



## CASOS CLÍNICOS

# *Nefritis intersticial aguda inducida por clozapina*

C. Estébanez\*, M<sup>a</sup>. J. Fernández Reyes\*\*, R. Sánchez Hernández\*\*, C. Mon\*\*, F. Rodríguez\*\*\*, F. Álvarez-Ude\*\* y F. Mampaso\*\*\*\*.

Centro satélite «Los Olmos» Fundación Renal Segovia\*. Servicio de Nefrología\*\* y Servicio de Neurología\*\*\* de H. General de Segovia. Servicio de Anatomía Patológica H. Ramón y Cajal\*\*\*\*.

### RESUMEN

*Describimos el caso de un paciente de 69 años que desarrolla un fracaso renal debido a nefritis intersticial (NIA) coincidiendo con el inicio de tratamiento con clozapina y que mejora tras la retirada de este fármaco. La clozapina es un fármaco antipsicótico nuevo con efectos secundarios graves como toxicidad medular. Recientemente se han descrito en la literatura diez casos de fallo renal agudo secundario (NIA) durante el tratamiento con clozapina. Nosotros queremos sumarnos a los ya publicados con un nuevo caso dado que se trata de un efecto secundario grave.*

Palabras clave: ***Nefritis intersticial aguda. Clozapina.***

### CLOZAPINE-INDUCED ACUTE INTERSTITIAL NEPHRITIS

### SUMMARY

*We are reporting a case of a 69 years old man developed acute renal failure due to interstitial nephritis during treatment with the drug clozapine, and that improve after to discontinuation of this drug. The clozapine is a new antipsychotic drug that may produce severes adverse reactions, like medullary toxicity.*

*Recently 10 casses of clozapine-induced AIN have been reported. We want to associate to the cases publicated with a new case because it is a severe adverse reaction.*

Key words: ***Acute interstitial nephritis. Clozapine.***

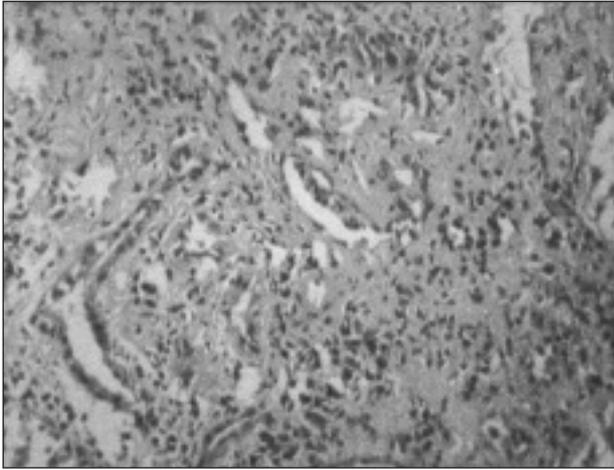


Fig. 1.—

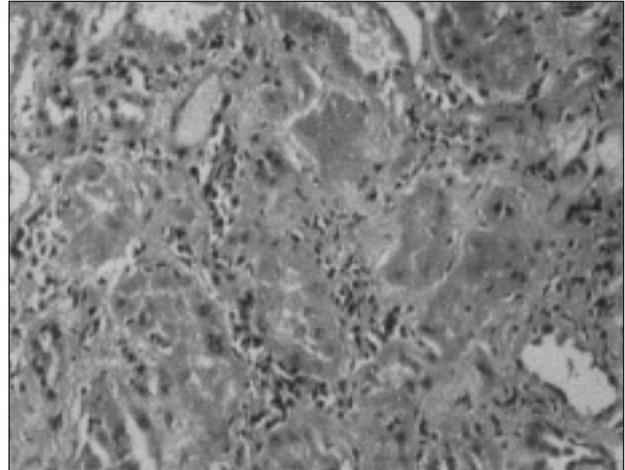


Fig. 2.—

## INTRODUCCIÓN

La nefritis intersticial aguda, es una causa importante de fracaso renal agudo y aunque puede ser idiopática, lo más frecuente es que aparezca asociada al uso de fármacos, otras causas menos frecuentes son la radioterapia, enfermedades inmunológicas, neoplásicas o infecciones. Cuando la nefritis intersticial aguda es causada por fármacos, es fundamental identificar cual es el fármaco responsable para evitar nuevos deterioros funcionales. Generalmente es difícil lograrlo, porque los pacientes suelen recibir más de una medicación de forma concomitante.

La clozapina es una nueva dibenzodiazepina cuyo uso está restringido al tratamiento de la esquizofrenia refractaria, en pacientes que no han respondido adecuadamente o no han tolerado otros neurolépticos clásicos. Aparte de que la clozapina produce una intensa sedación uno de sus efectos secundarios más graves es la agranulocitosis por depresión medular. Aunque entre sus reacciones adversas en principio no está descrita la afectación renal, hay ya diez casos publicados de NIA inducida por clozapina<sup>1-3</sup>, nosotros queremos documentar un caso más de este tipo.

## CASO CLÍNICO

Varón de 69 años de edad diagnosticado de trastorno bipolar hacía más de 30 años, con múltiples ingresos por descompensaciones maníacas y mala evolución al tratamiento psiquiátrico, habiendo recibido en estos años múltiples fármacos. En la actualidad estaba en tratamiento con ácido valproico

desde septiembre/00, trihexifenidilo desde enero/00 y clozapina desde el día 1 de diciembre/00.

Acude al Servicio de Urgencias de nuestro Hospital el día 3 de marzo/01 por crisis epiléptica con pérdida de conciencia, coincidiendo con la disminución de dosis de ac. valproico. La familia refería cuadro de vómitos postprandiales de un mes de evolución. En la exploración física como únicos datos destacables se objetivaron importantes signos de deshidratación. En la analítica destacar niveles bajos de ac. valproico en sangre y deterioro de función renal con cifras de creatinina plasmática de 2,5 mg/dl. Hemograma: Hb 9,9 mg/dl, Hto 32%, leucocitos 17.600 con 85% de neutrófilos y resto de fórmula normal incluyendo eosinófilos. En orina elemental D 1010, PH 7, indicios de proteínas, 1-3 leucocitos por campo, sangre negativa, Na 65 mEq/L y K39 mEq/L. Ecografía abdominal: riñones de tamaño normal con cortical conservada.

No existía historia previa de afectación renal ni de enfermedad sistémica, la última analítica realizada dos meses antes de enero/01 mostraba una función renal totalmente normal con cifras de creatinina plasmática de 1,1 mg/dl, por esta fecha se comenzó el tratamiento con clozapina, los otros dos fármacos con los que estaba en la actualidad habían sido introducidos tiempo antes.

Pese a una hidratación adecuada y descartada causa obstructiva mediante ecografía, la función renal continuo deteriorándose de forma progresiva, presentando el día 12/3/01 creatinina plasmática de 3,1 mg/dl y llegando a alcanzarse el día 13/3/01 cifras de creatinina de 4,1 mg/dl, el patrón de iones en orina con una EFNa del 6,5% sugería un fracaso renal parenquimatoso establecido, no objetivándose datos de afectación glomerular.

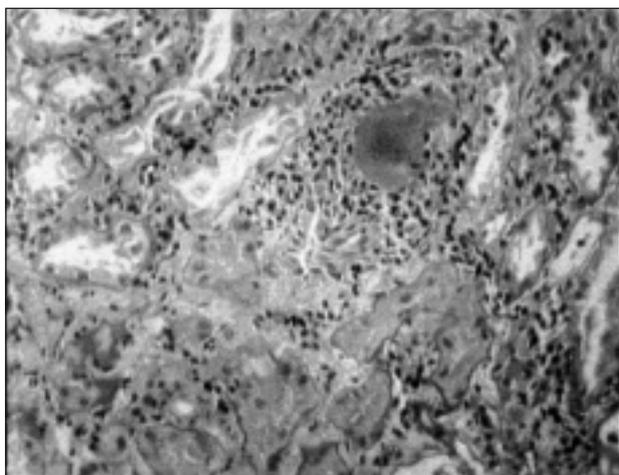


Fig. 3.—

Descartadas otras causas sospechamos la existencia de una NIA secundaria a fármacos. En estos momentos el paciente solo estaba en tratamiento con dos fármacos valproato y clozapina (el trihexifenidilo fue suspendido a su ingreso) tras consultar con psiquiatría y neurología se decide la suspensión de la clozapina, que es sustituida por olanzapina y risperidona, manteniendo el tratamiento con valproato por el riesgo de desencadenar nuevas crisis comiciales.

Dado que el paciente presentaba un importante deterioro de la función renal, se decidió iniciar tratamiento con corticoterapia intravenosa, recibiendo el paciente bolos de metilprednisolona de 1 g/día durante tres días consecutivos.

Se realizó biopsia renal objetivándose en el estudio anatomopatológico datos compatibles con la existencia de una NIA. En el estudio macroscópico 3 cilindros de tejido renal de 0,9 a 0,8 cm. Tejido renal que corresponde en un 70% a corteza, contabilizándose una media de 16 glomérulos por plano de corte y muestra examinada, ninguno totalmente esclerosado, infiltrado inflamatorio intersticial constituido por células plasmáticas, linfocitos y eosinófilos. Infiltrado difuso que atiende a confluir focalmente. Frecuente presencia de células inflamatorias entre el epitelio tubular y en acúmulos en las luces tubulares (tubulitis). El epitelio tubular presenta frecuentes fenómenos degenerativos con descamación hacia la luz y formación de cilindros celulares proteicos. El intersticio muestra edema y cierto grado de fibrosis incipiente. Los vasos arteriales de tamaño de las arterias interlobulillares presentan fibrosis y engrosamiento de la íntima (figs. 1-3). El estudio por inmunofluorescencia fue negativo.

Tras la retirada de la clozapina, se objetiva una mejoría progresiva de la función renal, alcanzándose en unos 15 días cifras de creatinina plasmática de 1,9 mg/dl que se mantuvieron hasta su alta. Dada la buena evolución y confirmada la NIA en la biopsia renal decidimos no mantener tratamiento corticoideo.

## DISCUSIÓN

La nefritis intersticial aguda es una entidad no demasiado frecuente. En 3 extensas series publicadas entre 1988 y 1998 que incluían alrededor de 3.000 pacientes, la NIA representa entre el 2 y 3% de todas las biopsias renales<sup>5,6</sup>. Sin embargo, su incidencia es mucho más elevada en grupos seleccionados de pacientes; por ejemplo, en un estudio colaborativo, el 25% de los enfermos a quienes se realizó una biopsia en el curso de un FRA inducido por fármacos presentaba NIA<sup>7</sup>. Con anterioridad a la era antibiótica, la NIA se observaba casi siempre asociada a una infección, en especial con la escarlatina y la difteria; no obstante, en la actualidad esta nefropatía suele estar inducida por fármacos, figurando entre los más frecuentes los agentes antimicrobianos y los antiinflamatorios no esteroideos. Puede observarse a cualquier edad aunque la mayoría de los casos descritos corresponden a adultos.

La presentación clínica de NIA inducida por fármacos es bastante polimorfa, por lo tanto en todo enfermo que presente un FRA de origen incierto debe contemplarse el diagnóstico de NIA inducida por fármacos.

Los síntomas renales aparecen alrededor de 3 semanas después de haberse iniciado la administración del fármaco en el 80% de los casos, sin embargo el lapso de tiempo puede variar entre unas horas o tras más de dos meses de haber iniciado el tratamiento.

La forma de presentación típica es el deterioro brusco de la función renal, asociado con proteinuria moderada (menos de 1 g/día) y con un sedimento anormal, dolor en el flanco, presión arterial normal y ausencia de enemas. Sin embargo un análisis de más de 150 casos de pacientes con NIA mostró que con frecuencia la presentación clínica es incompleta<sup>6,11,18</sup>. La insuficiencia renal es prácticamente constante y alrededor del 50% de los pacientes requieren diálisis. Los parámetros bioquímicos urinarios suelen ser similares a los observados en un FRA parenquimatoso, pero en algunos pacientes la excreción fraccional de sodio es baja. La hematuria y la piuria se observan en el 50% de los casos. El dolor en el flanco, reflejo de la distensión de la cápsula renal, se aprecia en la mitad de los pacientes

y puede ser el motivo de consulta en el momento del ingreso.

Las técnicas de imagen habituales muestran unos riñones de tamaño normal o ligeramente aumentado. Mediante ecografía suele apreciarse un aumento de la ecogenicidad cortical<sup>19</sup>.

En ocasiones se observan síntomas extrarrenales, sugestivos de una reacción de hipersensibilidad, fiebre moderada, erupción cutánea máculopapular, artralgias y eosinofilia<sup>20</sup>. Cada uno de estos síntomas está presente en menos de la mitad de los casos y la coincidencia de todos ellos se encuentra en menos del 5% de los pacientes.

El diagnóstico de NIA basado en los síntomas clínicos suele ser difícil. Dos métodos diagnósticos incruentos permiten realizar un diagnóstico bastante exacto sin llevar a cabo una biopsia renal: el estudio de la eosinofilia y la gammagrafía con galio.

Dado que las formas de presentación clínica de la NIA son muy polimórficas y que los procedimientos diagnósticos no invasivos tienen limitaciones, la biopsia renal es con frecuencia esencial en el diagnóstico de la enfermedad. Este hecho queda reflejado en un estudio de 32 enfermos con FRA sometidos a biopsia renal<sup>6</sup>. En esta serie se apreció NIA en 7 enfermos en que el diagnóstico de sospecha era otra entidad. Por el contrario, en 25 pacientes considerados con NIA, el diagnóstico sólo pudo confirmarse en 11 de ellos.

En la práctica en ausencia de criterios de severidad, se suspende la administración del fármaco sospechoso y si en varios días comienza a mejorar la función renal, no se considera necesario la realización de nuevas pruebas diagnósticas ni la adopción de otras medidas terapéuticas. Las indicaciones para la realización de la biopsia renal incluyen la existencia de dudas diagnósticas, fallo renal avanzado y no recuperación de función renal tras la suspensión del fármaco.

Histológicamente el marcador de NIA es la presencia de infiltrados inflamatorios en el intersticio, estos infiltrados pueden ser difusos pero siempre parcheados, predominando en la parte más profunda de la corteza y en la parte más externa de la médula. Están compuestos fundamentalmente por células-T y monocitos/macrófagos, aunque también pueden estar presentes células plasmáticas, eosinófilos y algunos neutrófilos. Los infiltrados intersticiales están siempre asociados a edema intersticial que separa los túbulos, podemos encontrar también lesiones tubulares focales y necrosis de células epiteliales. Las lesiones tubulares son más frecuentes cuando los infiltrados intersticiales son más extensos. Los vasos y glomérulos suelen ser normales. En la mayoría de los casos no hay depósitos inmunes.

Durante mucho tiempo se ha considerado que las NIA inducidas por fármacos eran una nefropatía benigna, sin embargo, estudios más recientes han puesto de manifiesto que el curso clínico de las NIA no siempre es benigno y que la elevación de las cifras de creatinina sérica puede mantenerse en el 40% de los pacientes<sup>8,14</sup>.

El factor pronóstico más importante es la duración del fallo renal agudo, estando asociado a buen pronóstico la recuperación de la función renal en pocas semanas después del diagnóstico.

El aspecto más importante del tratamiento es el reconocimiento del fármaco responsable del cuadro y suspenderlo tan pronto como sea posible<sup>4</sup>, de hecho se ha observado un peor pronóstico con el retraso en la suspensión del agente causal<sup>6,14,18</sup>. La posibilidad de que la NIA evolucione hacia una insuficiencia renal crónica ha hecho que varios grupos traten a los enfermos con corticoides durante un breve período de tiempo tras la suspensión del fármaco. El análisis de 7 series con un pequeño número de pacientes<sup>6,9,12,13,15-17</sup> en que sólo algunos fueron tratados con esteroides, no permite afirmar que el número de enfermos que evolucionan hacia la insuficiencia renal crónica sea menor en un grupo de pacientes respecto a otro<sup>6</sup>. Hay que señalar, sin embargo, que en las series comentadas, los pacientes que recibieron corticoides tenían por lo general una afectación más grave de la función renal. Se podría concluir que una vez confirmado el diagnóstico de NIA por biopsia, la administración de prednisona o metilprednisolona durante un corto período de tiempo podría estar indicada en aquellos enfermos cuya función renal no hubiera mejorado al cabo de una semana de haber suspendido el fármaco.

En nuestro caso se sospechó que la causa de la NIA pudiera ser la clozapina y revisando la literatura encontramos descritos 10 casos de NIA inducidos por clozapina. Dado el importante deterioro de función renal se inició tratamiento empírico con bolos de metilprednisolona y se realizó biopsia renal, confirmándose la NIA.

Tras la retirada de la clozapina objetivamos una mejoría de la función renal, alcanzando en unos 15 días cifras de creatinina plasmática de 1,9 mg/dl.

Creemos que la causa más probable de NIA en nuestro paciente es la clozapina por la relación temporal existente entre la supresión de la droga y la mejoría de la función renal. El ácido valproico también podía ser una causa de NIA pero lo descartamos al resolverse el cuadro y continuar el paciente en tratamiento con este fármaco. La infección como causa de la NIA también la descartamos al no encontrar ningún signo sugerente en la analítica de sangre ni de orina y una enfermedad sistémica como

causa de NIA también la descartamos al presentar el paciente la batería de pruebas serológicas e inmunológicas normales.

Con este nuevo caso de NIA asociada al uso de clozapina queremos alertar sobre la necesidad de monitorizar la función renal cuando se inicie tratamiento con este fármaco.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Elías TJ, Bannister KM, Clarkson AR, Faull D, Faull RJ: Clozapine-induced acute interstitial nephritis. *The Lancet* 2: 354 (9185): 1180-1181, 1999.
2. Fraser D, Jibani M: An unexpected and serious complication of treatment with the atypical antipsychotic drug clozapine. *Clin Nephrol* 54 (1): 78-80, 2000.
3. Southall KE: A case of interstitial nephritis on clozapine. *Aust NZ J Psychiatry* 34 (4): 697-8, 2000.
4. Cohen JJ, Harrington JT, Medias NE: Drug-induced acute interstitial nephritis. Nephrology forum. *Kidney International* vol 60: 804-817, 2001.
5. Cameron JS: Allergic interstitial nephritis: clinical features and pathogenesis. *QJ Med* 66: 97-115, 1988.
6. Buysen JGM, Houthoff HJ, Krediet RT, Arisz L: Acute interstitial nephritis: a clinical and morphological study in 27 patients. *Nephrol Dial Transplant* 5: 94-99, 1990.
7. Landais P, Goldfarb B, Kleinknecht D: Eosinophiluria and drug-induced acute interstitial nephritis. *N Engl J Med* 316: 1664, 1987.
8. Ditlove J, Weidmann P, Berstein M, Massry SG: Methicilin nephritis. *Medicine* 56: 483-490, 1977.
9. Galpin JE, Shinaberger JH, Stanley TM et al. Acute interstitial nephritis due to methicillin. *Am J Med* 65: 756-764, 1978.
10. Nolan CM, Abernathy RS: Nephropathy asociated with methicillin therapy. *Arch Intern Med* 137: 997-1000, 1977.
11. Kleinkncht D, Vanhille P, Morel-Maroger L: Acute interstitial nephritis due to drug-hypersensitivity. An up-to-date review with a report of 19 cases. *Adv Nephrol* 12: 277-308, 1983.
12. Handa SP: Drug induced acute interstitial nephritis: report of 10 cases. *CMAJ* 135: 1278-1281, 1986.
13. Joh K, Aizawa S, Yamaguchi Y y cols.: Drug induced hipersensitivity nephritis: lynfocite stimulation testing and renal biopsy in 10 cases. *Am J Nephrol* 10: 222-230, 1990.
14. Laberke HG, Bohle A: Acute interstitial nephritis: correlation between clinical and morphological findings. *Clin Nephrol* 14: 263-273, 1980.
15. Shibasaki T, Ishimoto F, Sakai O, Joh K, Aizawa S: Clinical characterization of drug induced allergic nephritis. *Am J Nephrol* 11: 174-180, 1991.
16. Koselj M, Kveder R, Bren AF, Rott T: Acute renal failure in patients with drug induced acute interstitial nephritis. *Ren Fail* 15: 69-72, 1993.
17. Bhaumik SK, Kher V, Arora P y cols.: Evaluation of clinical and histological prognostic markers in drug-induced acute interstitial nephritis. *Ren Fail* 18: 97-104, 1996.
18. Kida H, Abe T, Tomosugi N, Yokoyama H, Hattori N: Prediction of the long-term outcome in acute interstitial nephritis. *Clin Nephrol* 22: 55-60, 1984.
19. Hiraoka M, Hori C, Tsuchida S, Tsukahara H, Sudo M: Ultrasonographic findings of acute tubulointerstitial nephritis. *Am J Nephrol* 16: 154-158, 1996.
20. Murray KM, Keane WR: Review of drug-induced acute interstitial nephritis. *Pharmacotherapy* 12: 462-467, 1992.