

Neumonitis intersticial inducida por azatioprina en un paciente con penfigoide ampolloso

María Jesús Bruscas-Alijarde¹, Anyuli Gracia-Gutiérrez¹ , Leticia Royo-Trallero¹ , Gloria Abad Tallada²

¹Servicio de Medicina Interna, Hospital General de la Defensa de Zaragoza, España

²Servicio de Radiodiagnóstico, Hospital General de la Defensa de Zaragoza, España

Recibido: 28/08/2025

Aceptado: 10/11/2025

En línea: 31/12/2025

Citar como: Bruscas-Alijarde MJ, Gracia-Gutiérrez A, Royo-Trallero L, Abad Tallada G. Neumonitis intersticial inducida por azatioprina en un paciente con penfigoide ampolloso. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2025 (diciembre); 10(3): 139-141. doi: <https://doi.org/10.32818/reccmi.a10n3a13>.

Cite this as: Bruscas-Alijarde MJ, Gracia-Gutiérrez A, Royo-Trallero L, Abad Tallada G. Azathioprine-induced interstitial pneumonitis in a patient with bullous pemphigoid. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2025 (December); 10(3): 139-141. doi: <https://doi.org/10.32818/reccmi.a10n3a13>.

Autor para correspondencia: María Jesús Bruscas-Alijarde. mjbruscas@gmail.com

Palabras clave

- ▷ azatioprina
- ▷ penfigoide ampolloso
- ▷ neumonitis intersticial

Resumen

Presentamos el caso de un paciente con penfigoide ampolloso que recibiendo tratamiento con azatioprina desarrolló una neumonitis intersticial. Este efecto secundario de la azatioprina es muy poco frecuente, pero con una importante repercusión en la salud. Hay pocos casos publicados de neumonitis por azatioprina, la mayoría en pacientes trasplantados, pero en dermatología, realizando una búsqueda bibliográfica solo hay un caso publicado en un paciente con pénfigo. La sospecha precoz y la suspensión inmediata del fármaco son determinantes para una evolución favorable.

Keywords

- ▷ azathioprine
- ▷ bullous pemphigoid
- ▷ interstitial pneumonitis

Abstract

We present the case of a patient with bullous pemphigoid who developed interstitial pneumonitis while receiving treatment with azathioprine. This side effect of azathioprine is very rare but has a significant impact on health. There are few published cases of azathioprine-induced pneumonitis, most of them in transplant patients, but in dermatology, a bibliographic search reveals only one published case in a patient with pemphigus. Early suspicion and immediate discontinuation of the drug are crucial for a favourable outcome.

Puntos destacados

- ▷ Desarrollar neumonitis intersticial a un tratamiento con azatioprina es un efecto secundario muy poco frecuente.
- ▷ La sospecha precoz, pruebas radiológicas compatibles y confirmación histológica por biopsia transbronquial además de la suspensión inmediata del fármaco e introducción de corticoides sistémicos son indispensables obtener una evolución favorable del paciente.

Introducción

La azatioprina es un fármaco inmunosupresor utilizado en determinadas afecciones inflamatorias y autoinmunitarias cutáneas, de forma especial en casos refractarios o como ahorrador de esteroides sistémicos¹. Las indicaciones principales son las enfermedades ampollasas autoinmunes, la fotodermatosis y la dermatitis atópica severa. Los efectos secundarios dosis dependiente más frecuentes son la mielosupresión, especialmente en pacientes con déficit de tiopurina metiltransferasa (TPMT) y la hepatotoxicidad, obligando a suspender el tratamiento entre el 10-20 % de los pacientes. Hay otros efectos secundarios, menos frecuentes, como fiebre, artralgias, neumonitis intersticial, necrosis hepatocelular o alteraciones gastrointestinales² producidos por mecanismos de hipersensibilidad tipo III en los que se forman inmunocomplejos que se depositan en los tejidos desencadenando inflamación local e hipersensibilidad

tipo IV, con activación de linfocitos T y liberación de citoquinas proinflamatorias con daño tisular.

Presentamos el caso de un paciente con penfigoide ampolloso que desarrolló una neumonitis intersticial diagnosticada por presentar disnea, tos y fiebre con infiltrados radiológicos, excluyendo proceso infeccioso a las semanas de haber introducido la azatioprina y que presentó mejoría clínica y radiológica al suspender dicho tratamiento.

Caso clínico

Antecedentes, enfermedad actual y exploración física

Paciente varón de 79 años con antecedentes de diabetes mellitus, hipertensión arterial, enfermedad pulmonar crónica y penfigoide ampolloso. En consultas de dermatología, en marzo de 2023 se inició tratamiento con 10 mg/día de prednisona, con tórpida evolución por lo que en la revisión de octubre del 2024 se aumentó a 20 mg/día. Al no remitir las lesiones ampollasas, en noviembre del 2024 se sustituyó la prednisona por 50 mg de azatioprina/ día con importante mejoría. A las tres semanas de haber comenzado con la azatioprina acudió a urgencias del hospital por dificultad respiratoria y tos seca.

Pruebas complementarias

En la analítica realizada destaca una PCR de 18,61 mg/dL, glucosa 353 mg/dL con resto de bioquímica y hemograma normal. El estudio de autoinmunidad fue negativo. En la radiografía de tórax se apreciaba un infiltrado intersticial bilateral en bases y lóbulos superiores. En la tomografía axial computarizada (TAC) se objetivaron áreas parcheadas irregulares en vidrio deslustrado en campos medios e inferiores (**figura 1**). Se realizó una fibrobroncoscopia sin visualizar lesiones endoluminales, no se realizó biopsia. En el lavado broncoalveolar (LBA) había menos de 10 leucocitos y más de 25 células, el cultivo y la PCR de bacterias, hongos y micobacterias fue negativo; la citometría de flujo se informó: granulocitos 2,11 %, monocitos 70 %, linfocitos T 23,72 %, CD4/CD8: 0,83 %.

Inicio de tratamiento con azatioprina	15/11/2024
Disnea y tos seca	6/12/2024
Diagnostico radiológico	8/12/2024
Inicio de corticoides IV	8/12/2024
Respuesta al corticoide IV	10/12/2024
Alta a domicilio	16/12/2024

Tabla 1: Resumen cronológico de la sintomatología y tratamiento

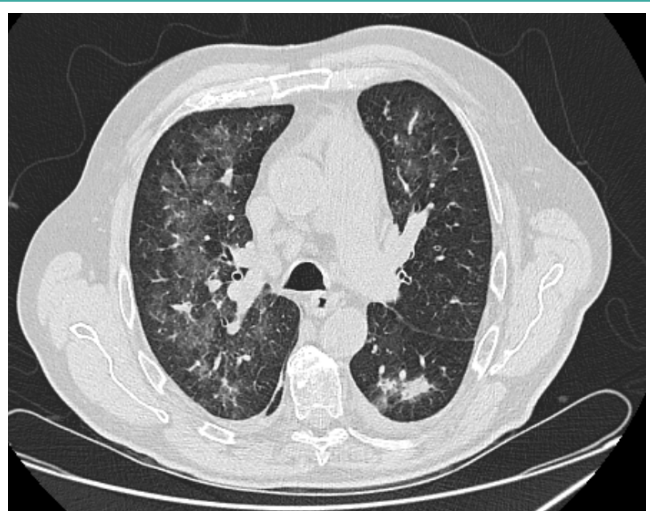


Figura 1. Corte transversal de TC torácico en el que se aprecian áreas parcheadas irregulares en vidrio deslustrado en ambos pulmones con engrosamiento de los septos interlobulares y consolidaciones de predominio bibasal.

Evolución y diagnóstico

Con la sospecha de neumonitis por azatioprina se le suspendió el fármaco y con los hallazgos de la TAC se inició tratamiento con oxigenoterapia en gafas nasales a 2 litros y corticoides intravenosos con 40 mg de metilprednisolona/8 horas en pauta descendente, con muy buena evolución. A los diez días de ingreso hospitalario fue dado de alta con oxígeno y prednisona 30 mg/día. Se realizó fibrobroncoscopia con lavado broncoalveolar sin hacer biopsia. Al mes fue valorado por neumología con 20 mg de prednisona al día, el paciente tenía menos disnea, con oxigenoterapia solo nocturna. En el TC torácico de control no se objetivaron lesiones condensativas ni intersticiales. En nuestro caso, seguimos los criterios de probabilidad del algoritmo de Naranjo para relacionar la neumonitis con la azatioprina. Existen estudios previos de esta reacción, y apareció el efecto adverso después de la administración del fármaco, por lo que se confirmó el diagnóstico con alguna evidencia objetiva y hubo mejoría cuando se suspendió el fármaco, por lo tanto, es probable la relación entre la azatioprina y la neumonitis.

Discusión

Las enfermedades intersticiales difusas forman un grupo heterogéneo de enfermedades que afectan al intersticio y que comparten unas características comunes como la infiltración celular inflamatoria o la fibrosis³. Estas enfermedades cursan con síntomas muy específicos como disnea y tos que son los más frecuentes. Para el diagnóstico, es imprescindible la tomografía axial computarizada que muestra un patrón intersticial reticular y/o nodular. En el lavado broncoalveolar es frecuente encontrar alveolitis linfocitaria. En nuestro caso, la clínica y las pruebas de imagen fueron indicativas de neumonitis intersticial y el lavado broncoalveolar descartó infección respiratoria y otras enfermedades con patrones celulares característicos.

Existe un grupo numeroso de fármacos asociados con mayor frecuencia a toxicidad pulmonar, entre los que nos encontramos antiarrítmicos como la amiodarona, antiinflamatorios, así como fármacos empleados en quimioterapia⁴. Sin embargo, con la azatioprina hay descritos muy pocos casos de neumonitis, la mayoría casos individuales o pequeñas series de casos: pacientes en tratamiento inmunosupresor por trasplante renal, colitis ulcerosa, pénfigo vulgar, glomerulonefritis membrano-proliferativa⁵. Son pacientes en los que al mes o mes y medio de comenzar con el tratamiento presentan síntomas respiratorios: tos, disnea y en algunas ocasiones fiebre. En todos ellos se realiza TC torácico que muestra imágenes en vidrio deslustrado bilaterales con nódulos o infiltrados intersticiales. En la mayoría se ha realizado fibrobroncoscopia descartando patología infecciosa y biopsia transbronquial. En todos, al suspender el tratamiento con azatioprina y recibir corticoides presentaron clara mejoría clínica.

La neumonitis por azatioprina se asocia principalmente a una reacción de hipersensibilidad tipo IV, mediada por linfocitos T, que produce inflamación intersticial, infiltrados linfocitarios y en algunos casos formación de granulomas no necrosantes⁶. En otras ocasiones se puede producir daño pulmonar directo por la acumulación de productos tóxicos del metabolismo de la azatioprina especialmente en situaciones de insuficiencia renal o alteraciones en el metabolismo del fármaco⁷.

En nuestro caso, la introducción reciente de la azatioprina tres semanas antes de comenzar con la disnea y la tos, la exclusión de patología infecciosa y de otras causas específicas de neumonitis intersticial en el lavado broncoalveolar, las imágenes objetivadas en la TAC pulmonar, la buena evolución después de suspender el fármaco y el tratamiento con corticoides, apoyaron el diagnóstico de neumonitis por azatioprina. Esta reacción adversa se comunicó al Centro de Farmacovigilancia de Aragón.

Conclusiones

Aunque la neumonitis intersticial es un efecto secundario muy poco frecuente de la azatioprina, debe tenerse en cuenta en todo paciente que en el curso del tratamiento con dicho fármaco presente una clínica y unas pruebas radiológicas compatibles⁸. En estos casos, se precisaría confirmación histológica por biopsia transbronquial, retirada precoz del fármaco, e introducción de corticoides sistémicos.

La coordinación entre Dermatología, Medicina Interna, Neumología y Farmacia Hospitalaria, junto con una vigilancia clínica adecuada, resulta fundamental para optimizar la atención del paciente y lograr un manejo más seguro y eficaz.

Financiación, conflicto de intereses y consentimiento informado

El presente trabajo no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro. Los autores declaran carecer de conflicto de intereses y disponen de la autorización o consentimiento informado de los involucrados en este caso y la identidad de la paciente ha sido mantenida en el anonimato a lo largo del informe.

Bibliografía

1. Tan BB, Lear JT, Gawkrödger DJ, English JS. Azathioprine in dermatology: a survey of current practice in the UK. *Br J Dermatol*. 1997; 136: 351-55. Accesible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9115914/> (último acceso dic. 2025).
2. Stetter M, Schmidl M, Krapf R. Azathioprine hypersensitivity mimicking Goodpasture's syndrome. *Am J Kidney Dis*. 1994; 23(6): 874-77. doi: [https://doi.org/10.1016/s0272-6386\(12\)80144-2](https://doi.org/10.1016/s0272-6386(12)80144-2) (último acceso dic. 2025).
3. Wijsenbeek M, Suzuki A, Maher TH. Interstitial lung diseases. *Lancet*. 2022; 400(10354): 769-86. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01052-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01052-2) (último acceso dic. 2025).
4. Colome Pavón JA, Schoendor Ortega J, Borreguero E, Solache I. Neumonitis por amiodarona. *An Med Interna*. 1992; 9(3): 158.
5. Bodelier AG, Masclee AA, Bakker JA, Hameeteman WH, Pierik MJ. Azathioprine induced pneumonitis in a patient with ulcerative colitis. *J Crohns Colitis*. 2009;3(4): 309-12. doi: <https://doi.org/10.1016/j.crohns.2009.07.003> (último acceso dic. 2025).
6. Lee IH, Kang GW, Kim KC. Hypersensitivity pneumonitis associated with azathioprine therapy in a patient with granulomatosis with polyangiitis. *Rheumatol Int*. 2016; 36(7): 1027-32. doi: <https://doi.org/10.1007/s00296-016-3489-0> (último acceso dic. 2025).
7. Baughman RP, Meyer KC, Nathanson I, Angel L, Bhorade SM, Chan KM, et al. Monitoring of nonsteroidal immunosuppressive drugs in patients with lung disease and lung transplant recipients: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2012; 142(5): e1S-e111S. doi: <https://doi.org/10.1378/chest.12-1044> (último acceso dic. 2025).
8. Johkoh T, Lee KS, Nishino M, Travis WD, Ryu JH, Lee HY, et al. Chest CT Diagnosis and clinical management of drug-related pneumonitis in patients receiving molecular targeting agents and immune checkpoint inhibitors: a position paper from the Fleischner Society. *Chest*. 2021; 159(3): 1107-25. doi: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.11.027> (último acceso dic. 2025).