

## **1. Resumen:**

Introducción y objetivos:

La pielitis incrustante es una enfermedad infecciosa causada por el *Corynebacterium urealyticum* que se caracteriza por incrustaciones en la vía urinaria superior y en las paredes vesicales. En el siguiente caso clínico exponemos la importancia de tener una alta sospecha clínica para su diagnóstico y su manejo médico, basado en antibioterapia y acidificación urinaria.

Método:

Descripción del caso clínico, manejo terapéutico y evolución del paciente.

Resultados:

Presentamos el caso de un paciente afecto de pielitis incrustante alcalina. Se describe tanto el proceso diagnóstico como el tratamiento, basado en la acidificación urinaria y tratamiento antibiótico. Se expone la evolución y los resultados obtenidos.

Conclusiones:

Se necesita alta sospecha clínica para llegar al diagnóstico de la pielitis incrustante. El análisis del pH urinario, cultivos selectivos para la bacteria y la Tomografía Computerizada juegan un papel fundamental en el diagnóstico. El tratamiento antibiótico y la acidificación urinaria son los pilares fundamentales del tratamiento.

## **2. Introducción:**

La pielitis incrustante alcalina es una entidad infecciosa causada por bacterias productoras de urea, siendo el agente causante más común el *Corynebacterium urealyticum*. Se caracteriza por incrustaciones en la vía urinaria superior y en las paredes vesicales (1). Afecta sobre todo a riñones trasplantados, siendo muy rara en riñones nativos, con muy pocos casos descritos en la literatura (2).

Las manifestaciones clínicas son poco específicas, lo cual suele provocar un retraso diagnóstico que puede conllevar a complicaciones importantes. En el estudio de la orina se observa un pH persistentemente alcalino (normalmente por encima de 7.5), acompañado de hematuria o piuria, y en ocasiones junto con abundante detritus, cristaluria o litiasis (1). El retraso diagnóstico puede llevar a un fracaso renal agudo (FRA), a Enfermedad renal crónica (ERC) con necesidad de hemodiálisis, o a sepsis urinaria (2)(3).

La presencia de clínica insidiosa, unido a la dificultad de crecimiento del *Corynebacterium* en medios de cultivo convencionales, hace de esta entidad una enfermedad difícil de diagnosticar. En ocasiones, como en el caso clínico que se expondrá a continuación, los métodos de imagen puede ser la base para sospechar el diagnóstico. La prueba más sensible para el diagnóstico es la Tomografía Computerizada (TC), donde se observan depósitos de densidad cálcica en las paredes de la vía urinaria. Otras pruebas de imagen, aunque de menor valor, son la ecografía, que permite ver depósitos hiperecogénicos con sombra posterior en el urotelio, y la radiografía de abdomen donde se visualizan calcificaciones siguiendo la disposición de la vía urinaria (4). El tratamiento se basa en antibioterapia dirigida al *Corynebacterium* junto con acidificación de la orina, además de la litofragmentación en caso de que fuera necesario (4).

El objetivo del presente trabajo es, a través de un caso clínico, exponer los factores clave que conllevan a la sospecha diagnóstica de la pielitis incrustante, además de hacer hincapié en la importancia del tratamiento médico modificador del pH para la resolución del cuadro infeccioso.

### **3. Descripción del caso clínico.**

#### **a. Antecedentes de importancia.**

Varón de 64 años, con antecedentes de hipertensión, diabetes tipo 2 y dislipemia. Presentaba antecedentes de tumor vesical superficial de alto riesgo, que tras fracaso de tratamiento con BCG y progresión a tumor musculoinfiltrante, se decidió realización de cistectomía radical y conducto ileal. A los dos meses de la cirugía ingresó por sepsis de origen urinario, con dilatación renal derecha, que precisó colocación de nefrostomía percutánea derecha. Durante la intervención se realizó pielografía anterógrada y se evidenció paso filiforme de contraste al asa de Bricker a nivel de uréter distal, diagnosticándose de estenosis de la unión uretero-ileal derecha. Cinco meses tras la cistectomía, se realizó dilatación endoscópica, y se dejó colocado un catéter doble J (6CHx26cm). Poco después de la retirada de este catéter y en contexto de tratamiento quimioterápico adyuvante, presentó nueva sepsis de origen urinario que requirió ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos, con crecimiento de un *Enterobacter cloacae* productor de beta-lactamasas en los cultivos urinarios y de sangre. Durante el seguimiento posterior se realizó renograma diurético que evidenció obstrucción en la eliminación del riñón derecho, por lo que se decidió realizar dilatación endoscópica de nuevo con colocación de stent ureteral de 30CH (Allium Medical ®). A los diecisiete meses

de la cistectomía, ocho meses tras la colocación del stent éste se obstruyó, por lo que requirió extracción y colocación de catéter mono J derecho 7CH 28cm para asegurar la permeabilidad del uréter. A los cinco meses, se intervino al paciente realizándose endoureterotomía retrógrada con láser holmio. Presentó un postoperatorio complicado con hematuria intensa y deterioro de la función renal (con cifras de creatinina de hasta 2'27 mg/dL) que requirió ingreso hospitalario.

- b. Estudios de apoyo diagnóstico y resultados.
- c. Diagnóstico.

Durante el ingreso se realizó un TC abdomino-pélvico que mostró por primera vez depósitos cálcicos en el urotelio que sugerían la presencia de pielitis incrustante alcalina junto con ureterohidronefrosis derecha que sugería de nuevo estenosis de la anastomosis (ver Imagen 1). Ante este hallazgo, se analizó el pH urinario evidenciando un pH 8'5 y se recogieron cultivos urinarios específicos para la búsqueda de *Corynebacterium urealyticum*, confirmando su presencia en orina.

- d. Tratamiento.

Se inició tratamiento antibiótico empírico con Vancomicina 1g/12h durante 7 días junto con acidificación urinaria con Ácido Acetohidroxámico (AHA) 125mg /8h. Tal como hemos comentado en la introducción, esta bacteria es de difícil crecimiento en medios convencionales e incluso en medios específicos. Se mantuvo el tratamiento antibiótico empírico hasta completar la pauta de siete días. El paciente presentó un deterioro de función renal con creatinina de hasta 5'2 mg/dL que requirió colocación de nefrostomía derecha. Durante el ingreso se realizó monitorización del pH urinario mediante analíticas de orina cada 48h, hasta conseguir un pH menor a 7. El paciente recuperó su función renal basal (Creatinina por debajo de 1'5 mg/dL) y el AHA se mantuvo durante 2 meses.

- e. Evolución.
- f. Resultados clínicos.

Dos años después de la cistectomía, fue intervenido de un reimplante de uréter derecho laparoscópico. Durante su seguimiento en consultas externas, se continuó realizando seguimiento del pH urinario cada 2-3 meses y TC de control para ver la evolución de la pielitis cada 4 meses. Progresivamente las calcificaciones fueron menguando, hasta desaparecer por completo 2 años después. El paciente mantuvo pH urinarios por debajo de 6'5 desde el final del tratamiento, sin aparición de nuevas calcificaciones en las pruebas de imagen que sugirieran recidivas de la pielitis.

Dos años y ocho meses tras la cistectomía, y ocho tras el reimplante ureteral, el riñón derecho presentó de nuevo ureterohidronefrosis y el renograma diurético

evidenció un patrón obstructivo, por lo que se decidió realizar de nuevo endoureterotomía retrógrada con láser holmio, esta vez resolviendo la obstrucción. Durante el seguimiento, el riñón derecho se observó sin hidronefrosis y el paciente no presentó nuevas infecciones.

#### **4. Discusión:**

La pielitis incrustante es una entidad difícil de reconocer, que sin embargo puede destruir el parénquima renal y producir insuficiencia renal en poco tiempo. No es fácil encontrar literatura sobre esta enfermedad en pacientes con riñones no trasplantados como en nuestro caso, ya que a parte de ser poco frecuente, es difícil de diagnosticar y se requiere de una alta sospecha clínica. Las manifestaciones clínicas son sutiles hasta que aparecen las complicaciones. Tal como describen también en Hertig et al.(2), los pacientes con antecedentes de cistectomía, como el que presentamos, todavía pueden presentar una clínica más silente, siendo el diagnóstico más difícil. Por lo tanto, la búsqueda de signos analíticos como la presencia de pH alcalino son importantes. En el caso que nos ocupa, se diagnosticó la enfermedad por imagen en el TC, y a partir de ahí se buscaron el resto de signos clínicos.

El *Corynebacterium urealyticum* tiene que ser cultivado en medios selectivos durante 48-72h, a 37°C y en una atmósfera con dióxido de carbono. Un medio selectivo que contenga Tween 80 y antibióticos para evitar el crecimiento de otras bacterias contaminantes ayudaría al diagnóstico. La coexistencia con otros microorganismos más fácilmente identificables es común, lo cual muchas veces lleva al error de tratar a estas otras bacterias y olvidar la búsqueda y el tratamiento específico del *Corynebacterium* (4)

El tratamiento de la pielitis incrustante se basa en tres pilares fundamentales: tratamiento antibiótico dirigido, acidificación urinaria y litofragmentación en caso de que sea preciso

El *C. Urealyticum* es una bacteria usualmente multirresistente por estar presente en el ámbito hospitalario, pero se mantiene sensible a glicopéptidos, respondiendo a Teicoplanina o Vancomicina. La ventaja de la primera es que se puede administrar vía intramuscular. La Vancomicina no obstante, ha de ser administrada vía intravenosa. La sensibilidad a fluoroquinolonas es irregular, con tasas de resistencia de hasta un 50% en algunas series. Las cefalosporinas y Ampicilina tampoco son una buena opción, con altas tasas de resistencia. Otros antibióticos como Rifampicina o Tetraciclina presentan una sensibilidad in vitro del 60-100% y del 30-83% respectivamente. Por todo esto, la primera línea de tratamiento antibiótico suelen ser los glicopéptidos, y en caso de fracaso, dirigirlo según el

antibiograma. La antibioterapia tiene que ser la primera medida a tomar antes de cualquier otro tratamiento (5). En nuestro caso el tratamiento elegido fue Vancomicina 1g/12h durante 7 días, que se administró durante el ingreso hospitalario.

El tratamiento acidificante es otro punto clave del manejo. El *Corynebacterium urealyticum* rompe las moléculas de urea y crea un ambiente alcalino en la orina que facilita la precipitación de cristales estruvita y carbapatita (ver Figura 1), por lo tanto es fundamental revertir el ambiente ácido urinario para resolver la enfermedad. A la hora de disolver las calcificaciones, el efecto de la acidificación urinaria y de la antibioterapia es sinérgico, ya que las calcificaciones contienen microorganismos (4). En nuestro caso utilizamos Ácido acetohidroxámico (AHA) 125mg/8h durante 2 meses. No obstante, varios estudios señalan el modesto beneficio de los inhibidores de la ureasa, como es el caso, en el tratamiento de litiasis alcalinas. Además, no está exento de efectos adversos dermatológicos, hematológicos, y neurológicos, que se presentan entre 22% al 62% de los pacientes, según estudios. Por lo tanto, el uso de AHA está limitado por las reacciones adversas, que incluyen temblores o trombosis venosas (6). Su utilización requiere además una correcta función renal.

Existen otros fármacos orales acidificantes urinarios. El cloruro amónico ha demostrado ser capaz de acidificar la orina y ser útil en el tratamiento de litiasis infectivas. Generalmente es bien tolerado, causando pocos efectos adversos si se usa a corto plazo, aunque a dosis elevadas y en tratamientos prolongados, puede provocar acidosis metabólica hiperclorémica y causar cefalea o mareos. Este tipo de acidificación está contraindicada en presencia de insuficiencia renal o hepática. Presenta además irritación del tracto gastrointestinal de forma frecuente (7). Este fármaco es capaz de conseguir disminuir el pH urinario incluso en presencia de litiasis infectivas residuales, actuando sinérgicamente con los antibióticos (8). La posología recomendada es 1g dos o tres veces al día, en función del pH urinario que se consiga.

Otro fármaco útil en la acidificación urinaria es la L-metionina (L-M) oral (Lit-control pH down, Devicare ®). Ésta se metaboliza en el hígado formando iones sulfato y protones. Esto aumenta la excreción de sulfato en orina, que favorece la disminución del pH. En el estudio de Hesse et al, después de una única dosis de 1500mg L-M se vio una disminución significativa en los valores de pH a  $6.0 \pm 6.2$ , y esta acidificación se mantuvo durante 24h. En el estudio de Knebel et al. no se encontraron cambios en los niveles séricos de hormona paratiroidea, glucagón, insulina o hormona del crecimiento durante tratamientos con altas dosis de L-M (6

g al día), con muy buena tolerancia y adherencia. La L-M además ha demostrado disminuir la recurrencia de litiasis en pacientes formadores de litiasis de estruvita (7). La pauta recomendada es de 200-300mg, dos o tres veces al día, en función del pH urinario.

La monitorización del pH urinario durante el tratamiento es recomendable, realizando análisis de orina durante el seguimiento. No obstante, los pacientes con tendencia a producir cálculos urinarios y en tratamiento crónico con modificadores del pH urinario se beneficiarían de controles más estrictos que solamente durante las consultas. En el estudio de Angerri et al (9) compararon la exactitud de las tiras reactivas de orina para la monitorización frente a un nuevo pH-metro (Lit-Control pH Meter, Devicare ®), con la idea de involucrar a los pacientes en la medición y de realizar un seguimiento más estricto de la composición urinaria. Se concluyó que el nuevo dispositivo era superior en cuanto a menor dispersión en las mediciones y mayor exactitud. Esto se plantea como una buena arma diagnóstico-terapéutica para facilitar y mejorar el control del pH urinario en estos pacientes (9).

Otra opción interesantes para la quimiolisis es la administración de fármacos mediante catéter percutáneo. En ocasiones, sobre todo al principio del tratamiento, la acidificación urinaria con fármacos orales no es suficiente y son necesarias administraciones tópicas de preparaciones ácidas como Thomas C 24 (gluconato sódico 27g, ácido cítrico 27g, ácido málico 27g y agua destilada 1000ml) o Suby G (ácido cítrico 32'3g, carbonato sódico 4'4g, óxido de magnesio 3'8g y agua destilada 1000ml). La instilación se realiza a la pelvis renal mediante un tubo de nefrostomía, y la salida se recoge mediante un catéter ureteral, una segunda nefrostomía, o simplemente esperando la micción espontánea del producto. Se ha descrito el requisito de monitorización de la presión intrapélvica durante el procedimiento, y durante el seguimiento se deben tener en cuenta los posibles efectos adversos como dolor lumbar, acidosis metabólica o la aparición de infecciones fúngicas o bacterianas (4).

En caso de fracaso del tratamiento médico, se debería plantear la litofragmentación de los restos litiásicos. En nuestro caso, además, fueron necesarios varias intervenciones quirúrgicas para tratar la estenosis uretero-ileal derecha. Se empezó el tratamiento por las técnicas menos invasivas, se inició con la colocación de un stent, que también fracasó por lo que se realizó una endoureterotomía con láser holmio. Esta última intervención tampoco tuvo buenos resultados, por lo que se realizó un reimplante laparoscópico de dicho uréter, que ocho meses después

volvió a sufrir una estenosis y se realizó una segunda endoureterotomía, esta vez con éxito.

Las técnicas de imagen son útiles tanto para el diagnóstico como para el seguimiento. Como hemos comentado, la TC es la técnica más sensible y específica para el diagnóstico, por lo que también es la más recomendable para monitorizar la respuesta al tratamiento. Inicialmente se observará una disminución del realce urotelial relacionado con la infección y progresivamente la desaparición de las calcificaciones uroteliales. Una precaución en cuanto al diagnóstico por imagen es que hay que realizar el diagnóstico diferencial con otras entidades que se comportan de forma similar, como son la Esquistosomiasis, tuberculosis, un carcinoma urotelial necrótico calcificado o malakoplakia (10). La combinación de TC y del pHmetro, probablemente sea una buena combinación para el seguimiento de esta patología.

## **5. Conclusiones y recomendaciones:**

La pielitis incrustante es una enfermedad que requiere de alta sospecha clínica para diagnosticarla. Es importante tener en cuenta que el tratamiento médico se compone tanto de la acidificación urinaria como de la antibioterapia dirigida, y que ambas actúan sinérgicamente. Tratada adecuadamente, la enfermedad se resuelve en meses y las secuelas se minimizan, como en el caso expuesto.

## **6. Referencias bibliográficas:**

1. Lieten S, Schelfaut D, Wissing K, Geers C, Tielemans C. Alkaline-encrusted pyelitis and cystitis: an easily missed and life-threatening urinary infection. Case Reports. 2011;2011(mar28 1):bcr1220103613-bcr1220103613.

\*2. Hertig A, Duvic C, Chretien Y, Jungers P, Grünfeld J, Rieu P. Encrusted Pyelitis of Native Kidneys. Journal of American Society of Nephrology. 2000;11(6):1138-1140.

3. Audard V, Garrouste-Orgeas M, Misset B, Ali A, Gattolliat O, Meria P et al. Fatal septic shock caused by Corynebacterium D2. Intensive Care Medicine. 2003;29(8):1376-1379.

\*\*4. Meria P, Jungers P. Encrusted pyelitis: an underdiagnosed condition?. Nephrology Dialysis Transplantation. 2000;15(7):943-945.

\*5. Meria P, Desgrippes A, Arfi C, Le Duc A. Encrusted cystitis and pyelitis. *The Journal of Urology*. 1998;:3-9.

\*6. Flannigan R, Choy W, Chew B, Lange D. Renal struvite stones—pathogenesis, microbiology, and management strategies. *Nature Reviews Urology*. 2014;11(6):333-341.

\*\*7. Hesse A, Heimbach D. Causes of phosphate stone formation and the importance of metaphylaxis by urinary acidification: a review. *World Journal of Urology*. 1999;17(5):308-315.

8. Wall I, Tiselius H. Long-Term Acidification of Urine in Patients Treated for Infected Renal Stones. *Urologia Internationalis*. 1990;45(6):336-341.

\*\*9. Angerri O, Pascual D, Haro J, Fernández X, Chigança V, Garganta R et al. Comparative study between a medical device and reagent dipsticks in measuring pH. *Archivos Españoles de Urología*. 2020;73(6):546-553.

10. Pollack H, Banner M, Martinez L, Hodson C. Diagnostic considerations in urinary bladder wall calcification. *American Journal of Roentgenology*. 1981;136(4):791-797.



Imagen 1. Tomografía Computarizada (TC) abdomino-pélvica, corte axial y coronal. Múltiples calcificaciones sobre el urotelio de predominio en cálices izquierdos, con realce de pared, hallazgos sugestivos de pielitis incrustante alcalina.

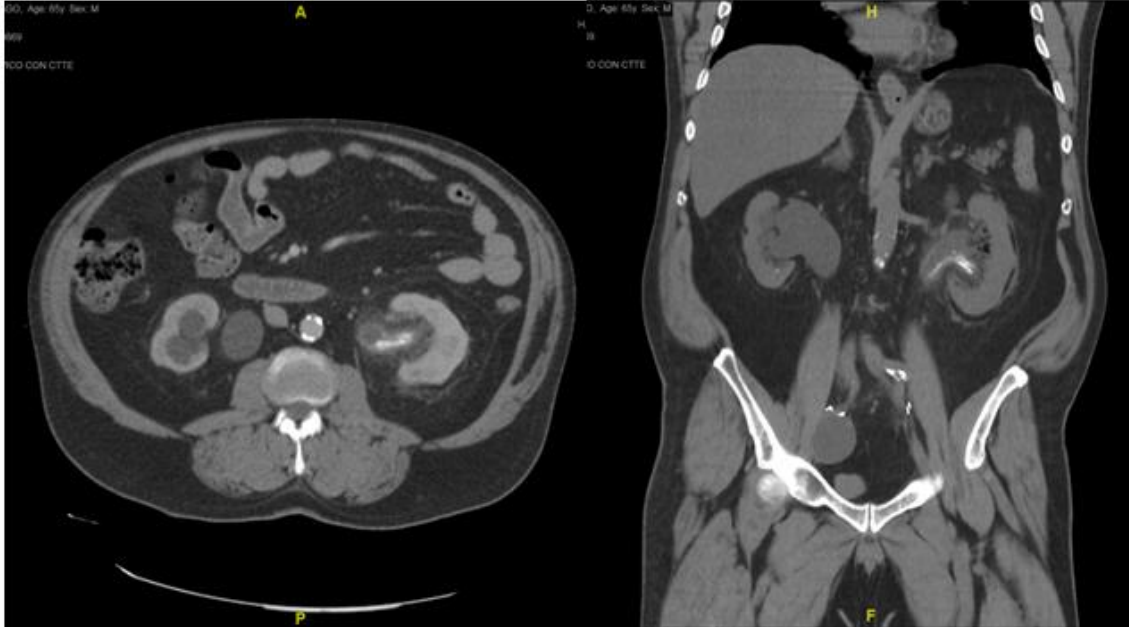


Figura 1. Fisiopatología de la formación de litiasis infeccivas.

