

Casos Clínicos

En esta sección presentamos tres casos clínicos, los cuales contienen elementos importantes para nuestro aprendizaje en farmacovigilancia.

CASO CLINICO 1: DAÑO HEPÁTICO INDUCIDO POR NITROFURANTOINA

Comité de Farmacovigilancia

Paciente de sexo femenino, 60 años de edad, 60 Kg de peso y 1,60 m de estatura. No se declara en la historia clínica de la paciente, antecedentes mórbidos o enfermedades diagnosticadas. Se presenta en el Servicio de Urgencia (SU) del CESFAM el día 18 de marzo de 2019 con un cuadro de infección urinaria para el cual le prescriben: nitrofurantoina 100 mg vía oral tres veces al día, por tres días y paracetamol 1 g vía oral tres veces al día. Ese mismo día inicia un cuadro clínico caracterizado por ictericia de piel y mucosas asociado a prurito generalizado, por lo cual, el día 22 de marzo de 2019 consulta en el SU del Hospital, ingresando en buenas condiciones generales. Entre los exámenes realizados, destacan los resultados que se presentan en la tabla 1.

Adicionalmente, se le realizó una tomografía axial computarizada (TAC) de abdomen, que muestra el hígado de tamaño y densidad conservada. Frente a estabilidad clínica de la paciente, es enviada a su domicilio. Sin embargo, continuó con la sintomatología descrita, asociándose, además, anorexia, náuseas e intolerancia alimenticia.

El 08 de abril de 2019 consulta en el sistema privado, siendo derivada a la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital, ingresando en Glasgow 15, hipotensa (83/62 mmHg), con una frecuencia cardíaca de 89 latidos por minuto. Se le realizan exámenes cuyos resultados se detallan en la tabla 2.

Se le diagnostica **falla hepática aguda** con etiología en estudio (farmacológica versus autoinmune), celulitis de pared abdominal, insuficiencia respiratoria aguda e insuficiencia renal aguda AKIN* II multifactorial.

En el estudio etiológico destaca serología viral no reactiva (HBsAG, VHC, VIH) quedando pendiente el estudio inmunológico (Anticuerpos antinucleares [ANA], anticuerpos anti músculo liso [AML], anticuerpos antimitocondriales [AMA]) y el estudio de inmunoglobulinas (IgM). Se obtuvieron los resultados de inmunoglobulinas A y G, los que estaban sobre los valores normales (IgA = 481 mg/dL [40-350 mg/dL] e IgG = 1.769 mg/dL [650-1.600 mg/dL]) y la paciente fue presentada al Comité Nacional de Trasplante Hepático.

Su evolución fue desfavorable, encontrándose el 16 de abril de 2019 en extrema gravedad, con un síndrome de disfunción multiorgánica. Frente a esto, se trató con altas dosis de fármacos vasoactivos (noradrenalina 1,5 µg/kg/min), quedando pendiente el

* Red de la Lesión Renal Aguda (Acute Kidney Injury Network – AKIN), la cual establece criterios de diagnóstico para la insuficiencia renal aguda.

Tabla 1:

Resultados exámenes 22/03/2019.

Exámen de Laboratorio	Valores de Referencia	Resultado
Bilirrubina total (mg/dL)	0,3 – 1,3 mg/dL	17
Bilirrubina directa (mg/dL)	0,1 – 0,4 mg/dL	14
Fosfatasa alcalina (U/L)	44 a 147 U/L	429
GGT (U/L)	5-58 U/L	531
GPT (U/L)	7 - 41 U/L	1698
GOT (U/L)	12 – 38 U/L	1919
INR	0,9 -1,1	1,13

Tabla 2:

Resultados exámenes 08/04/2019.

Exámenes de Laboratorio	Valores de Referencia	Resultado
Bilirrubina total (mg/dL)	0,3 – 1,3 mg/dL	30
Bilirrubina directa (mg/dL)	0,1 – 0,4 mg/dL	22
Fosfatasa alcalina (U/L)	44 a 147 U/L	141
GGT (U/L)	5-58 U/L	56
GPT (U/L)	7 - 41 U/L	688
GOT (U/L)	12 – 38 U/L	1064
Creatinina (mg/dL)	0,7 a 1,3 mg/dL	0,90
Nitrógeno ureico (BUN)	6 a 20 mg/dL	10
Plaquetas (x103/μL)	157 - 371 x103/μL	335
INR	0,9 -1,1	2,93

traslado a la Unidad de Paciente Crítico para posible trasplante hepático. Pese a todos los esfuerzos del equipo de salud, la paciente falleció el 18 de abril a causa de una falla hepática fulminante¹.

La nitrofurantoina pertenece a la familia de los nitrofuranos y presenta un amplio espectro antimicrobiano. In vitro es activa frente a la mayoría de los microorganismos gramnegativos y grampositivos, incluyendo los agentes que son más frecuentemente responsables de las infecciones del tracto urinario, siendo indicada en el tratamiento y prevención de éstas². Respecto de su perfil de seguridad, este fármaco presenta una alta incidencia de reacciones adversas (RAM), la que alcanza el 10% o más, siendo la más frecuente la intolerancia gastrointestinal. En la literatura, frecuentemente se describen reacciones alérgicas cutáneas (prurito y urticaria) y trastornos gastrointestinales (náuseas, vómitos, dolor abdominal y diarrea). También se ha descrito anorexia, pero en una frecuencia no conocida^{2,3}. A nivel hepatobiliar se han notificado, muy raramente, hepatitis citolíticas y colestásicas; y en tratamientos prolongados, es decir, por más de seis meses, la probabilidad de presentarse RAM como: hepatitis crónica activa, cirrosis, necrosis hepática, hepatitis fulminantes y hepatitis autoinmune, aumenta³. Estos casos son poco frecuentes y presentan grados variables de severidad, llegando incluso a casos asociados a una alta mortalidad⁴.

En caso de presentarse hepatitis, nitrofurantoina se debe retirar de inmediato y se deben tomar las medidas adecuadas al caso. Existen informes de casos individuales sobre insuficiencia hepática fulminante que requirieron trasplante de hígado, como el reporte de una mujer de 40 años de edad que padeció de esta reacción adversa, después de recibir nitrofurantoina 400 mg/día para infecciones recurrentes del tracto urinario^{2,3}.

Respecto del mecanismo del **daño hepático inducido por nitrofurantoina**, éste no es conocido, sin embargo, se plantea como una reacción de tipo idiosincrásica mediada inmunológicamente, debido a que se han asociado a la presencia de autoanticuerpos⁴.

El paracetamol es un fármaco analgésico que también posee propiedades antipiréticas y está indicado para el tratamiento del dolor y fiebre leve a moderada, siendo efectivo en el alivio del dolor de baja intensidad y cuyo origen no es visceral⁵.

Con respecto a su perfil de seguridad, raramente se ha descrito el aumento de los niveles de transaminasas hepáticas y, muy raramente, hepatotoxicidad caracterizada por ictericia⁵.

El daño hepático por fármacos (DHF) constituye un problema clínico relacionado directamente con una intervención médica, siendo su diagnóstico difícil, porque no existen exámenes que la confirmen. La prevalencia de consumo de fármacos en el paciente adulto y, especialmente, en el paciente anciano, es elevado, y el factor más frecuente frente a una reacción hepatotóxica, es el antecedente de consumo de múltiples fármacos. Son elementos de alta sospecha: la evidencia de pruebas hepáticas normales previas a la utilización de un medicamento y la exclusión de otras causas de enfermedad hepática. El DHF representa entre el 2 y 5% de los casos de ictericia de pacientes hospitalizados y el 10% de las hepatitis agudas del adulto, siendo el 40% de ellos, padecido por personas mayores de 50 años. Además, representa aproximadamente el 25% de las causas de falla hepática fulminante en el adulto⁶. El espectro de presentación clínica es muy variable, e incluye desde formas leves como las asintomáticas, agudas hepáticas o colestásicas, hasta casos graves con falla hepática fulminante o daño hepático crónico. Este último puede involucrar hepatitis crónica, fibrosis y cirrosis, o, menos frecuentemente, granulomas y lesiones vasculares³.

El Comité de Farmacovigilancia evaluó este caso asignando la categoría de causalidad "**Posible**", dado que existe una secuencia temporal razonable entre la administración del medicamento sospechoso y la aparición de las RAM presentadas por la paciente, pero también puede ser explicado por el medicamento concomitante paracetamol o por un mecanismo mixto gatillado por ambos medicamentos. Por otro lado, se desconoce la historia clínica, antecedentes

mórbidos o enfermedades concomitantes que pudiese presentar la paciente, que puedan aportar mayores datos para el análisis. En relación a la seriedad, se clasificó como “**Seria**” con resultado fatal y el mecanismo de la RAM, como “**Desconocido**”⁷.

CASO CLINICO 2: DERRAME PLEURAL ASOCIADO AL USO DE DASATINIB

Comité de Farmacovigilancia

REFERENCIAS:

1. Instituto de Salud Pública. Subdepartamento Farmacovigilancia. Notificación de Sospecha de Reacción Adversa a Medicamentos. Referencia N° FV 1904-38335.
2. Instituto de Salud Pública. Base de datos institucional GICONA: F-9921/16. (Consultada 02/07/2019).
3. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios - AEMPS. [En línea]. Ficha Técnica Furantoina. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/22974/22974_ft.pdf (Consultada 02/07/2019).
4. Bermúdez J, Brahm M, Poniachik J, Contreras J, Valera J, et al. [En línea] Espectro clínico de la hepatotoxicidad por nitrofurantoina en serie clínica de 12 pacientes. *Gastroenterol latinoam* 2012;23(3):129-133. [Disponible en: <http://gastrolat.org/DOI/PDF/10.0716/gastro-lat2012n300002.pdf>] (Consultada 02/07/2019).
5. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios - AEMPS. [En línea]. Ficha Técnica Cinfamed. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/68065/68065_ft.pdf (Consultada 02/07/2019).
6. Contreras J, Poniachik J, Planzer M, Lazarte R, Smok G, et al. [En línea] Daño hepático por fármacos: características clínicas e histológicas en 33 casos. *Rev méd Chile* 2003;131(10):1128-1134. [Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872003001000005&lng=es.]
7. Instituto de Salud Pública de Chile. Acta de reunión Comité de Farmacovigilancia. Sesión N° 3, del 31 de mayo de 2018.

Mujer de 71 años de edad, 70 Kg de peso y 1,60 m de estatura. Paciente analfabeta, autovalente. Dentro de sus antecedentes mórbidos, destaca diagnóstico de diabetes mellitus no insulino requirente (DMNIR), en tratamiento con metformina 850 mg/día y diagnóstico de leucemia mieloide crónica (LMC) en tratamiento con imatinib e hidroxiurea desde mayo de 2017. En enero de 2018 la paciente presentó una reacción adversa a medicamentos (RAM) no especificada, suspendiendo imatinib e iniciando dasatinib en dosis no especificadas.

Durante el mes de marzo de 2018, la paciente fue hospitalizada en dos oportunidades (05 y 10 de marzo 2018), debido a que presentó síntomas de congestión pulmonar. Se sospechó asociación con la terapia con dasatinib, por lo que su médico tratante decidió ajustar la dosis de este medicamento a 70 mg/día. En control radiográfico se evidenció derrame pleural derecho de menor cuantía respecto de una radiografía previa, por lo que se decide el alta.

El día 13 de marzo de 2018, la paciente asiste a control en policlínico de hematología, donde impresionó con empeoramiento de disnea y la radiografía de tórax muestra que se mantiene con derrame pleural y congestión pulmonar, por lo que médico tratante decide su hospitalización y, nuevamente, suspender dasatinib. La paciente ingresa en regulares condiciones generales, con dolor torácico posterior (sin tope inspiratorio), polipneica, sin necesidades de oxígeno, hemodinámicamente estable, con frecuencia respiratoria de 24 latidos/minuto. Se le administra prednisona 40 mg/día, ranitidina 150 mg/día y paracetamol 1 g por razones necesarias.

El 16 de marzo, la radiografía de control muestra recesos costofrénicos libres, por lo que se decide el

alta el día 19 de marzo de 2018 y reinicio de terapia con dasatinib, en dosis ajustada de 50 mg/día¹.

Dasatinib es un fármaco inhibidor de amplio espectro y de segunda generación de la tirosina cinasa, y un medicamento potente y eficaz para el tratamiento de la LMC². Es considerado una opción de tratamiento apropiado en pacientes en todas las fases de esta enfermedad, cuando el tratamiento con imatinib ha fallado³.

Dasatinib se ha asociado de manera frecuente ($\geq 1\%$ y $< 10\%$) con la retención de líquidos, incluyendo derrame pleural y pericárdico hasta grado 3 o 4⁴. La incidencia de derrame pleural asociado a dasatinib difiere, dependiendo de: la fase de la enfermedad, la presencia de comorbilidades y la dosis utilizada o su intervalo. Los pacientes de 65 años o más, tienen mayor riesgo de experimentar episodios de derrame pleural, disnea, tos, derrame pericárdico e insuficiencia cardíaca congestiva, debiendo ser monitorizados cuidadosamente. Los pacientes que desarrollen síntomas tales como disnea o tos seca, que sugieran derrame pleural, deberán ser evaluados por radiografía de tórax⁵. Es fundamental educar al paciente para que esté alerta de síntomas incipientes de derrame pleural u otros efectos adversos relacionados, de manera que éste acuda en forma temprana a la consulta.

La ventana de tiempo para la aparición del primer derrame pleural asociado con dasatinib varía entre 4 a 299 semanas, con una mediana de 40 semanas (en todos los grados)⁵.

El folleto de información de este fármaco aprobado por el Instituto de Salud Pública, recomienda que, si se diagnostica un derrame pleural, se debe interrumpir el tratamiento con dasatinib hasta que el paciente sea examinado, aun estando asintomático o haya retornado a su estado basal. Si el episodio no mejora dentro de aproximadamente una semana, se debe considerar un tratamiento con diuréticos, corticoides, o ambos al mismo tiempo. Una vez resuelto el primer episodio, se debe reintroducir dasatinib al mismo nivel de dosis. Tras la resolución de un eventual episodio posterior, se debe reintroducir dasatinib con un nivel de dosis

reducido. Una vez resuelto un episodio grave (grado 3 o 4), el tratamiento puede continuarse a un nivel de dosis reducido, dependiendo de la gravedad inicial de la reacción adversa⁴.

En general, el derrame pleural asociado al uso de dasatinib es de intensidad leve a moderada y de carácter reversible, sin embargo, existe un porcentaje reducido de casos severos, en los que el daño puede ser incontrolable e irreversible².

Los mecanismos por los cuales se produce el derrame pleural no están totalmente aclarados, y, posiblemente, sea multifactorial. Se postula que podría estar relacionado a la retención hídrica resultante de una inhibición no específica del receptor de factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR) u otras kinasas, sin embargo, otros mecanismos de tipo inmunológico también han sido propuestos; en base a ello, el uso de corticoides beneficiaría a estos pacientes^{2,3}.

El Comité de Farmacovigilancia evaluó este caso asignando la categoría de causalidad “**Cierta**”, dado que, existe una secuencia temporal plausible entre la administración del medicamento sospechoso y el desarrollo del derrame pleural, la cual guarda una estrecha relación con el tiempo de aparición descrito en literatura para de este efecto adverso. El derrame pleural corresponde a una RAM específica y ampliamente descrita en los folletos de información del medicamento dasatinib. Las manifestaciones clínicas presentadas por la paciente de este caso, se correlacionan con lo descrito en la literatura para derrame pleural. Por otra parte, la RAM no puede ser explicada por otras enfermedades o medicamentos concomitantes; sin embargo, la edad de la paciente puede ser considerada como un factor de riesgo que favorece el desarrollo de esta reacción. Otro punto importante a considerar para la asignación de causalidad de este caso, es que existe una re-exposición positiva: la RAM aparece o empeora tras la re-administración del medicamento sospechoso y, tras su suspensión, la condición de la paciente mejora y comienza a recuperarse. El Comité de Farmacovigilancia clasificó la RAM como “**Seria**”, de-

bido a que requirió hospitalización. Respecto de la clasificación del Tipo de RAM, si bien de la literatura se desprende que no existe evidencia suficiente para fundamentar con claridad el mecanismo por el cual dasatinib produce derrame pleural, el Comité de Farmacovigilancia la ha clasificado, para este caso en particular, como **“Tipo A”**, dado que se logró la remisión de la RAM tras el ajuste de dosis, lo que apoyaría la hipótesis de que se haya tratado de una RAM dosis dependiente^{6,7}.

REFERENCIAS:

1. Instituto de Salud Pública. Subdepartamento Farmacovigilancia. Notificación de Sospecha de Reacción Adversa a Medicamentos. Referencia N° FV 1905-39465.
2. Satoshi H, Eiichi H, Mitsuhiro T. ¿Es la hiperplasia histiocítica nodular una causa del derrame pleural asociado con el dasatinib? Cartas científicas, Arch Bronconeumol 2017;53(4):210–221. [Disponible en: <https://www.arch-bronconeumol.org/es-pdf-S0300289616302538>].
3. Pintos L, Bolognani M, Gil J, Canessa V. [En línea] Dasatinib como causa de derrame pleural e hipertensión pulmonar severa. Hematología 2014;18(1): 26-30. [Disponible en: <http://www.sah.org.ar/revista/numeros/Vol18.n1.26-30.pdf>]
4. Instituto de Salud Pública. Base de datos institucional GICONA: F-16022/17. (Consultada 02/07/2019).
5. Agencia Europea de Medicamentos. [En línea] Ficha Técnica. Sprycel. [Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/sprycel-epar-product-information_es.pdf]. (Consultada 02/07/2019)
6. UMC, OMS. Vigilancia de la seguridad de los medicamentos. Guía para la instalación y puesta en funcionamiento de un Centro de Farmacovigilancia. 2001 [Disponible en: <https://www.who-umc.org/media/1707/24751.pdf>].
7. Instituto de Salud Pública de Chile. Acta de reunión Comité de Farmacovigilancia. Sesión N° 4, del 28 de 06 de 2019.

CASO CLINICO 3: MIELOSUPRESIÓN ASOCIADA A AZATIOPRINA

.....
Comité de Farmacovigilancia

Paciente de sexo femenino, 49 años de edad, dato de estatura y peso desconocidos. Entre sus antecedentes clínicos destaca diagnóstico de polineuropatía en tratamiento con azatioprina 50 mg 1 vez al día, desde inicios del mes de marzo de 2019.

El día 7 de marzo de 2019 la paciente es hospitalizada en el servicio de medicina de manera programada, para recibir administración de inmunoglobulina humana los días 8 y 9 de marzo. Además de continuar con la administración de azatioprina en dosis usuales, se agrega omeprazol 20 mg al día y paracetamol SOS.

Al ingreso, presenta hemogramas realizados durante el mes de enero de 2019 en donde no se evidencia ninguna alteración hematológica, sin embargo, tras finalización de hospitalización programada, se realizan hemogramas de control en donde destacan los resultados que se muestran en la tabla 1.

Estos hallazgos objetivan el desarrollo de **“Leucopenia”** y **“Neutropenia moderada”**. Se sospecha del fármaco azatioprina, por lo que se decide suspenderlo a partir del día 11 de marzo, con la indicación de continuar monitoreando diariamente el hemograma, hasta normalización de valores, y considerar evaluación de hematólogo e inicio de estimulador de colonias, en caso de complicaciones o falta de respuesta en el aumento del RAN. El desarrollo de esta sospecha de reacción adversa medicamentosa (RAM) provocó la prolongación de la hospitalización en 3 días. Se desconoce la evolución exacta del paciente frente a la sospecha de RAM¹.

La azatioprina es un fármaco inmunosupresor que ejerce su acción en el sistema inmune a través de su metabolito activo 6- mercaptopurina (6-MP). La metabolización de esta purina es regulada por la

Tabla 1:*Resultados de hemograma serie blanca post hospitalización programada.*

Examen	Valores de referencia	09/03/2019	10/03/2019	11/03/2019
Leucocitos (células/mm ³)	4.000-12.000	2.590	2.310	2.500
Neutrófilos (%)	50-70	39,4	32,9	29,6
RAN* (células/mm ³)	> 1.500	1.020	759	740
Linfocitos (%)	10-45	46,3	52,4	56,4
Monocitos (%)	5-10	10,8	11,7	10,8
Baciliformes (%)	0-5	0	0	0

**Recuento Absoluto de Neutrófilos (RAN)*

enzima tiopurina metiltransferasa (TPMT). Generalmente se utiliza solo o en combinación con otros agentes (normalmente corticosteroides), en procesos en los que sea preciso modificar la respuesta inmunitaria. Está indicado en las formas graves de enfermedades inmunitarias tales como: enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, hepatitis crónica activa autoinmune, entre otras^{2,3}.

Las reacciones adversas clásicamente documentadas producidas por la azatioprina y la 6-MP son infecciones, toxicidad hematológica o mielosupresión, hepatotoxicidad, pancreatitis y reacciones alérgicas; todas ellas son infrecuentes y pueden ser graves. Dentro de la mielosupresión, lo más frecuente es la leucopenia y, rara vez, neutropenia y pancitopenia. Los mecanismos asociados al desarrollo de estas reacciones no están totalmente aclarados. En los últimos años se han identificado los metabolitos responsables de algunas toxicidades producidas por estos fármacos. La TPMT se rige por un polimorfismo genético y los pacientes con una actividad disminuida de TPMT tienen mayor riesgo de desarrollar mielotoxicidad por una sobreproducción de 6-tioguanina (6-TGN)^{3,4}. Pese a lo anterior, este tipo de reacciones suelen ser dosis-dependientes y son consecuencia del acúmulo de metabolitos tóxicos o de su capacidad inmunomoduladora⁵.

La mielosupresión y los eventos clínicos asociados pueden aparecer en cualquier momento del tratamiento con azatioprina, habiéndose descrito casos a los 12 días del inicio, así como después de 27 años de tratamiento. Dada la gravedad con la que se presentan algunos casos, la monitorización continua resulta obligatoria, aunque la incidencia de mielosupresión, sobre todo de la grave, es mayor en las primeras semanas, por lo que en este periodo los controles analíticos deben ser más frecuentes⁵.

El manejo de esta complicación depende de su gravedad y, dado que el riesgo de infección está más estrechamente relacionado con el recuento de neutrófilos que con los leucocitos totales, la actitud a tomar depende de este valor. Así, si la neutropenia es leve, la reducción de la dosis (p. ej.: un 50%) será suficiente en la mayoría de los casos. Sin embargo, cuando la neutropenia es severa, la suspensión de la medicación es la medida más adecuada. Una vez resuelta, se puede reintroducir el fármaco, pero siempre a una dosis inferior a la que provocó la reacción adversa, puesto que, a las mismas dosis, la recidiva es esperada. La reaparición con dosis inferiores supone la retirada definitiva del tratamiento⁶.

El uso de inmunoglobulina humana también se ha asociado a disminución del número de ciertos leucocitos y a neutropenia. Esto se produce normalmente

en las horas o días siguientes a la perfusión y remite espontáneamente en un plazo de entre 7 y 14 días 7.

La leucopenia, la neutropenia o la agranulocitosis frente al uso de omeprazol y otros inhibidores de la bomba de protones, son efectos indeseables poco descritos en la literatura y que, en general, se presentan a largo plazo. Sin embargo, se precisan más reportes para aclarar la relación causa-efecto de esta asociación 8,9.

El Comité de Farmacovigilancia evaluó este caso asignando la categoría de causalidad **“Posible”**, dado que los eventos clínicos “leucopenia” y “neutropenia moderada” (objetivados por exámenes de laboratorio) desarrollados en la paciente, aparecen con temporalidad plausible tanto a la administración del medicamento sospechoso azatioprina, como a la administración del fármaco concomitante inmunoglobulina humana. Lo anterior no permite descartar causas alternativas y asociar las reacciones adversas a una única causa. El Comité de Farmacovigilancia clasificó la RAM como **“Seria”** debido a que prolongó la hospitalización y el mecanismo de la RAM de **“Tipo A”** (dosis dependiente) 10.

REFERENCIAS:

1. Instituto de Salud Pública. Subdepartamento Farmacovigilancia. Notificación de Sospecha de Reacción Adversa a Medicamentos. Referencia Nº FV 1903-36619. (Consultada 03/07/2019).
2. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. [En línea] Ficha técnica. Azatioprina. [Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/50043/FT_50043.htm]. (Consultada 03/07/2019)
3. Martínez C, Ros I, Martínez de Zabarte J, Sorribes J, López M, et al. Pancitopenia inducida por azatioprina: Casos clínicos. Arch Argent Pediatr 2016;114(4):e252-e255.
4. Azatioprina. En: DRUGDEX System Truven Health Analytics; 2019 [Disponible en: www.micromedexsolutions.com]. (Consultada 03/07/2019).
5. Lewis JD, Abramson O, Pascua M, Liu L, Asakura LM, et al. Timing of myelosuppression during thiopurine therapy for inflammatory bowel disease: implications for monitoring recommendations. Clin Gastroenterol Hepatol 2009;7(11):1195-201.
6. Gisbert JP, Gomollón F. Thiopurine-induced myelotoxicity in patients with inflammatory bowel disease: a review. Am J Gastroenterol 2008;103(7):1783-800.
7. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. [En línea] Ficha técnica. Inmunoglobulina Humana. [Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/69770/FT_69770.htm]. (Consultada 03/07/2019).
8. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. [En línea] Ficha técnica. Omeprazol. [Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/58377/FT_58377.htm]. (Consultada 03/07/2019).
9. Cardona J, Medina D, Rodríguez A, Machado J. Efectos adversos a largo plazo de los inhibidores de la bomba de protones. Perspectiva desde la medicina basada en la evidencia. Rev Col Gastroenterol 2016;31(4):403-408.
10. Instituto de Salud Pública de Chile. Acta de reunión Comité de Farmacovigilancia. Sesión Nº 1, del 29 de marzo de 2019.