(2):155-62.

19. EMA. Mabthera product information. Ficha técnica. [citado 18 de septiembre de 2021]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mabthera-epar-product-information_es.pdf

20. Ng KH, Dearden C, Gruber P. Rituximab-induced Takotsubo syndrome: more cardiotoxic than it appears? BMJ Case Rep. 2015;2015:bcr2014208203.