

# Factores de riesgo para pielonefritis enfisematosa en pacientes con diabetes mellitus tipo 2

## Risk factors for emphysematous pyelonephritis in patients with type 2 diabetes mellitus

Sonia Chia-Gonzales<sup>1</sup>, Miguel Pinto-Valdivia<sup>1</sup>, Rosa María Ramírez-Vela<sup>2</sup>, Helard Manrique-Hurtado<sup>3</sup> y Moisés Rosas-Febres<sup>4</sup>

### RESUMEN

**OBJETIVO:** Determinar los factores de riesgo para pielonefritis enfisematosa (PNE) en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2). **Material y métodos:** Se revisaron las historias clínicas de los pacientes con diagnóstico tomográfico de PNE de dos hospitales de Lima en el período 2005-2015. Para cada paciente se seleccionaron dos controles pareados por edad, sexo y período de hospitalización. **RESULTADOS:** Se hallaron 15 casos de PNE. Los factores de riesgo asociados con PNE fueron tiempo de diagnóstico con DM2, mal control metabólico y presencia de infecciones urinarias recurrentes. Se realizó nefrectomía unilateral en 27% y la mortalidad fue de 13%. **CONCLUSIONES:** La PNE es una complicación rara y grave de la DM2, que se asocia a mal control metabólico y puede provocar la muerte del paciente.

**PALABRAS CLAVES:** Pielonefritis necrotizante, diabetes mellitus tipo 2, infección urinaria.

### ABSTRACT

**OBJECTIVE:** To determine the risk factors for emphysematous pyelonephritis (EPN) in patients with type 2 diabetes mellitus (T2D). **Material and methods:** The medical records of patients with tomographic diagnosis of EPN from two hospitals from Lima in the period of 2005-2015 were reviewed. For each case, we selected two controls matched by age, sex and period of hospitalization. **RESULTS:** We found 15 cases of EPN. The risk factors for EPN were time of diagnosis with T2D, poor metabolic control and recurrent urinary tract infections. It was performed unilateral nephrectomy in 27% of patients and mortality was 13%. **CONCLUSION:** EPN is a rare but severe complication of T2D, it is associated with poor metabolic control and can cause the death of the patient.

**KEYWORDS:** Necrotizing pyelonephritis, type 2 diabetes mellitus, urinary tract infection.

### INTRODUCCIÓN

En el paciente con diabetes tipo 2 (DM2), las infecciones urinarias son la causa más frecuente de hospitalización y representan entre el 20-30% de todas las admisiones hospitalarias<sup>1</sup>.

La pielonefritis enfisematosa (PNE) es una infección grave y poco frecuente asociada a diabetes descompensada<sup>2</sup>. Es una infección aguda, severa y necrotizante que se caracteriza por la presencia de gas en el parénquima renal, espacio perinéfrico y/o sistema colector urinario. Usualmente, el diagnóstico se realiza mediante tomografía axial computarizada<sup>3</sup>.

Clásicamente, la PNE ha sido descrita en pacientes con DM2 mal controlada o pacientes no diabéticos con obstrucción de las vías urinarias o algún tipo de inmunodeficiencia<sup>4</sup>. A pesar de su poca frecuencia, tiene un mal pronóstico con una mortalidad de hasta 75%<sup>5</sup>.

1. Médico endocrinólogo. Servicio de Endocrinología, Hospital Cayetano Heredia. Facultad de Medicina, UPCH.
2. Médica nefróloga. Centro de Investigación en Diabetes, Obesidad y Nutrición-CIDON, Lima.
3. Médico endocrinólogo. Servicio de Endocrinología, Hospital Nacional Arzobispo Loayza. Centro de Investigación en Diabetes, Obesidad y Nutrición-CIDON, Lima.
4. Médico cirujano.



Los microorganismos más comúnmente hallados son *E. coli*, *K. pneumoniae* y *P. mirabilis*; uropatógenos que fermentarían el exceso de glucosa circulante en un tejido con pobre perfusión tisular y con una respuesta inmune alterada<sup>6,7</sup>.

En nuestro país, solamente se han descrito reportes de casos<sup>8-10</sup>. El objetivo del estudio fue determinar los factores de riesgo para PNE en pacientes con DM2 atendidos en dos hospitales públicos.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio descriptivo, retrospectivo, tipo caso-control pareado 1 a 2. La población de estudio estuvo constituida por todos los pacientes >18 años con DM2, hospitalizados por PNE en el Hospital Cayetano Heredia y Hospital Nacional Arzobispo Loayza en el período de marzo 2005 a marzo 2015. El tamaño de muestra se calculó en base a la proporción de pacientes hospitalizados por PNE con hemoglobina glicosilada (HbA1c)  $\geq 8\%$  (80%) y pacientes hospitalizados con infección del tracto urinario (ITU) no complicada con HbA1c  $> 8\%$  (30%)<sup>1,11</sup>.

Por cada caso, se seleccionaron dos controles pareados por edad, sexo y período de hospitalización. Se definió como caso al paciente >18 años con DM2 y diagnóstico tomográfico de PNE; y se definió como control al paciente con DM2 hospitalizado por ITU no complicada. Además, se utilizó la clasificación tomográfica de PNE de Huang y Tseng<sup>6</sup>; que estableció la presencia de gas en el sistema colector urinario (Grado I), en el parénquima renal (Grado II), en el espacio peri-renal y para-renal (Grado IIIa y IIIb) o PNE bilateral (Grado IV). Se definió ITU recurrente a  $> 2$  infecciones en un período de 6 meses o  $> 3$  infecciones en un año.

Se recopilaron datos demográficos (edad, sexo), clínicos (tiempo de enfermedad, antecedentes, síntomas y signos) y de laboratorio (glucosa, HbA1c, hemograma, hemocultivo, urocultivo, creatinina y albúmina).

Los datos fueron recolectados en una ficha, almacenados en una hoja de cálculo de Excel y procesados en el programa STATA versión 12 (StataCorp LP, College Station, Texas).

Para las variables cualitativas se determinaron las frecuencias absolutas y relativas. Para las variables cuantitativas se utilizó la media, desviación estándar, mediana y rango intercuartílico. Se determinó la

normalidad de las variables con el test de Shapiro-Wilk. Para las variables continuas con distribución normal, se utilizó la prueba de t Student y para las restantes se utilizó la prueba U de Mann-Whitney. Para las variables categóricas se utilizó la prueba chi-cuadrado y el test exacto de Fisher. Un valor de  $p < 0,05$  se consideró como estadísticamente significativo. Para determinar la asociación entre las variables y la presencia de PNE se calcularon odds ratios condicionales (COR) mediante técnicas de regresión logística multivariada condicional.

El protocolo de estudio fue aprobado por el Comité de Ética en la Investigación del Hospital Cayetano Heredia.

## RESULTADOS

Se incluyeron 15 casos y 30 controles. La edad media fue 57 años (DE 5,7) y 93% fueron mujeres. Al ingreso, los casos tuvieron mal control metabólico, mayor tiempo de diagnóstico de DM2 y mayor frecuencia de ITU recurrente (Tabla 1). Además, los casos presentaron mayor compromiso general y mayor frecuencia de síntomas (Tabla 2); como fiebre, hipotensión arterial y compromiso del sensorio. Asimismo, en los resultados de laboratorio se halló mal control metabólico y menores niveles de albúmina y plaquetas. No hubo diferencia en cuanto al recuento de leucocitos.

Tabla 1. Características de la población estudiada.

Variable	Casos n= 15	Controles n= 30	p
Edad (años), media (DE)	57 (5,9)	57 (5,8)	1,0
Sexo femenino (%)	14 (93,3)	28 (93,3)	0,71
Tiempo de DM2 (años), media (DE)	10,3 (1,2)	4,6 (0,7)	0,046
Glicemia previa (mg/dl), mediana (RIC)	205 (182-302)	145 (98-280)	0,001
HbA1c previa (%), mediana (RIC)	8,2 (7,5-12)	7,2 (6,5-9)	0,001
Hipertensión arterial, n (%)	5 (33,3)	12 (40)	0,66
Antecedente de crisis hiperglicémica, n (%)	2 (13,3)	2 (6,7)	0,59
Retinopatía diabética, n (%)	10 (66,6)	11 (36,7)	0,057
Nefropatía diabética, n (%)	3 (20)	3 (10)	0,38
Neuropatía diabética, n (%)	8 (53,3)	8 (26,7)	0,08
Hospitalización previa, n (%)	8 (53,3)	8 (26,7)	0,08
Antecedente de litiasis renal, n (%)	3 (20)	3 (10)	0,4
ITU recurrente, n (%)	12 (80)	3 (10)	0,002

DE= desviación estándar, RIC= rango intercuartil, ITU= infección urinaria, DM2= diabetes tipo 2, HbA1c= Hemoglobina glicosilada

Tabla 2. Variables clínicas y de laboratorio al ingreso.

Variable	Casos n= 15	Controles n= 30	p
Dolor lumbar (%)	11 (73,3)	13 (43,3)	0,000
Náuseas y vómitos (%)	13 (86,7)	16 (53,3)	0,028
Fiebre (%)	14 (93,3)	17 (56,7)	0,016
Disuria (%)	10 (66,7)	19 (63,3)	0,826
Trastorno del sensorio (%)	3 (20)	0	0,032
Hipotensión arterial (%)	11 (73,3)	2 (10)	0,009
PAS (mmHg), media (DE)	104, 3 (21)	122, 9 (21,2)	0,008
PAD (mmHg), mediana (RIC)	70 (40-80)	70 (60-90)	0,916
FC (latidos por min), media (DE)	92,8 (12,4)	87,3 (2,4)	0,213
FR (respiraciones por min), mediana (RIC)	20 (16-24)	20 (15-29)	0,693
Temperatura (°C), mediana (RIC)	38,1 (36,5-39)	37 (36,5-38,5)	0,000
HbA1c (%), mediana (RIC)	9,58 (7,4-14)	7,48 (6,6-9,3)	0,001
HbA1c ≥8%, n (%)	12 (80)	9 (30)	0,009
Glucosa (mg/dl), mediana (RIC)	226 (142-449)	159 (99-302)	0,001
Creatinina (mg/dl), mediana (RIC)	0,92 (0,4-5,1)	0,8 (0,4-2,8)	0,916
Albumina (g/dl), mediana (RIC)	2,9 (1,8-4,6)	3,6 (1,8-4,9)	0,004
Leucocitos (x1000/mm3), mediana (RIC)	12,6 (6,4-23,2)	10,7 (1,4-38,6)	0,916
Plaquetas (x1000/mm3), mediana (RIC)	107 (55-180)	253,5 (120-813)	0,000

DE= desviación estándar, RIC= rango intercuartil, HbA1c= Hemoglobina glicosilada, PAS= presión arterial sistólica, PAD= presión arterial diastólica, FC= frecuencia cardíaca, FR= frecuencia respiratoria

De acuerdo a la clasificación tomográfica de Huang y Tseng para PNE, 6,6% tuvieron presencia de gas sólo en el sistema colector urinario, 46,7% presencia de gas sólo en el parénquima renal y 46,7% tuvieron presencia de gas en el espacio peri-renal y para-renal; no se encontraron casos de PNE bilateral.

El germen aislado más frecuente fue *E. coli* (93,3%). Los pacientes con PNE tuvieron con mayor frecuencia cepas de *E. coli* BLEE (productoras de betalactamasas de espectro extendido) tanto en el hemocultivo (20% vs. 0%, p= 0,002) como en el urocultivo (53,3% vs. 13,3%, p= 0,000).

Con respecto al tratamiento, todos los casos recibieron antibióticos de amplio espectro. En ocho casos (53,3%) el tratamiento solo consistió en antibióticos y medidas de soporte, en tres casos (20%) se realizó drenaje percutáneo, en un caso se realizó nefrectomía primaria (6,7%) y en tres casos nefrectomía post drenaje percutáneo (20%).

La mortalidad fue de 13,3% (dos casos) y estuvo relacionada a shock séptico, hipotensión arterial, plaquetopenia, insuficiencia renal (creatinina >3mg/dl)

Tabla 3. Factores de riesgo para PNE según regresión logística multivariada condicional

	Casos n= 15	Controles n= 30	COR	p
ITU recurrente, n (%)	12 (80)	3 (10)	11,3	0,002
HbA1c ≥8%, n (%)	12 (80)	9 (30)	5,8	0,013
Tiempo de DM2, años (DE)	10,3 (1,22)	4,6 (0,7)	2,5	0,046

COR= odds ratio condicional; DE= desviación estándar; DM2= diabetes tipo 2; ITU= infección tracto urinario

y compromiso severo del parénquima renal y tejido circundante (clase tomográfica IIIa y IIIb).

La regresión logística multivariada halló que el tiempo de diagnóstico de DM2 (COR= 2,52; p=0,046), mayor frecuencia de HbA1c ≥8% (COR= 5,73; p= 0,013) e historia de ITU recurrente (COR= 11,28; p=0,002) estuvieron asociados a PNE (Tabla 3).

## DISCUSIÓN

La PNE es una infección severa que se acompaña de alta mortalidad. Clásicamente, se ha descrito una mortalidad de hasta 75%; sin embargo, el uso de nuevos antibióticos, mejores técnicas de soporte y el abordaje quirúrgico temprano, han disminuido la mortalidad<sup>12,13</sup>.

En la actualidad, el tratamiento médico ha reducido la mortalidad a 50%, con la nefrectomía precoz a 25% y con el drenaje percutáneo hasta el 13,5%<sup>2</sup>. Nosotros encontramos una mortalidad de 13,3%, especialmente en los pacientes con mayor compromiso general.

Un metaanálisis reciente, que incluyó a 628 pacientes, halló que 85% de los casos tenía el diagnóstico de diabetes<sup>4</sup> y otro estudio encontró que el tiempo de diabetes de los pacientes con PNE fue >10 años<sup>14</sup>. En nuestro estudio, encontramos que la mayoría de casos fueron mujeres con >10 años de enfermedad, mal control metabólico e historia de ITU recurrente.

La fisiopatología de la PNE incluye la presencia de gérmenes gram negativos productores de gas, asociado a disminución de la perfusión tisular en el parénquima renal, exceso de glucosa circulante y deficiencia en la inmunidad<sup>12</sup>. Debido a que la mayoría de estos pacientes son diabéticos mal controlados, se ha considerado a la PNE como una complicación de las infecciones urinarias, frecuentes en mujeres diabéticas con hiperglicemia crónica<sup>15</sup>. Nosotros encontramos que los casos tenían glucosa y HbA1c elevadas, tanto en sus controles previos (3-6 meses), como al ingreso. De manera similar, otros estudios han encontrado HbA1c >8% en pacientes que ingresan por PNE<sup>1,16</sup>.



En pacientes con DM2, un factor asociado a ITU recurrente es la presencia de vejiga neurogénica, que facilita la colonización permanente de las vías urinarias por uropatógenos<sup>17</sup>. En nuestro estudio, la presencia de neuropatía no estuvo asociada a PNE; sin embargo, no se realizaron los estudios de urodinamia necesarios para confirmar vejiga neurogénica.

Los síntomas de PNE son inespecíficos<sup>1,2</sup>. Al inicio, se ha descrito malestar general, náuseas, vómitos y dolor en flancos en pacientes con infección urinaria; que bruscamente presentan deterioro clínico, caracterizado por fiebre, trastorno del sensorio y sepsis<sup>2</sup>. En nuestro estudio, las pacientes con PNE tuvieron mayor compromiso general y sepsis. Asimismo, la mortalidad fue mayor en las pacientes con mayor compromiso clínico y tomográfico. De esta manera, se menciona que la hipoalbuminemia y plaquetopenia con factores de riesgo para mortalidad en pacientes con PNE<sup>18,19</sup>.

En nuestro país, sola se han publicado reportes de casos describiendo las características clínicas de estos pacientes. En general, la literatura nacional ha reportado 5 casos de PNE en pacientes diabéticos con una mortalidad de 40% y la necesidad de nefrectomía de 40%<sup>8</sup>.

En conclusión, la PNE es una infección severa y grave del paciente diabético mal controlado. El tiempo de enfermedad con diabetes, asociado a mayor frecuencia de complicaciones, los episodios frecuentes de ITU, la colonización por gérmenes de un tejido renal mal perfundido en un paciente con la inmunidad disminuida por la hiperglicemia crónica son factores de riesgo para PNE.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lu Y, Chiang B, Pong Y, Chen C, Pu Y, Hsueh P, et al. Emphysematous pyelonephritis: Clinical characteristics and prognostic factors. *Int J Urol*. 2014;21(3):277-82.
2. Pontin AR, Barnes RD. Current management of emphysematous pyelonephritis. *Nat Rev Urol*. 2009;6(5):272-9.
3. Ubee SS, McGlynn L, Fordham M. Emphysematous pyelonephritis. *BJU*. 2011;107(9):1474-1478.
4. Aboumarzouk O, Hughes O, Narahari K, Coulthard R, Kynaston H, Chlosta P, et al. Emphysematous pyelonephritis: Time for a management plan with an evidence-based approach. *Arab J Urol*. 2014;12(2):106-15.
5. Somani B, Nabi G, Thorpe P, Hussey J, Cook J, N'Dow J, et al. Is percutaneous drainage the new gold standard in the management of emphysematous pyelonephritis? Evidence from a systematic review. *J Urol*. 2008 May;179(5):1844-9.
6. Huang J, Tseng C. Emphysematous pyelonephritis: clinic radiological classification, management, prognosis, and pathogenesis. *Arch Intern Med*. 2000;160(6):797-805.

7. Flores G, Nellen H, Magaña F, Calleja J. Acute bilateral emphysematous pyelonephritis successfully managed by medical therapy alone: a case report and review of the literature. *BMC Nephrol*. 2002;3:4.
8. Piedra V, Medina H, Varela P, Zegarra L, Melgarejo W, Medina R, et al. Pielonefritis enfisematosa: Reporte de dos casos y revisión de la literatura. *Rev Med Hered*. 2007;18(4):212-217.
9. Hammond R, Figueroa A. Pielonefritis enfisematosa asociado a litiasis coraliforme. *Rev Med Hered*. 2014;25(4):239.
10. Ríos-Quijano MV, Pamo-Reyna OG, Alvarado-López AK, Cumpa-Quiroz R y Cruzado-Grau C. Pielonefritis enfisematosa. *Rev Soc Peru Med Interna*. 2012; 25(3): 140-146.
11. Tsu J, Chan C, Chu R, Law I, Kong C, Liu P, et al. Emphysematous pyelonephritis: An 8-year retrospective review across four acute hospitals. *Asian J Surg*. 2013;36(3):121-125.
12. Falagas M, Alexiou V, Giannopoulos K, Siempos I. Risk Factors for Mortality in Patients with Emphysematous Pyelonephritis: A Meta-Analysis. *J Urol*. 2007 Sep;178(1):880-5.
13. Dhabalia J, Nelivigi G, Kumar V, Gokhale A, Punis M, Pujari N. Emphysematous pyelonephritis: tertiary care center experience in management and review of the literature. *Urol Int*. 2010;85(3):304-8.
14. Fatima R, Jha R, Muthukrishnan J, Gude D, Nath V, Shekhar S, et al. Emphysematous pyelonephritis: A single center study. *Indian J Nephrol*. 2013, Mar;23(2):119-24.
15. Mohsin N, Budruddin M, Lala S, Al-Taie S. Emphysematous pyelonephritis: a case report series of four patients with review of literature. *Ren Fail*. 2009;31(7):597-601.
16. Dutta D, Shivaprasad K, Kumar M, Biswas D, Ghosh S, Mukhopadhyay P. Conservative management of severe bilateral emphysematous pyelonephritis: Case series and review of literature. *Indian J Endocrinol Metab*. 2013 Oct;(Suppl 1):S329-32.
17. Tzu L, Gin C, Yi C, Chien H. Aging and recurrent urinary tract infections are associated with bladder dysfunction in type 2 diabetes. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2012; 51(3):381-6.
18. Khaira A, Gupta A, Rana D, Bhalla A. Retrospective analysis of clinical profile prognostic factors and outcome of 19 patients of emphysematous pyelonephritis. *Int Urol Nephrol*. 2009 Dec;41(4):959-66.
19. Kapoor R, Muruganandham K, Gulia A, Sinla M, Agrawal S, Mandhani A, et al. Predictive factors mortality and need for nephrectomy in patients with emphysematous pyelonephritis. *BJU Int*. 2010 Apr;105(7):986-9.

Correspondencia: Dr. Miguel Pinto-Valdivia

Email: miguelpinto72@yahoo.com

Declaración de Financiamiento: Autofinanciado

Declaración de Conflicto de Intereses: Los autores no tienen nada que declarar.

Contribución de autoría:

SCG: concepción y diseño del estudio, recolección y obtención de datos, análisis e interpretación de los datos, redacción del manuscrito y aprobación de la versión final. MPV: concepción y diseño del estudio, análisis e interpretación de los datos, asesoría estadística, redacción del manuscrito y aprobación de la versión final. RMRV: análisis e interpretación de los datos, redacción del manuscrito y aprobación de la versión final. HMM: concepción y diseño del estudio, análisis e interpretación de los datos, redacción del manuscrito y aprobación de la versión final. MRF: análisis e interpretación de los datos, redacción del manuscrito, asesoría estadística y aprobación de la versión final.

Fecha de recepción del trabajo: 17-01-17.

Fecha de aprobación para publicación: 05-03-17.