

Reporte de Caso

Efluvio anágeno inducido por azatioprina: reporte de efecto adverso infrecuente

Azathioprine-induced anagen effluvium: report of an uncommon adverse effect

 Centurión Villalba, Aramí María¹;  Contreras, Claudia Romina¹;  Riveros Rivarola, Rosalba Elizabeth¹;  Duarte Fariña, Claudia Nataly¹;  Aldama Caballero, Arnaldo Benjamín¹

¹Universidad Nacional de Asunción, Facultad de Ciencias Médicas, Hospital de Clínicas, Cátedra y Servicio de Dermatología | San Lorenzo, Paraguay.

Como referenciar éste artículo | How to reference this article:

Centurión Villalba, A.; Contreras, C.; Riveros Rivarola, R.; Duarte Fariña, C.; Aldama Caballero, A. Efluvio anágeno inducido por azatioprina: reporte de efecto adverso infrecuente. *An. Fac. Cienc. Méd. (Asunción) 2026; 59(1): e59012652.*

RESUMEN

La azatioprina es un fármaco inmunosupresor ampliamente utilizado en patologías dermatológicas autoinmunes. Es un análogo de las purinas y actúa inhibiendo una enzima que interviene en la síntesis del ADN, afectando la proliferación celular. Entre los efectos adversos por este mecanismo de acción se describe la supresión medular, alteraciones hepáticas y a nivel dermatológico úlceras bucales y pocos casos publicados de efluvio anágeno. Algunas de estas manifestaciones podrían estar relacionados a niveles bajos de la enzima tiopurina metiltransferasa, encargada de inactivar metabolitos derivados de las purinas. El efluvio anágeno suele presentarse en las primeras semanas tras el inicio de la azatioprina y suele ser reversible con la suspensión del fármaco. Se presenta el caso de una paciente femenina de 36 años con diagnóstico de síndrome de ojo seco, en tratamiento con hidroxicloroquina e inicio de azatioprina 50mg/día, con lo cual presentó agranulocitosis con requerimiento de internación, y que desarrolló posteriormente caída de pelo difusa luego de 2 semanas del inicio del inmunosupresor, sin otros factores predisponentes asociados, con patrón sugerente de efluvio anágeno, con buena respuesta clínica tras la suspensión del inmunosupresor y tratamiento con minoxidil tópico y oral, con repilación al mes de implementada la terapéutica, con interés particular por los escasos reportes publicados en la literatura de efluvio anágeno asociado al uso de azatioprina y la rápida y excelente respuesta a la suspensión de la azatioprina.

Palabras clave: azatioprina, enfermedades del pelo, alopecia.

Autor correspondiente: Aramí María Centurión Villalba. Universidad Nacional de Asunción, Facultad de Ciencias Médicas, Hospital de Clínicas, Cátedra y Servicio de Dermatología | San Lorenzo, Paraguay. **Email:** aramicv_192@hotmail.com.

Editor responsable:  Prof. Dr. Hassel Jimmy Jiménez*,  Dra. Lourdes Talavera*.

*Universidad Nacional de Asunción, Facultad de Ciencias Médicas. San Lorenzo, Paraguay.

Fecha de recepción el 6 de mayo del 2026; aceptado el 9 de junio del 2026.

ABSTRACT

Azathioprine is an immunosuppressant widely used in autoimmune dermatological conditions. It is a purine analogue and acts by inhibiting an enzyme involved in DNA synthesis, affecting cell proliferation. Adverse effects from this mechanism of action include bone marrow suppression, liver disorders, and, dermatologically, oral ulcers and a few reported cases of anagen effluvium. Some of these manifestations may be related to low levels of the enzyme thiopurine methyltransferase, which is responsible for inactivating purine metabolites. Anagen effluvium typically occurs in the first few weeks after starting azathioprine and is usually reversible upon discontinuation of the drug. We present the case of a 36-year-old female patient diagnosed with dry eye syndrome, treated with hydroxychloroquine and started on azathioprine 50mg/day, which resulted in agranulocytosis requiring hospitalization, and who subsequently developed diffuse hair loss 2 weeks after starting the immunosuppressant, without other associated predisposing factors, with a pattern suggestive of anagen effluvium, with a good clinical response after discontinuation of the immunosuppressant and treatment with topical and oral minoxidil, with rehairing one month after implementing the therapy, of particular interest due to the few reports published in the literature of anagen effluvium associated with the use of azathioprine and the rapid and excellent response to the discontinuation of azathioprine.

Keywords: azathioprine, hair diseases, hair loss.

Introducción

La azatioprina es un fármaco inmunosupresor utilizado frecuentemente en dermatología y otras áreas de la medicina, para diversas patologías autoinmunes como la psoriasis, el vitiligo, el lupus eritematoso sistémico, entre otras enfermedades ⁽¹⁾. Es un análogo de las purinas, que se convierte en sus metabolitos activos: la 6-mercaptopurina (6-MP) y la tioguanina (6-TG), a través de la acción de dos enzimas: la hipoxantina-guanina fosforribosiltransferasa (HPRT) y la tiopurina metiltransferasa (TPMT), inhibiendo de esa manera la síntesis de purinas. Estos metabolitos se incorporan en la replicación del ADN, lo que produce una detención de la división celular ⁽²⁾, afectando principalmente la proliferación de linfocitos de tipo T y B del sistema inmunológico, los cuales presentan una alta tasa de recambio celular ^(1,3).

En casos con baja actividad de la tiopurina metiltransferasa se produce una menor inactivación de la azatioprina, lo que genera mayores niveles del metabolito activo tioguanina, resultando finalmente en mayor riesgo de toxicidad celular, por lo que se

recomienda de forma general realizar la cuantificación de los niveles de la tiopurina metiltransferasa en todo paciente en planes de iniciar este inmunosupresor ^(3,4).

Si bien la supresión de la médula ósea es el efecto adverso más importante, más frecuente y que conlleva un mayor riesgo de mortalidad ⁽⁵⁾, se describen otros efectos adversos que varía entre el 15-28% de los casos: náuseas, vómitos, hepatotoxicidad, daño renal, diarrea, pancreatitis y a nivel dermatológico: especialmente trastornos del folículo piloso, en forma de efluvio telógeno, úlceras bucales, y efluvio anágeno, con escasos reportes publicados de efluvio anágeno inducido por azatioprina ^(2,6).

Variantes del gen NUDT15 se han asociado a alteraciones del metabolismo de las tiopurinas con un déficit consecuente de la actividad enzimática de la TPMT, lo que genera leucopenia y efluvio anágeno inducido por la azatioprina ^(7,8). Mas frecuente, es la variante pR139C que puede ser encontrada especialmente en la población asiática ^(8,9).

Este inmunosupresor a niveles tóxicos produce una inhibición mitótica de la matriz del folículo piloso, lo cual resulta en una pérdida abrupta del pelo en fase anágeno y secundariamente una progresión a un efluvio anágeno. En algunos estudios se ha observado que la pérdida capilar en fase anágena rápida y masiva posterior al uso de azatioprina es un marcador clínico temprano de mielotoxicidad ⁽⁶⁾, mientras que, en otros reportes el recuento de células sanguíneas se correlacionó a la pérdida capilar inducida por azatioprina ⁽¹⁾.

El efluvio anágeno inducido por azatioprina usualmente comienza dentro del mes de iniciada la terapia con azatioprina, aunque puede variar desde 48hs hasta 1 mes, según los reportes ^(1,9). Luego de discontinuar el inmunosupresor, hay normalmente un recrecimiento del pelo dentro de los dos meses de iniciado el cuadro, y esto se correlaciona además con una recuperación de la supresión de la médula ósea que puede acompañar al cuadro de efluvio ⁽¹⁾.

Se presenta el caso de una paciente femenina de 36 años con diagnóstico de síndrome de ojo seco, en tratamiento con hidroxiclороquina e inicio de azatioprina 50mg/día, con lo cual presentó agranulocitosis con requerimiento de internación, y que desarrolló posteriormente caída de pelo difusa luego de 2 semanas del

inicio del inmunosupresor, sin otros factores predisponentes asociados, con interés particular por los escasos reportes publicados en la literatura de efluvio anágeno asociado al uso de azatioprina y la rápida y excelente respuesta a la suspensión de la azatioprina. Se pidieron los permisos correspondientes y se garantizó el anonimato y confidencialidad de los datos obtenidos.

CASO CLÍNICO

Paciente de sexo femenino de 36 años, con síndrome de ojo seco que se encontraba en tratamiento con hidroxiclороquina 200mg/día desde hace 1 año y que inicia azatioprina 50mg/día, con antecedente de internación por agranulocitosis luego de haber realizado 2 días de tratamiento con azatioprina, con recuento absoluto de neutrófilos de 200 (neutropenia severa), por lo que se suspende la azatioprina y se inician factores estimulantes de neutrófilos. Presenta posteriormente caída de pelo difusa 2 semanas luego de haber iniciado la azatioprina. No presentó antecedentes infecciosos o farmacológicos adicionales. Al examen físico se constata raleamiento difuso de todo el cuero cabelludo, con predominio en línea media interparietal y bitemporal, con tracción positiva. No se observa disminución del volumen capilar en cejas ni otros dominios pilosos. **Figura 1.**

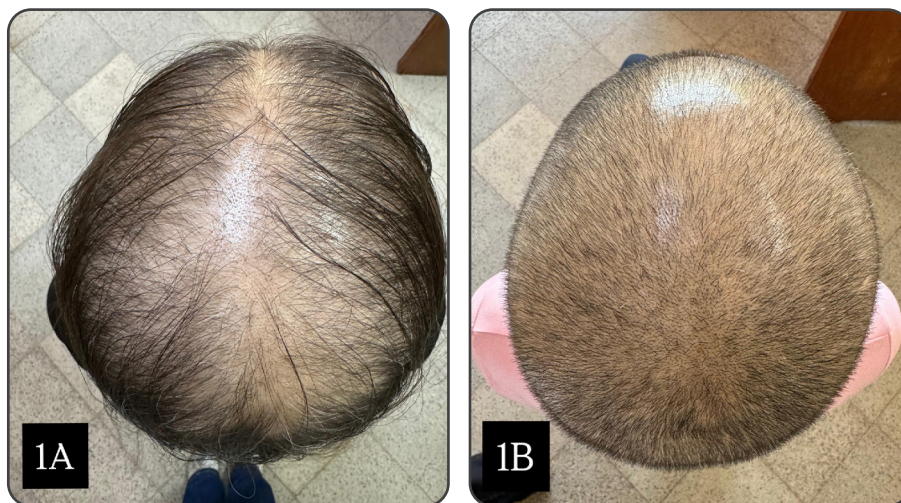


Figura 1. 1A. Raleamiento difuso del cuero cabelludo con predominio en línea media interparietal y zona bitemporal. 1B. Repilación de zonas raleadas al mes de suspendida la azatioprina e iniciada la terapéutica de repilación.

Laboratorio: Hemoglobina 10,2 g/dl
Hematocrito 30% normocítica, normocrómica.
Leucocitos 6.700 cel/mm³, neutrófilos 66%,
linfocitos 30%. Plaquetas 180.000 células/
mm³. Perfil renal y hepático en rango.
Ferritina en rango. ANA positivo 1:320 patrón
nuclear homogéneo AntiDNA negativo. C3
y C4 en rango. Anti-Ro y Anti-La negativo.
Anti-Sm negativo. Anti-RNP negativo. No se
pudo cuantificar la TPMT por limitaciones
económicas. Vit D 28 ng/ml insuficiente. Se
inició minoxidil oral 1,25mg y minoxidil 5%
loción dos aplicaciones al día y suplementación
con vitamina D 50.000 UI cada 2 semanas por
3 meses. Se decidió no reiniciar la azatioprina.

Se observó repilación inicial al mes de
suspendida la azatioprina e iniciado el
tratamiento con el minoxidil. A los 6 meses
del tratamiento con minoxidil, se decide
suspender el tratamiento oral, con lo cual la
paciente refiere nueva pérdida capilar, que se
objetivó al examen físico por una disminución
del volumen capilar por lo que se decidió
continuar con el minoxidil oral por un año.
Figura 2.



Figura 2. Repilación completa del cuero cabelludo luego de 10 meses de iniciado el tratamiento.

Discusión

La azatioprina altera la proliferación celular al producir daño del ADN a través de los metabolitos activos que se producen por la acción de dos enzimas, siendo la tiopurina metiltransferasa (TPMT) la más importante ^(2,6). En pacientes con menores niveles cuantificados de esta enzima, se observa un mayor riesgo de efectos adversos, entre los cuales se describe principalmente la mielosupresión, por lo que se recomienda el dosaje de la misma antes de iniciar el tratamiento ^(3,4). Por limitaciones económicas, la paciente no pudo realizar la determinación de la TPMT. En la mayoría de los casos publicados, no se realizó la determinación de TPMT previo al inicio de la azatioprina, por las mismas causas que en nuestro caso ^(1,3). En el caso de efluvio anágeno publicado por Vazquez et al, se determinó niveles bajos de TPMT ⁽⁶⁾ previo al inicio del inmunosupresor (14,9 UI/mL).

A nivel dermatológico, la azatioprina puede producir úlceras bucales, hipersensibilidad y a nivel del folículo piloso efluvio telógeno y anágeno. El efluvio anágeno inducido por la azatioprina fue reportado en escasos casos clínicos descritos en la literatura ^(1,3-6). Usualmente comienza durante el primer mes de iniciado el fármaco como lo descrito por Balasubramanian P et al ⁽¹⁰⁾, aunque varía según las series. En los casos descritos por Bockhare et al. y Vazquez et al, el efluvio se presentó a las 2 semanas de iniciado el fármaco, a una dosis de 1,5mg/kg/día en el contexto de vitiligo y enfermedad inflamatoria intestinal respectivamente ^(1,6), mientras que otros casos, la pérdida capilar anágena se inició a las 48hs y a los 4 días posterior al uso de azatioprina ^(5,11). En nuestro caso, la caída se presentó a las 2 semanas, como lo descrito en los casos de Bockhare et al y Vazquez et al.

Si bien la azatioprina puede producir además efluvio telógeno, es importante diferenciar entre estas dos entidades. El efluvio telógeno normalmente se produce entre 2 a 3 meses luego del desencadenante ⁽¹²⁾, por lo que si

bien se describen casos de efluvio telógeno inducido al uso de azatioprina ⁽²⁾, por el tiempo de aparición y las características del raleamiento y del folículo piloso, se descarta la misma. Como norma general, el efluvio anágeno se debe frecuentemente por drogas quimioterápicas, metales tóxicos y ocasionalmente fármacos como el bismuto, levodopa, colchicina y ciclosporina, por lo que estos esporádicos casos inducidos por azatioprina son de interés ⁽¹³⁾.

Si bien el efecto adverso más importante asociado a la azatioprina es la supresión medular, se describe cierta relación entre la aparición del efluvio anágeno y la mielosupresión. En la serie de Saoji et al, de 18 pacientes con mielosupresión inducida por azatioprina, 8 casos presentaron efluvio anágeno: estos casos de efluvio anágeno y las úlceras bucales precedieron la aparición posterior de depresión de la médula ósea ⁽³⁾ y fueron considerados marcadores tempranos de toxicidad medular ^(3,5). En otras series, la presencia de efluvio anágeno se dio posterior a la mielotoxicidad ⁽¹⁾, en nuestro caso la aparición de la pérdida capilar fue posterior a la mielotoxicidad, aunque no descartamos una alteración simultánea.

La terapia en los casos de efluvio anágeno inducido por fármacos radica principalmente en la suspensión del fármaco causante, con lo cual el folículo piloso rápidamente retoma su ciclo regular y exhibe un recrecimiento visible dentro de los 3 a 6 meses ⁽¹⁴⁾. En todos los casos publicados de efluvio anágeno inducido por azatioprina ^(1,5,6) se discontinuó el fármaco. Además, se describen terapias complementarias que pueden ayudar a la repilación: la mayor evidencia observada con el minoxidil oral y tópico ^(14,15), si bien la duración no está bien establecida, en casos donde el fármaco causante no pueda suspenderse, se recomienda utilizar la mínima dosis efectiva y complementar con minoxidil ⁽¹⁴⁾. La paciente del caso suspendió la azatioprina por la agranulocitosis que presentó y realizó además tratamiento con minoxidil oral y tópico, ya con excelente respuesta al mes de discontinuado

el inmunosupresor. Entre otras terapias que se describen se encuentran: finasteride, bimatoprost tópico, espironolactona, calcipotriol tópico con resultados variables ⁽¹⁴⁾. Si bien no hay una clara relación entre efluvio anágeno y valores disminuidos de vitamina D, la paciente recibió tratamiento de suplementación ya que podría contribuir a efluvio telógeno concomitante.

Pocos son los reportes publicados acerca del efluvio anágeno secundario al uso de azatioprina, por lo que faltarían más casos a fin de categorizar adecuadamente factores de riesgo para la aparición de este efecto adverso infrecuente, además de poder correlacionar el efluvio anágeno y telógeno con datos de mielotoxicidad, siendo este último un efecto adverso con alta morbimortalidad.

Conclusión

Este caso es de interés por los escasos casos publicados de efluvio anágeno relacionados al inicio de azatioprina, un inmunosupresor ampliamente utilizado en diferentes patologías, además de la excelente y precoz recuperación que presentó tras la suspensión del fármaco y el inicio de terapia para la repilación. Faltarían más casos para poder determinar si esta manifestación podría considerarse un factor predictivo de mielotoxicidad o de otros efectos adversos asociados a la azatioprina.

Contribución de los autores: Aramí María Centurión Villalba: concepción y diseño, recolección de datos, análisis, revisión bibliográfica, preparación del manuscrito, revisión de la versión final. Claudia Romina Contreras: concepción y diseño, recolección de datos, análisis, revisión de la versión final. Rosalba Elizabeth Riveros Rivarola: concepción y diseño, recolección de datos, análisis, revisión de la versión final. Claudia Nataly Duarte Fariña: concepción y diseño, recolección de datos, análisis, revisión de la versión final. Arnaldo Benjamín Aldama Caballero: revisión de la versión final.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Fuente de Financiación: Autofinanciado.

Referencias Bibliográficas

1. Bhokare AB. Azathioprine-induced alopecia as an early clinical marker of its myelotoxicity. *Indian J Drugs Dermatol.* 2017;3(1):40-1. doi: 10.4103/ijdd.ijdd_4_17.
2. Mohammadi O, Kassim TA. Azathioprine. *Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026*. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542190/>.
3. Saoji VV, Jawade SA, Agrawal P, Rimmalapudi S. Azathioprine-induced marrow suppression in dermatology patients: analysis of 18 patients. *Indian J Dermatol.* 2022;67(1):50-3. doi: 10.4103/ijdd.ijdd_249_21.
4. Kaur S, Mittal AK, Jain S, Kumar L. Anagen effluvium as an early sign of azathioprine toxicity. *J Assoc Physicians India.* 2025;73(8):104-5. doi: 10.59556/japi.73.1073.
5. Sharma R, Poddar S, Podder I. Azathioprine induced anagen effluvium: an uncommon adverse effect of a commonly used drug. *Indian J Dermatol.* 2022;67(6):815-7. doi: 10.4103/ijdd.ijdd_497_22.
6. Vázquez Rodríguez JA, Merino Gallego E, Baños Arévalo AJ, Gallardo Sánchez F, Miras Lucas L, Pérez González A. Azathioprine-induced alopecia: a rare adverse event, early marker of myelotoxicity. *Rev Esp Enferm Dig.* 2022;114(1):63-4. doi: 10.17235/reed.2021.8175.
7. Yang SK, Hong M, Baek J, Choi H, Zhao W, Jung Y, et al. A common missense variant in NUDT15 confers susceptibility to thiopurine-induced leukopenia. *Nat Genet.* 2014;46(9):1017-20. doi: 10.1038/ng.3060.
8. Kishibe M, Nozaki H, Fujii M, Iinuma S, Ohtsubo S, Igawa S, et al. Severe thiopurine-induced leukocytopenia and hair loss in Japanese patients with defective NUDT15 variant: retrospective case-control study. *J Dermatol.* 2018;45(10):1160-5. doi: 10.1111/1346-8138.14588.
9. Nomura H, Kurihara Y, Saito M, Fukushima A, Shintani Y, Shiyama R, et al. Azathioprine-induced alopecia and leukopenia associated with NUDT15 polymorphisms. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32(10). doi: 10.1111/jdv.15028.
10. Sonthalia S, Daulatabad D. Azathioprine-associated anagen effluvium. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2016;82(3):322-4. doi: 10.4103/0378-6323.174411.
11. Balasubramanian P, Jagadeesan S, Anjaneyan G, Thomas J. An interesting case report of azathioprine-induced anagen effluvium. *Indian J Dermatol.* 2015;60(3):324. doi: 10.4103/0019-5154.156471.
12. Agüero-Zaputovich MF, Aguilar Naville S. Efluvio telógeno: revisión de la literatura. *Gaceta Dermatológica.* 2022;16(1):80-9.
13. Gowda SK, Rout AN, Panigrahi A, Sirka C. A case report on azathioprine induced anagen effluvium, plica polonica, and bicytopenia in a patient of vitiligo. *Int J Risk Saf Med.* 2025;36(3):141-3. doi: 10.1177/09246479241311431.
14. Saleh D, Nassereddin A, Saleh HM, Cook C. Anagen effluvium. In: *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026*. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482293/>. PMID: 29493918.
15. Gupta AK, Talukder M, Venkataraman M, Bammimore MA. Minoxidil: a comprehensive review. *J Dermatol og Treat.* 2022;33(4):1896-906. doi: 10.1080/09546634.2021.1945527.