

Pancitopenia y neumonitis asociadas al tratamiento con azatioprina más mesalazina

Sr. Director:

La azatioprina es un inmunosupresor indicado en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal. En el organismo la azatioprina se convierte en 6-mercaptopurina que se metaboliza por acción de la tiopurinametiltransferasa (TPMT). Se ha descrito un polimorfismo genético asociado a la TPMT de forma que el 0,3% de la población presenta una deficiencia en su actividad, el 11,1% actividad intermedia y el 88,6% tiene una actividad normal o alta¹. La azatioprina puede producir reacciones hematológicas y susceptibilidad aumentada a las infecciones². La mesalazina es un antiinflamatorio intestinal que también produce alteraciones hematológicas y respiratorias². A continuación describimos un caso de toxicidad medicamentosa por azatioprina y mesalazina.

Varón de 36 años, diagnosticado de pancolitis ulcerosa, inició tratamiento con corticoides en pauta descendente, azatioprina 50 mg/d y mesalazina 3 g/d. En la revisión se aumentó la dosis de azatioprina a 150 mg/d, y se mantuvo el tratamiento con mesalazina y corticoides. Dos semanas después ingresó en neumología por cuadro de tos seca persistente, disnea y opresión retroesternal con los esfuerzos, escalofríos, sudoración nocturna y pérdida de peso. Se retiró el tratamiento con azatioprina y mesalazina y se continuó el descenso progresivo de corticoides. A la exploración presentaba fiebre (37,8 °C), eupneico en reposo con frecuencia respiratoria de 30 y auscultación pulmonar con ruidos conservados y crepitantes bibasales. La analítica sanguínea mostró: hemoglobina 77 g/l, hematocrito 0,23 l/l, leucocitos 0,600 10⁹/l, plaquetas 29 10⁹/l. Gasometría arterial basal: PaO₂ de 48 mmHg, PaCO₂ de 28 mmHg, pH 7,53 y 88% de saturación de O₂. La radiografía de tórax mostró un patrón intersticial bilateral y difuso. En pocas horas presentó un importante deterioro gaseométrico, por lo que ingresó en la UCI. Todos los estudios bacteriológicos realizados resultaron negativos, pero se trató de forma empírica con piperacilina-tazobactam, tobramicina, diflucan y teicoplanina. La tomografía axial computarizada (TAC) objetivó lesión difusa pulmonar de características alveolares, sin alteraciones mediastínicas ni hiliares. El test de Coombs fue negativo, la biopsia de médula ósea normal y la determinación de TPMT mostró valores (8,7 U/ml RBC) por debajo de los normales (13,8-25,1 U/ml RBC). Tras 2 meses de evolución fue dado de alta. Acudió a revisión ambulatoria 2 meses después, y presentaba valores hematológicos normales, resolución del patrón radiológico en la TAC, saturación basal de 96%, y dudosa seroconversión a micoplasma.

Los individuos con déficit hereditario de TPMT manifiestan una exagerada sensibilidad al efecto mielosupresor de la azatioprina, que afecta al 2% de los tratados y se expresa como leucopenia, anemia o trombocitopenia. Esta reacción adversa suele ser de-

pendiente de la dosis y reversible, con un período de latencia de 7-14 días³. La administración concomitante de mesalazina, que inhibe el enzima TPMT, pueden agravar la sobre-dosificación e inducir leucopenia por sí misma⁴. La neumonitis observada en este caso podría tener una etiología infecciosa, secundaria a la pancitopenia y al tratamiento inmunosupresor, o no infecciosa, que podría ser la manifestación de un mecanismo de hipersensibilidad descrito tanto con mesalazina⁵ como con azatioprina².

M.T. ÁLVAREZ SÁNCHEZ^a, A. PARAMÁ FONTENLA^a, A. HIDALGO BALSERA^b Y G. MANSO RODRÍGUEZ^b

^aInstituto Nacional de Silicosis. Hospital Central de Asturias. Oviedo. ^bCentro de Farmacovigilancia Regional del Principado de Asturias. Facultad de Medicina. Oviedo. España.

BIBLIOGRAFÍA

1. Black AJ, McLeod HL, Capell HA, Powrie RH, Matowe LK, Pritchard SC, et al. Thiopurine methyltransferase genotype predicts therapy-limiting severe toxicity from azathioprine. *Ann Intern Med* 1998;129:716-8.
2. Vial T, Chevrel G, Descotes J. Drug acting in immune system. En: Dukes NMG, Aronson JK, editors. *Meyler's side effects of drugs*. Amsterdam: Elsevier, 2000; p. 1246-337.
3. Schwab M, Schäffeler E, Marx C, Fischer C, Lang T, Behrens C, et al. Azathioprine therapy and adverse drug reactions in patients with inflammatory bowel disease: impact of thiopurine S-methyltransferase polymorphism. *Pharmacogenetics* 2002;12:429-36.
4. Lowry PW, Franklin CL, Weaver AL, Szumlanski CL, Mays DC, Loftus EV, et al. Leucopenia resulting from a drug interaction between azathioprine or 6-mercaptopurine and mesalamine, sulphasalazine, or balsalazine. *Gut* 2001;49:656-64.
5. Pascual-Lledo JF, Calvo-Bonachera J, Carrasco-Miras F, Sánchez-Martínez H. Interstitial pneumonitis due to mesalamine. *Ann Pharmacother* 1997;31:499.