



**IETSI**  
EsSalud

INSTITUTO DE  
EVALUACIÓN DE  
TECNOLOGÍAS EN  
SALUD E  
INVESTIGACIÓN

# SEGURIDAD DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y DISPOSITIVOS MÉDICOS

## Sesión N°9: Caso Clínico de RAM y la evaluación de causalidad

PONENTE: M.C. TANIA SOLIS YUCRA

Miembro del equipo del Centro de Referencia Institucional de Farmacovigilancia y  
Tecnovigilancia de EsSalud



# NOTIFICACIÓN DE SRAM

CENTRO DE REFERENCIA INSTITUCIONAL DE FARMACOVIGILANCIA Y TECNOVIGILANCIA DE ESSALUD  
ANEXO Nº 04  
FORMATO DE REPORTE DE SOSPECHA DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS Y OTROS PRODUCTOS FARMACÉUTICOS

CONFIDENCIAL

**A. DATOS DEL PACIENTE**

Nombres o iniciales(*):	Historia Clínica: 2057410	Edad (*): 64
Sexo (*) <input checked="" type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M	Peso(Kg): 52	DNI o Autogenerado:
Centro Asistencial(*):	Servicio: Herziología Especializada	Cama: 7

Diagnóstico Principal o CIE10: Linfoma del Manto

**B. REACCIONES ADVERSAS SOSPECHADAS:**

Describir la reacción adversa (\*)

Pele presento al término de Infusión de Carnation, Rash  
Dermico tocinofijis + Toqueando Persistente.  
EKG: Bloqueo Incompleto de Rama Derecha (Frecuía Normal)  
Po BNP: 854 luego 2030.  
Ecocardiografía: Stenosis -Mx.  
Cardiotoxicidad

Fecha de inicio de RAM (\*): 20/05/21  
Fecha final de RAM: 20/05/21  
Farmacovigilancia intensiva:  SI  NO

Gravedad de la RAM (Marcar con X)

Leve  Moderada  Grave

Evolución de RAM (Marcar con X)

Re-aparición por re-exposición  
 Recuperado  
 Aún no se recupera  
 Produjo discapacidad/incapacidad  
 Produjo o prolongó su hospitalización  
 Puso en grave riesgo la vida del paciente  
 Muerte. Fecha: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_  
 Produjo anomalía congénita  
 Desconocido  
 Otro: \_\_\_\_\_

Resultados relevantes de exámenes de laboratorio posiblemente asociados a la RAM (incluir fechas pre-RAM y post-RAM)

Toqueando, Aumento de Frecuía Cardíaca Po BNP, y alteración EKG + Ecocardiografía con Stenosis -Mx.





# NOTIFICACIÓN DE SRAM



Observaciones adicionales relevantes de la historia clínica

ANTECEDENTES: Sin Antecedentes

Insuficiencia Renal       Insuficiencia Hepática       Embarazo      Alergia a: \_\_\_\_\_

HÁBITOS NOCIVOS:       Alcohol       Tabaco      Otro: \_\_\_\_\_

**C. MEDICAMENTO(S) U OTRO(S) PRODUCTO(S) FARMACÉUTICO(S) SOSPECHOSO(S)** (No olvidar: Para productos biológicos debe registrar el nombre comercial, laboratorio fabricante, número de registro sanitario y número de lote)

Nombre comercial y genérico*	Laboratorio	Lote	Dosis/ Frec. *	Vía de Adm.	Fecha inicio*	Fecha final /suspensión*	Fecha reexposición*	Indicación terapéutica o CIE 10		
<u>Cornustin</u>			<u>432 mg</u>	<u>EV</u>	<u>20/03/21</u>	<u>20/03/21</u>		<u>C83.9</u>		
<b>Suspensión (Marcar con X)</b>		<b>Si</b>	<b>No</b>	<b>No aplica</b>	<b>Re exposición (Marcar con X)</b>			<b>Si</b>	<b>No</b>	<b>No aplica</b>
1) ¿Desapareció la RAM al suspender el producto farmacéutico sospechoso?			<input checked="" type="checkbox"/>		1) ¿Apareció la RAM al administrar nuevamente el medicamento u otro producto farmacéutico?					
2) ¿Desapareció la RAM al disminuir la dosis?			<input checked="" type="checkbox"/>		2) ¿El paciente ha presentado anteriormente la RAM al medicamento u otro producto farmacéutico?				<input checked="" type="checkbox"/>	

El paciente recibió tratamiento para la reacción adversa  Si  No      Especifique: Bisoprolol / Fentapil / Hidrocortisona

**D. MEDICAMENTO(S) U OTRO(S) PRODUCTO(S) FARMACÉUTICO(S) CONCOMITANTE(S) UTILIZADO(S) EN LOS 3 ÚLTIMOS MESES** (excluir medicamento(s) u otro(s) producto(s) farmacéutico(s) para tratar la reacción adversa)

Nombre comercial y genérico	Dosis/ frecuencia	Vía de Adm.	Fecha inicio	Fecha final	Motivo de prescripción
<u>Metaxolol</u>	<u>700 mg</u>	<u>EV</u>	<u>17/03/21</u>	<u>17/03/21</u>	<u>Condicionamiento</u>

**E. DATOS DEL NOTIFICADOR**

Nombres y apellidos(\*): [Redacted]

Teléfono o Correo electrónico(\*): [Redacted]

Profesión(\*): Medico      Fecha de notificación: 22/03/21      N° Notificación: \_\_\_\_\_

Los campos (\*) son obligatorios

"Notificar es Prevenir"

## CARDIOTOXICIDAD ASOCIADO AL USO DE CARMUSTINA: REPORTE DE CASO

### RESUMEN

**Introducción:** La carmustina es un agente alquilante indicado para el tratamiento del linfoma no Hodgkin y otras neoplasias. Frecuentemente es administrado en combinación con un anticuerpo monoclonal como parte del acondicionamiento en el trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos. Se reporta el caso de un paciente con cardiotoxicidad inducida por carmustina.

**Reporte de un caso:** Paciente mujer de 64 años con linfoma de células del manto estadio IV con 6 ciclos de quimioterapia R-CHOP en remisión completa que se programa esquema de acondicionamiento mieloablativo con R-BEAM. Inicia terapia de acondicionamiento con Rituximab 500mg/m<sup>2</sup> (700mg) sin interurrencias. Al día siguiente se le administra Carmustina a 300mg/m<sup>2</sup> (432mg) y minutos previos al término de la infusión, la paciente presenta rash dérmico, odinofagia, dolor torácico y taquicardia sinusal persistente motivo por el cual se suspende la infusión; el electrocardiograma mostró un bloqueo incompleto de rama derecha, sin elevación de troponinas pero sí péptido natriurético-B con 854.8 pg/mL, el ecocardiograma reportó una fracción eyección ventrículo izquierdo de 60 %, Strain -14% e insuficiencia aórtica leve. Motivo por el que se decide suspender el proceso de trasplante autólogo por toxicidad cardiológica.

**Conclusión:** Es rara la frecuencia de aparición de cardiotoxicidad por carmustina según la literatura científica, sin embargo existen factores que pueden predisponer a la cardiotoxicidad, por ello tras la evaluación el algoritmo de causalidad de Karch y Lasagna modificado por el sistema peruano de farmacovigilancia, la causalidad para el caso reportado resulta probable, por ello sigue siendo importante el monitoreo previo, durante y posterior de la quimioterapia, para evitar la evolución a una insuficiencia cardiaca irreversible. Por lo que se recomienda realizar farmacovigilancia de fármacos oncológicos para prevenir la severidad y letalidad de reacciones adversas como la cardiotoxicidad.

Palabras clave: Linfoma no Hodgkin; carmustina; cardiotoxicidad; farmacovigilancia.





# INTRODUCCIÓN

La cardiotoxicidad puede ser un efecto adverso de la QT; puede ser de aparición precoz, a medio plazo o debutar tardíamente.

El CSE Cardiología, Oncología, RT y Hematología, define cardiotoxicidad como una reducción de la FEVI mayor de 10 % respecto al valor basal.

**Manifestación:** ↑~PA, trombosis, cambios EKG, bradicardia, hipotensión o arritmias, hasta una IC reversible/no reversible.

**factores de riesgo:** QT previa con antraciclinas, dosis acumulada, el total de la dosis administrada en un ciclo o en un día, la velocidad de adm, tasa de adm y horario de adm, edad, sexo, antec de radiación de mediastino o trast cardiovasculares preexistentes, combinación con otros fármacos cardiotoxicos y desórdenes de electrolitos.

La literatura científica refiere a las antraciclinas, trastuzumab o RT, como los agentes que presentan mayor incidencia de toxicidad cardíaca.

Otros antineoplásicos han reportado una asociación, con frecuencia rara; dentro de ellos se encuentran la ciclofosfamida, mitomicina, paclitaxel, fluorouracilo y carmustina. entre otros agentes. Generalmente utilizados como parte del acondicionamiento en TPH.

En el TTO de LNH, se utiliza el acondicionamiento R-BEAM (Carmustina, Etopósido, Citarabina, Melfalán - Rituximab).



Existen múltiples publicaciones la **FEVI**, es una herramienta para valorar la función ventricular izquierda, pero en la práctica se ha convertido en un **marcador tardío de cardiotoxicidad**. No obstante, el **strain longitudinal global (SLG)**, ha evidenciado la **superioridad respecto a la FEVI** en paciente en QT, considerándose como un **marcador de función cardíaca mucho más sensible**, por lo que, el **control adecuado con SLG**, estaría asociado con un **riesgo menor** de presentar un deterioro importante de la FEVI, y podría atribuírsele un **efecto de cardioprotección precoz en pacientes en TTO con QT**.



# REPORTE DE CASO

## REVISIÓN CRONOLÓGICA DE LA HCL ELECTRÓNICA/FÍSICA

Paciente de 64 años de edad, con antecedente de otitis crónica e histerosalpingooforectomía hace 10 años que ingresa al HNIII de EsSalud, donde es diagnosticada con LNH de células del manto estadio clínico IV en el 2019, e inicia QT adyuvante con “R-CHOP” por 6 ciclos, además de 4 ciclos de mantenimiento con rituximab c/2 meses (entre 2019 – 2020); tras finalizar la QT se le realizan exámenes para valorar la respuesta al TTO y considerar el trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TPH) como consolidación. Su estudio de aspirado de medula ósea, citometría de flujo y biopsia de medula ósea no muestran presencia de enfermedad residual y el estudio de imágenes por PET-CT muestra ausencia de lesiones metabólicas activas. Se realiza la colecta de progenitores hematopoyéticos, obteniéndose una colecta adecuada. 2 meses después se le refiere y hospitalizada en el HNIV, para iniciar el proceso de TPH.

R-CHOP: Rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona

# REPORTE DE CASO

## REVISIÓN CRONOLÓGICA DE LA HCL ELECTRÓNICA/FÍSICA

En **hospitalización**, le realizan una revisión por especialidades y exámenes auxiliares pre trasplante para valorar su estado basal donde se muestra una función pulmonar conservada, EKG y ecocardiograma conservados, ORL (No riesgo para un TPH), geriatría (valoración geriátrica integral: "FIT"), examen odontológico (sin focos infecciosos), Ex laboratoriales (Hb: 13.5 g/dL, Glóbulos Blancos: **3.860 x10<sup>9</sup>/L**, (RAN, PQT, U, Cr→Normal), electrolitos séricos conservados, Transaminasas y DHL normales, TP y TTP normales, serología para HIV/HTLV-I/HvByC/TORCH/EBV (parámetros normales); con estos resultados basales, se programa esquema de acondicionamiento estándar con R-BEAM.

**Se inicia** con rituximab a una dosis de 500mg/m<sup>2</sup> (700 mg) por infusión EV, sin presentar interurrencias. Al día siguiente se procede con la infusión EV de **carmustina a una dosis de 300mg/m<sup>2</sup> (432mg), diez minutos previos a terminar la infusión EV**, la paciente presenta rash dérmico de leve intensidad, congestión nasal y odinofagia asociado dolor torácico, taquicardia (120-140 lpm) e hipertensión (140/90 mmHg). Ante persistencia del cuadro, deciden **suspender la infusión**. Recibe tto sintomático con hidrocortisona 100 mg y clorfenamina 10mg (EV), horas después le realizan **EKG, donde evidencian taquicardia sinusal con bloqueo incompleto de rama derecha**, No signos de isquemia; las enzimas cardiacas muestra un aumento sostenido de **NT-ProBNP en 854.8 pg/mL** posterior a la suspensión de la infusión y un día después en **2050 pg/mL**, Troponina **T (TNT): 0.024 ng/mL** (leve ↑), no sugestivo de isquemia y CPK-MB: 1.91 ng/dl (normal), 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).

R-BEAM: Rituximab, carmustina, etopósido, citarabina, melfalán

# FUENTE DE INFORMACIÓN DEL CASO DE SRAM

## REVISIÓN CRONOLÓGICA DE LA HCL ELECTRÓNICA/FÍSICA

El cuadro de taquicardia mejora con uso de bisoprolol 2.5mg VO y se controla dolor torácico con dosis bajas de morfina 5mg EV. Ante sospecha de cardiotoxicidad se decide realizar **ecocardiografía donde se muestra una FEVI 60% y Strain -14%**, concluyendo que dicho hallazgo es compatible con **signos tempranos de cardiotoxicidad precoz**, por lo que se decide la **suspensión del esquema de acondicionamiento**. Paciente mantiene Tto con bisoprolol 2.5mg VO c/24h y furosemida 40 mg VO. La paciente continuó hospitalizada por tres días más para vigilancia. Ante ausencia de pancitopenia u otra reacción adversa, es dado de alta para control por consultorio externo.

Durante controles ambulatorios paciente solo presenta una plaquetopenia ( $78 \times 10^3/\text{mm}^3$ ) sin nueva manifestación cardíaca. Ante el antecedente de la reacción adversa severa de toxicidad cardíaca se recomienda a la paciente **continuar tratamiento de mantenimiento de Rituximab (375 mg/m<sup>2</sup>)**.



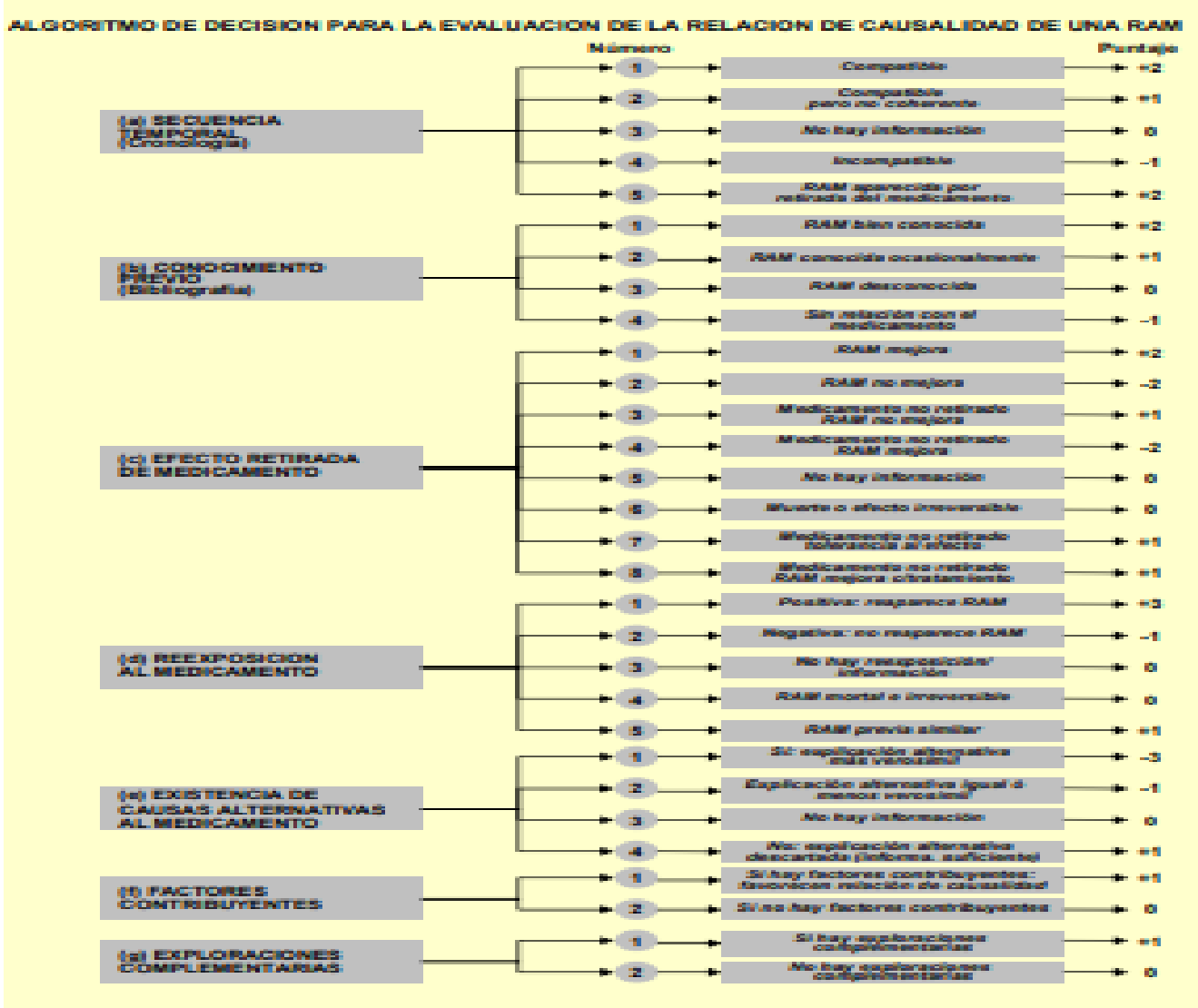
## DISCUSIÓN

# Discusión

- La carmustina (BCNU) es un agente alquilante administrado por VE que se usa solo y en combinación con otros agentes antineoplásicos en el tto de diversas formas de cáncer.
- Para el LNH de células del manto (LCM) uno de los esquemas más comunes es la inducción a base de rituximab, ciclofosfamida, hidroxidaunomicina (doxorubicina), vincristina y prednisona (R-CHOP) por 6 ciclos, y según respuesta se valora el trasplante autólogo. (Adela M, 2017) (Geisler CH, et al; 2008) (Alfonso, G. y col. 2012) (sociedad de Leucemia y linfoma, 2018)
- El “régimen de acondicionamiento” a base de rituximab 500 mg/m<sup>2</sup>, carmustina 300 mg/m<sup>2</sup>, etopósido 200 mg/m<sup>2</sup>, citarabina 400 mg/m<sup>2</sup> y melfalán 140 mg/m<sup>2</sup> (R-BEAM) es considerado el gold estándar en esta patología, siendo capaz de prolongar la sobrevida libre de enfermedad (SLE) y sobrevida global (SG); tal como refiere un actual estudio (Minard-Colin V, et al; 2020) en pacientes jóvenes y pediátricos donde el índice de curación incrementó hasta en un 95%.



DISCUSIÓN DE CASO: ALGORITMO KARCH Y LASAGNA MODIFICADO



7 CRITERIOS PARA LA EVALUACIÓN DE CAUSALIDAD

1 CATEGORÍA DE CAUSALIDAD



1 CATEGORÍA DE GRAVEDAD



# EVALUACIÓN DE SRAM

## 1. SECUENCIA TEMPORAL

A. ¿LA SRA OCURRIÓ DURANTE/DESPUÉS DE LA TOMA DEL PF?

No se sabe

No

SÍ

B. ¿La SRA ES COHERENTE CON EL MECANISMO DE ACCIÓN O EL PROCESO IDIOSINCRÁTICO?

NO

POCO

SÍ

C. ¿LA SRA APARECIÓ POR EL RETIRO DEL MEDICAMENTO O?

SÍ

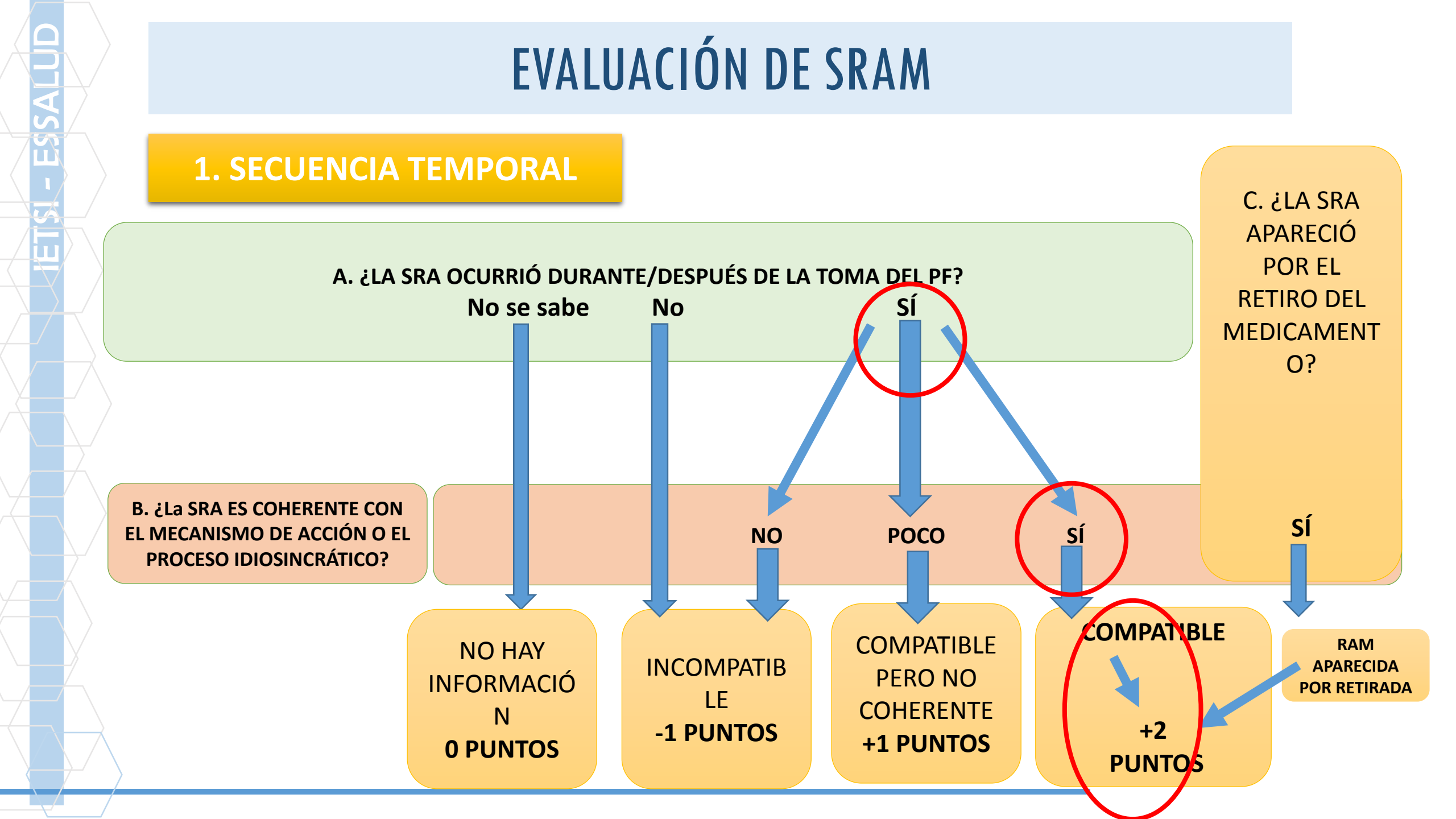
NO HAY  
INFORMACIÓN  
0 PUNTOS

INCOMPATIBLE  
-1 PUNTOS

COMPATIBLE  
PERO NO  
COHERENTE  
+1 PUNTOS

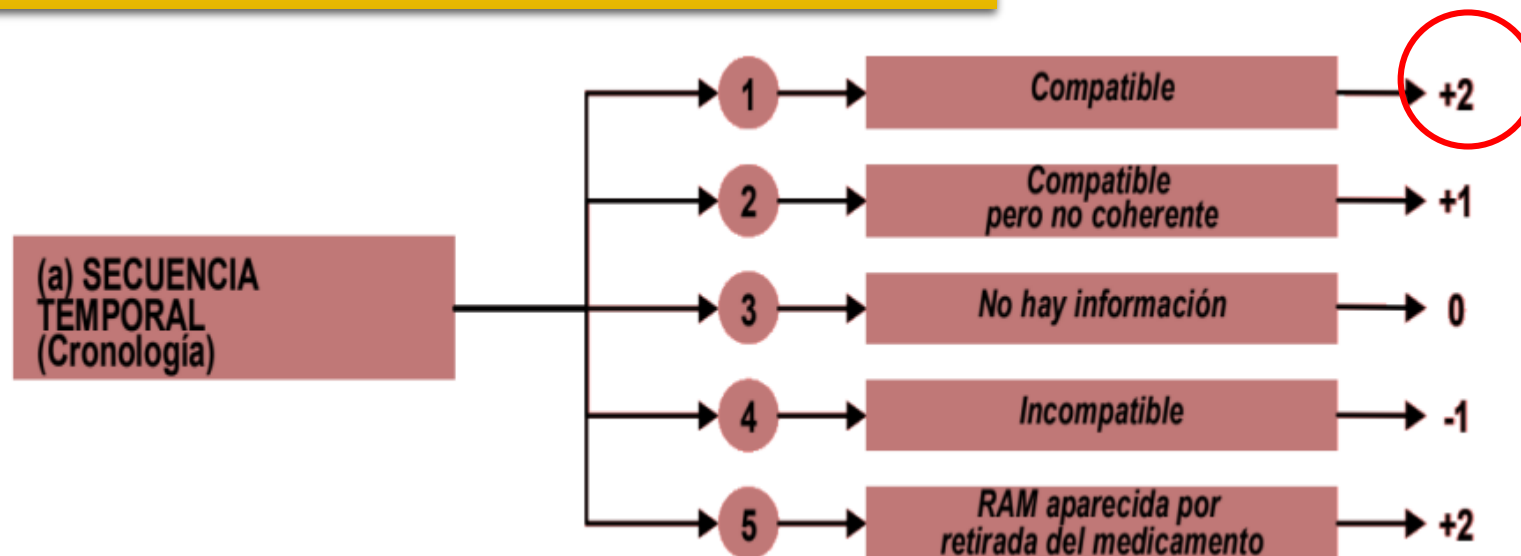
COMPATIBLE  
+2  
PUNTOS

RAM  
APARECIDA  
POR RETIRADA



# EVALUACIÓN DE SRAM

## 1. SECUENCIA TEMPORAL



### SUSTENTO

- **La SRAM sucedió durante** la infusión endovenosa de carmustina (10 min previo al término de infusión EV)
- Las Fechas de inicio y fin de la toma del medicamento: **Fue el mismo día, 20/03/20**
- Las Fechas de inicio y fin de la “supuesta” reacción adversa: FI(**20/03/20**), F. Final de la SRAM (**1 sem después aprox.**)

# EVALUACIÓN DE SRAM

## 2. CONOCIMIENTO PREVIO

A. ¿La RAM aparece en la ficha técnica y/o prospecto o en formulario de medicamentos ?

SÍ

NO

B. ¿La RAM aparece en Vigibase y/o reportes de casos?

SÍ

NO

BIEN  
CONOCIDA  
+2 PUNTOS

CONOCIDA EN  
REFERENCIAS  
OCASIONALES  
+1 PUNTOS

DESCONOCIDA  
0  
PUNTOS

EXISTE  
INFORMACIÓN  
EN CONTRA  
-1 PUNTOS

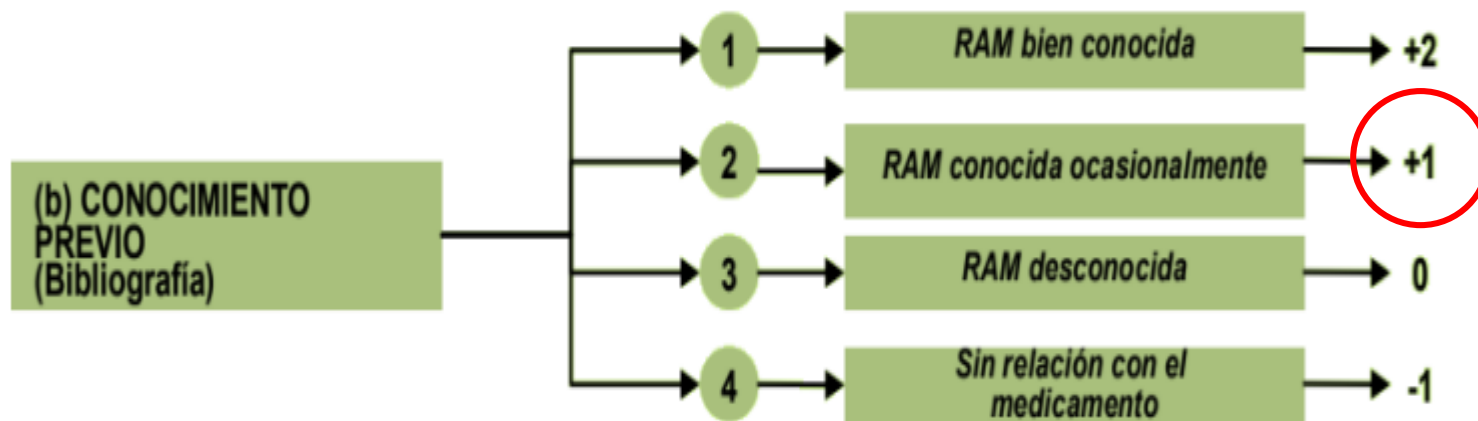
C. ¿El mecanismo de acción es totalmente opuesto a la reacción adversa?

SÍ



# EVALUACIÓN DE SRAM

## 2. CONOCIMIENTO PREVIO



### SUSTENTO

- La FT de carmustina **NO menciona a la cardiotoxicidad** como una RAM,
- Tras la búsqueda de la literatura científica en diferentes bases de datos (Pubmed, Google scholar, micromedex, Vigiacces™, otros); se encontró un reporte de caso que asoció carmustina con IMA.
- En VigiAcces™ /Uppsala, existen ocho notificaciones de cardiotoxicidad asociado a carmustina, sin embargo, no es posible acceder a la información más detallada de estos casos.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1655228/>

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

BiCNU 100 mg Polvo y disolvente para solución para perfusión EFG

Sistema MedDRA de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
		<i>21-35 días, recuperación de 42-56 días; acumulativo, relacionado con la dosis, tardío y a menudo bifásico.</i>
Trastornos del sistema nervioso	muy frecuentes	Ataxia, mareos, dolor de cabeza.
	frecuentes	Encefalopatía (terapias con dosis elevadas y dosis limitadas).
	no conocida	Dolor muscular, “status epilepticus”, convulsiones, ataque de epilepsia.
Trastornos oculares	muy frecuentes	Toxicidades oculares, enrojecimiento conjuntival transitorio y visión borrosa, hemorragias en la retina.
Trastornos cardíacos	muy frecuentes	Hipotensión, debido al contenido en alcohol del diluyente (terapias con dosis elevadas)
	no conocida	Taquicardia, dolor en pecho.
Trastornos vasculares	muy frecuentes	Flebitis.
	raras	Trastorno veno-oclusivo (terapia con altas dosis).
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	muy frecuentes	<i>Toxicidad pulmonar, fibrosis intersticial (con terapia prolongada y dosis acumuladas &gt; 1400 mg/m<sup>2</sup>) Neumonitis (en dosis &gt;450 mg/m<sup>2</sup>).</i>
	raras	<i>Fibrosis intersticial (con dosis más bajas).</i>

Case Reports > Cancer. 1991 Nov 1;68(9):1910-2.

doi: 10.1002/1097-0142(19911101)68:9<1910::aid-cnrcr2820680911>3.0.co;2-e.

## Myocardial ischemia associated with high-dose carmustine infusion

S S Kanj <sup>1</sup>, A I Sharara, E J Shpall, R B Jones, W P Peters

Affiliations + expand

PMID: 1655228 DOI: 10.1002/1097-0142(19911101)68:9<1910::aid-cnrcr2820680911>3.0.co;2-e

### Abstract

Carmustine (BCNU), a nitrosourea derivative, is an antineoplastic agent used recently for the treatment of human solid tumors and lymphomas in high doses with autologous bone marrow transplantation. Cardiac toxicity related to BCNU has not been described well. Three patients are reported without a history of angina pectoris who had clinical and electrocardiographic evidence of myocardial ischemia during and immediately after BCNU infusion. The incidence, cause, and mechanism of such a side effect are unknown but should be considered in patients receiving high-dose carmustine infusions.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1655228/>




## GLUTATHIONE REDUCTASE, REDOX HOMEOSTASIS, AND MITOCHONDRIAL DYSFUNCTION

### **BCNU-induced GR Deficiency in the Myocardium Causes Systolic Dysfunction**

BCNU (1, 3-bischloroethyl-1-nitrosourea, generic name: carmustine) is an anti-cancer drug that is used in the chemotherapy of brain cancer, multiple myeloma and lymphoma.<sup>32</sup> BCNU decomposes to form an alkylating moiety interacting with DNA and a carbamylating moiety that inactivates GR in a NADH-dependent manner.<sup>26</sup> Rats were subjected to intraperitoneal injection of BCNU (10 mg/kg/day) for 4 days and myocardial function was then measured using echocardiography. As indicated in Fig. 5, BCNU treatment significantly decreased the parameters of heart rate, ejection fraction (decreased from  $75.6 \pm 2.7\%$  to  $58.0 \pm 1.8\%$ ,  $n=5$ ), fractional shortening, and cardiac output (decreased from  $119.3 \pm 5.2$  to  $81.2 \pm 7$  ml/min,  $n=5$ ), indicating that BCNU has cardiotoxicity and impaired cardiac function. Furthermore, left ventricular internal diameter (LVID) of the rat hearts has significantly increased from  $4.1 \pm 0.3$  to  $5.4 \pm 0.3$  mm, and left ventricular volume at systole also significantly increased from  $77.4 \pm 12.8$  to  $139.1 \pm 14.3$   $\mu$ l; however, no significant difference in LVID at diastole was observed. This indicates that BCNU has caused the systolic dysfunction. This corroborates with the previous study which showed

Search



**Carmustine** contains the active ingredient(s): **Carmustine**.  
Result is presented for the active ingredient(s).  
Total number of records retrieved: **3256**. 

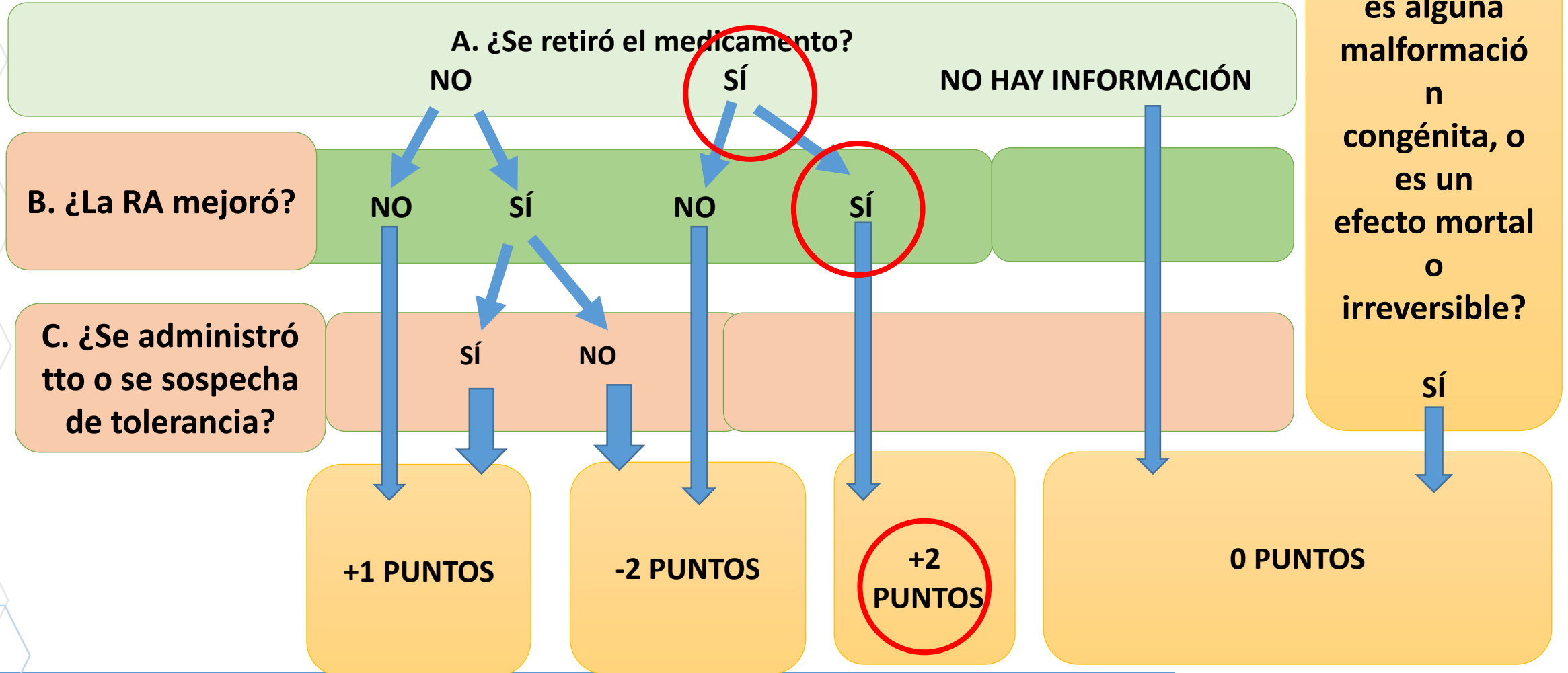
## Distribution

### ▼ Adverse drug reactions (ADRs)

- ▶ Blood and lymphatic system disorders (529)
- ▼ Cardiac disorders (207)
  - Tachycardia (63)
  - Atrial fibrillation (27)
  - Cardiac arrest (17)
  - Cardiac failure (13)
  - Cardiomyopathy (11)
  - Bradycardia (10)
  - Cardiac failure congestive (9)
  - Palpitations (9)
  - Cardiac disorder (8)
  - Cardiotoxicity (8)**
  - Myocardial ischaemia (7)
  - Pericardial effusion (6)

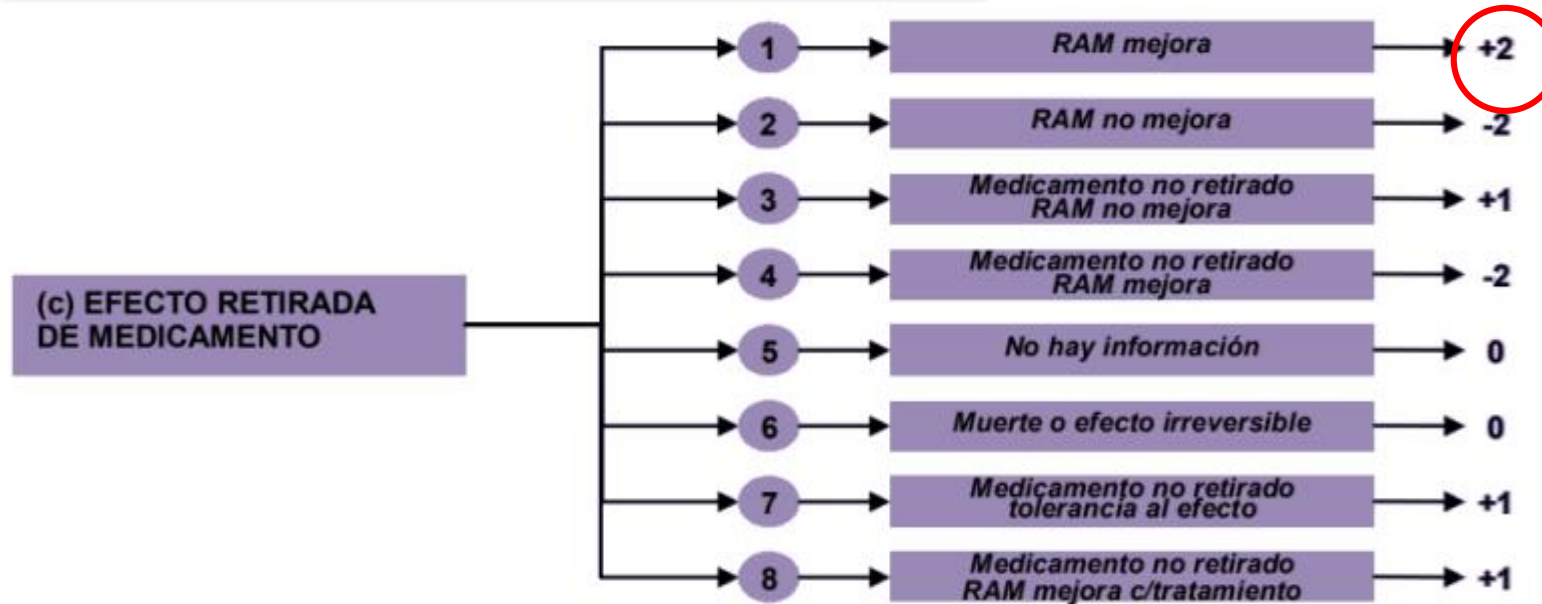
# EVALUACIÓN DE SRAM

## 3. RETIRO DEL MEDICAMENTO



# EVALUACIÓN DE SRAM

## 3. RETIRO DEL MEDICAMENTO

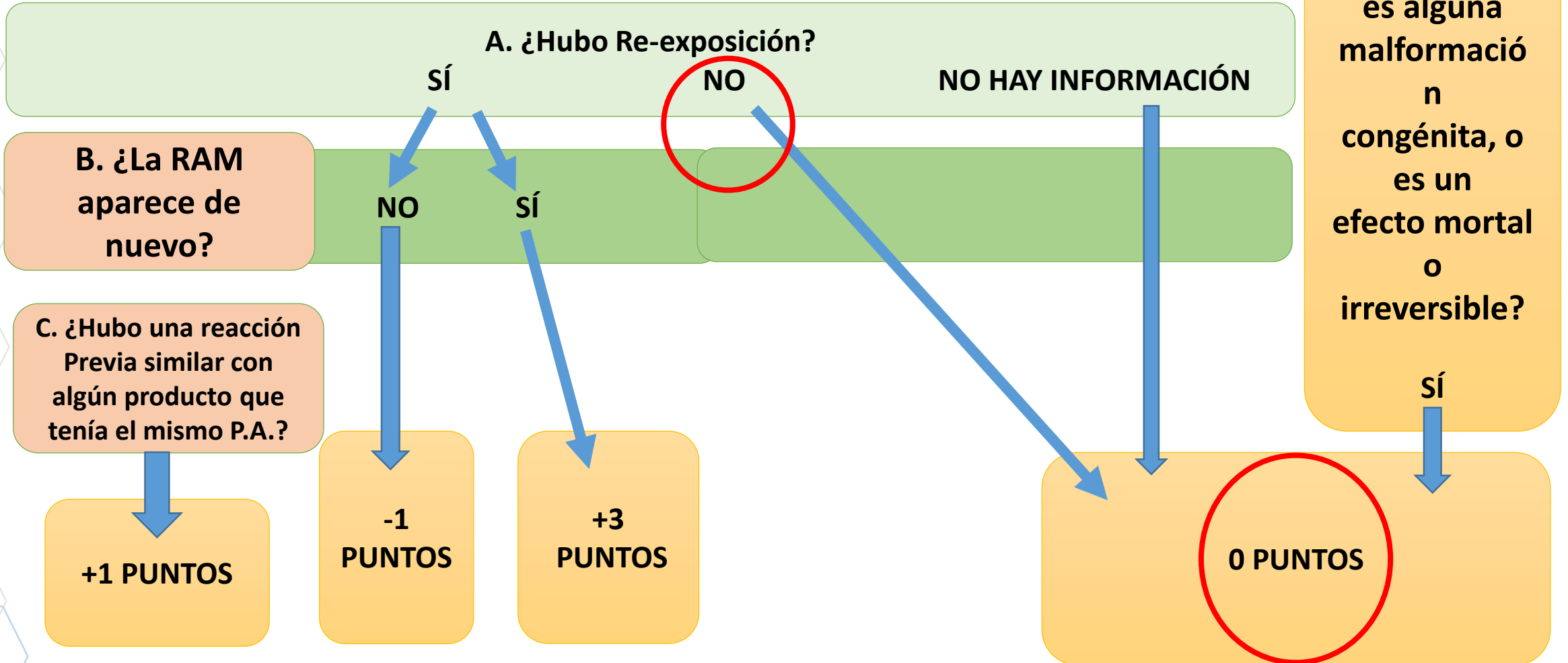


SUSTENTO

- Se **suspende la infusión de carmustina** una vez iniciado los signos y síntomas de reacción adversa,
- La paciente evoluciona favorablemente con los días tras la suspensión del agente y con Tto,
- Solo recibió una sola dosis de carmustina.

# EVALUACIÓN DE SRAM

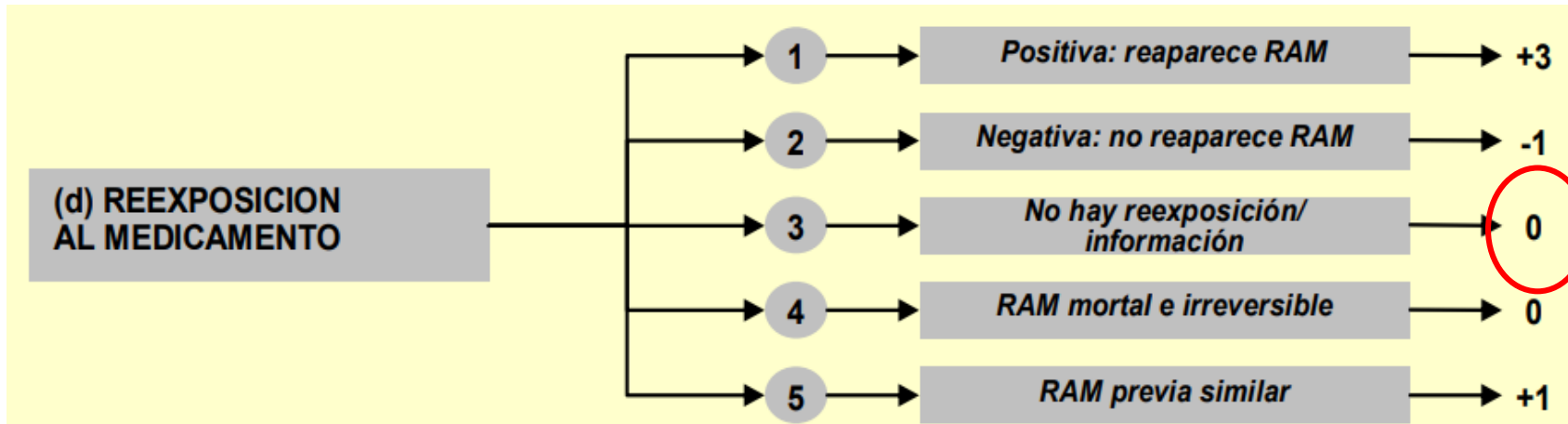
## 4. EFECTO DE LA RE-EXPOSICIÓN





# EVALUACIÓN DE SRAM

## 4. EFECTO DE LA RE-EXPOSICIÓN

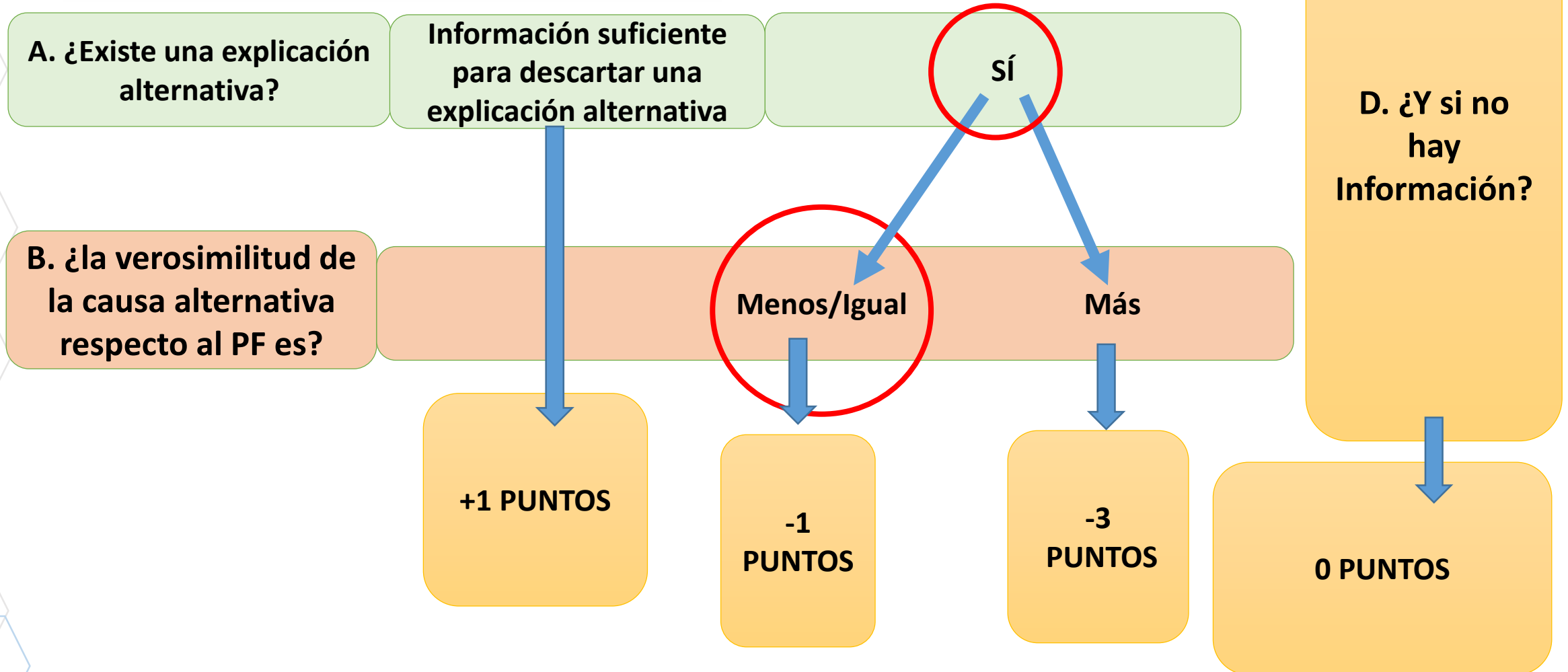


### SUSTENTO

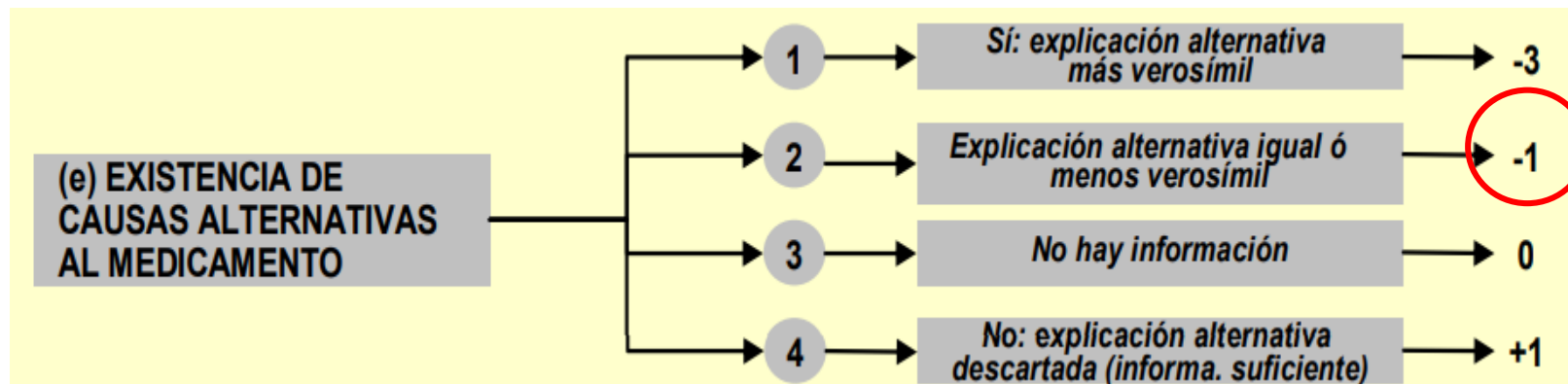
- La información objetiva de la notificación, el informe enviado por el comité de FV y la búsqueda de la HCLe, NO refieren una re-exposición.
- Se suspendió carmustina tras la SRAM y no se le volvió a administrar.

# EVALUACIÓN DE SRAM

## 5. CAUSA ALTERNATIVA



## 5. CAUSAS ALTERNATIVAS



### SUSTENTO

- toma medicamentos concomitantes?: Si, QT previa, y un día previo con Rituximab.
- La patología de base NO puede presentar algún síntoma o signo parecido a la RAM

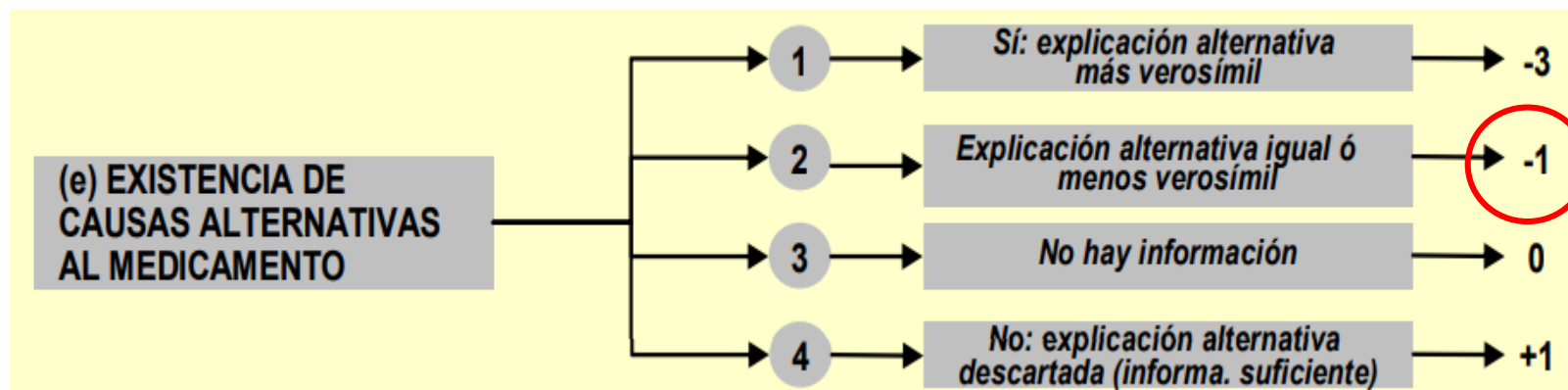
- tto previo con antraciclina (R-CHOP/doxorubicina) por 6 ciclos y el mantenimiento con rituximab cada 2 meses-MA-dosis acumulada,
- GPC: el rango de dosis para doxorubicina es 50 mg/m<sup>2</sup> c/21 días, comparando la dosis administrada en la paciente, se observa que recibió por 6 ciclos un total aproximado de 300 mg/m<sup>2</sup>, sin embargo el mayor riesgo de cardiotoxicidad esta con dosis entre 400-700mg/m<sup>2</sup>
- la dosis mantuvo un rango permitido, y se suma a ello, la falta de manifestaciones clínicas, EKG conservado, ecocardiograma normal y exámenes laboratoriales dentro de lo normal, previo a la infusión de carmustina.

Pai VB, Nahata MC. Cardiotoxicity of Chemotherapeutic Agents. Drug-Safety. 1 de abril de 2000;22(4):263-302

Guías clínicas del linfoma de Hodgkin (NCCN, 2020), <https://www.univadis.es/viewarticle/guias-clinicas-del-linfoma-de-hodgkin-nccn-2020-729035>

Kanj SS, Sharara AI, Shpall EJ, Jones RB, Peters WP. Myocardial ischemia associated with high-dose carmustine infusion. Cancer. 1 de noviembre de 1991;68(9):1910-2

## 5. CAUSAS ALTERNATIVAS



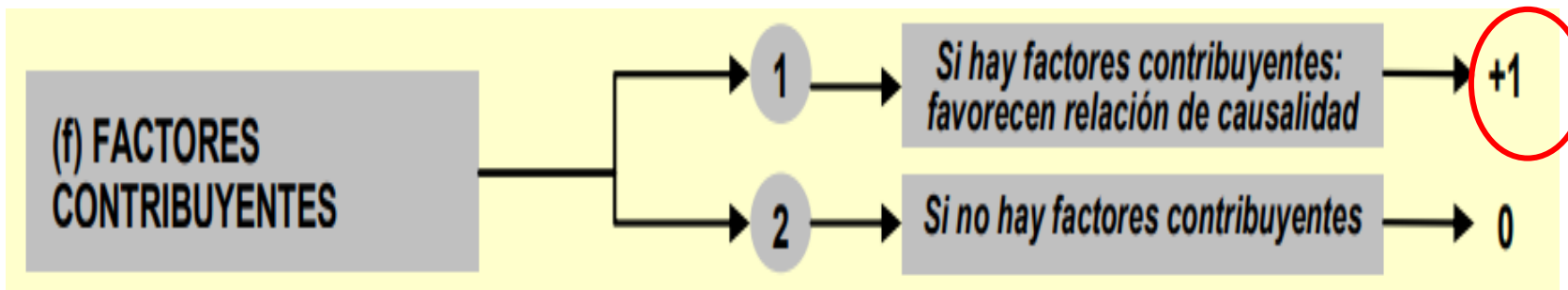
- ❑ Carmustina fue administrada en la paciente teniendo un basal estable, sin presencia de sintomatología clínica de alguna patología, y con un ecocardiograma conservado (FEVI 60%);
- ❑ Durante la infusión de carmustina a dosis alta 432 mg ( $>200 \text{ mg/m}^2$ ), la paciente inicia con un cuadro de hipersensibilidad (lesiones dérmicas), pero, por la persistencia de dolor torácico y taquicardia, se decide suspender la infusión,
- ❑ por SRAM asociado a cardiotoxicidad, se realiza Exámenes y se evidencia cambios EKG (bloqueo incompleto de rama derecha), elevación de enzima cardíaca NT-ProBNP con 854.8 y 2030 pg/mL (0- 125 pg/ml normal) y ecocardiograma (FEVI 60% y Strain -14%), por lo que, si solo observamos un FEVI 60% podríamos pensar que es normal, sin embargo, un Strain o deformación longitudinal global (SLG) de -14%, indicaría que se encuentra en un parámetro mayor a - 18% (Strain normal, entre -18 y -25%), siendo predictiva de cardiotoxicidad. Por ello, algunos estudios evidencian la superioridad del strain basal respecto a la FEVI en pacientes en QT.

Oikonomou EK, Kokkinidis DG, Kampaktis PN, Amir EA, Marwick TH, Gupta D, et al. Assessment of Prognostic Value of Left Ventricular Global Longitudinal Strain for Early Prediction of Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity. JAMA Cardiol. octubre de 2019;4(10):1007-18.

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. 15 de junio de 2014;89(4):490-502.

Vargas-Neri JL, Castelán-Martínez OD, Estrada-Loza M de J, Betanzos-Cabrera Y, Rivas-Ruiz R. Cardiotoxicidad inducida por antraciclina. Reporte de casos fatales. Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social. 2016;54(3):404-8

## 6. FACTOR CONTRIBUYENTE

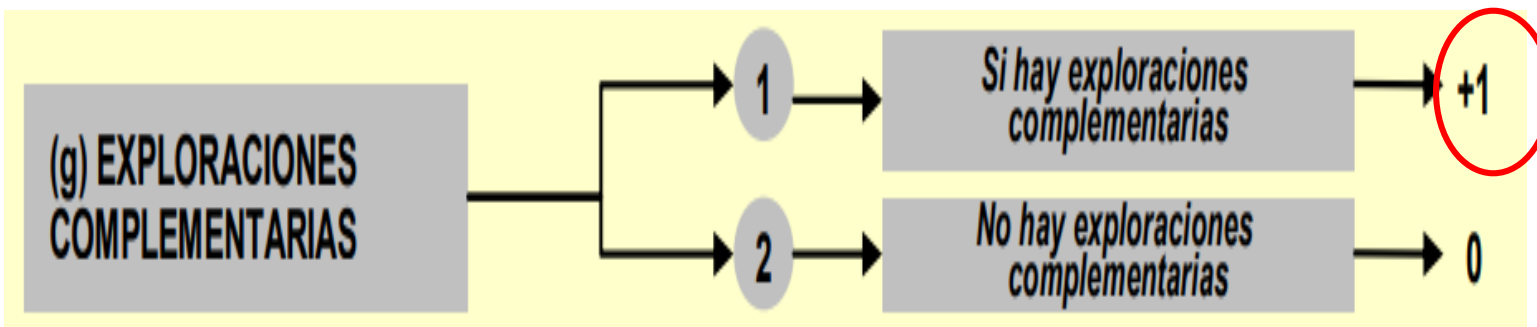


### SUSTENTO

- factores de riesgo que pudieron haber predisuesto a la cardiotoxicidad, como la edad mayor de 60 años, género femenino,
- QT previa con antraciclinas (> 20% con doxorubicina, daunorrubicina o fluorouracilo) pese a una dosis acumulativa permitida (doxorubicina),
- Dosis total administrada durante un día o un curso (carmustina a dosis alta 432mg, >200 mg/m<sup>2</sup>)



## 7. EXAMENES COMPLEMENTARIOS



### SUSTENTO

- Es importante el cuadro clínico de cardiotoxicidad, tal como sucedió en nuestra paciente,
- El daño a nivel cardiaco, se evidenció posterior a la Administración de carmustina
- Los exámenes auxiliares basales, previo a la QT de acondicionamiento, se encontraban conservados
- Los exámenes post-SRAM; mostraban alteraciones a nivel cardiovascular, con un ecocardio (FEVI 60%, STRAIN -14%, leve hipertrofia septal del Ventrículo Izquierdo); EKG:BIRD, NT-ProBNP con 854.8 y 2030 pg/mL,

# CATEGORÍA DEL ALGORITMO DE LA EVALUACIÓN DE CAUSALIDAD

<b>Descripción</b>	<b>CARMUSTINA</b>
<b>Criterios de Evaluación:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>a. Secuencia temporal: Compatible (+2)</li> <li>b. Conocimiento previo: RAM poco conocida (+1)</li> <li>c. Efecto al retiro del fármaco: RAM mejora y solo se administró una sola vez (+2)</li> <li>d. Efecto de re-exposición: No hay re-exposición (0)</li> <li>e. Causas alternativas: Explicación alternativa menos verosímil (-1)</li> <li>f. Factores contribuyentes: existe (+1)</li> <li>g. Exploraciones complementarias: se realizó (+1)</li> </ul> <p><b>Puntaje final: +6</b></p>
<b>Categoría de causalidad:</b>	<b>PROBABLE</b>
<b>Categoría de Gravedad:</b>	<b>GRAVE</b>

## CATEGORIAS DEL ALGORITMO DE KARCH Y LASAGNA

No Clasificada	Falta de Información
Improbable	≤0
Condiciona	1-3
Posible	4-5
Probable	6-7
Definida	≥8

**PROBABLE:** Existe una razonable secuencia temporal con la administración del PF. Improbable que se atribuya a la enfermedad u otros medicamentos.

# CATEGORÍA DE GRAVEDAD DE LA EVALUACIÓN DE CAUSALIDAD

## LEVE

- Rx. con signos y síntomas tolerados
- No necesita Tto.



## MODERADO

- Rx. Que interfiere con las actividades sin amenazar la vida del paciente.
- SI Tto.



## GRAVE

- Ocurrencia médica que se presenta con la administración del PF, que puede ocasionar uno de los sgts supuestos:
- Pone en peligro la vida o causa la muerte del paciente
- Es necesario hospitalizar o prolongar la estancia hospitalaria
- Es causa de invalidez o incapacidad permanente o significativa
- Es causa de alteraciones o malformaciones en el RN
- Contribuye directamente o indirectamente a la muerte



# EVALUACIÓN DE CAUSALIDAD

## ANEXO Nº 06

### FICHA DE EVALUACIÓN DE LA RELACIÓN DE CAUSALIDAD DE RAM

Para ser llenado durante el proceso de evaluación por el Comité de Farmacovigilancia

Nº Ficha

Medicamento Sospechoso: **CARMUSTINA**

RAM: **CARDIOTOXICIDAD**

Resultado de la Evaluación (Ver Algoritmo e Instructivo)			
A. Criterio de Evaluación	Número	Puntaje	B. Categorías del Algoritmo de Causalidad
a) Secuencia temporal	1	+2	( 1 ) Definida > = 8
b) Conocimiento previo	2	+1	( 2 ) Probable 6 - 7
c) Efecto de retiro del fármaco	1	+2	( 3 ) Posible 4 - 5
d) Efecto de re exposición al fármaco sospechoso	3	0	( 4 ) Condicional 1 - 3
e) Existencia de causas alternativas	2	-1	( 5 ) Improbable <= 0
f) Factores contribuyentes que favorecen la relación de causalidad	1	1	( 6 ) No clasificable Falta información
g) Exploraciones complementarias	1	1	<b>C. Gravedad</b> ( 1 ) Leve
			( 2 ) Moderado
<b>Puntaje Total</b>		<b>+6</b>	( 3 ) Grave
Causa alternativa(s): <u>USO PREVIO ANTRACICLINA</u>			
Factor contribuyente(s): <u>F.R. EDAD, GÉNERO, DOSIS ALTA</u>			
Exploración complementaria(s): <u>PRE-RAM: EX. LAB. CONSERVADOS; POST-RAM: EKG, ECOCARDIO Y ENZ ALTERADAS</u>			
Evaluador responsable: _____			
Firma y Sello			

**GRACIAS**