

Candidiasis urinaria: Reporte de tres casos.

Urinary candidiasis: Report of three cases.

PAMO O

INTRODUCCIÓN

El género *Cándida* comprende a por lo menos doce especies conocidas de producir enfermedad en el ser humano, es decir son patógenos oportunistas. La incidencia de candidiasis urinaria, y de otras formas localizadas y sistémicas también se ha incrementado. En lo que respecta a las formas urinarias, se les ha hallado en el 1% al 8% de los urocultivos de pacientes hospitalizados (1). Esto se debe a que en los últimos años la población de pacientes inmunosuprimidos se ha incrementado con el desarrollo de la corticoterapia para neoplasias, inmunosupresora, la quimioterapia para neoplasias, los trasplantes de órganos, el SIDA, el empleo de nuevos y potentes antimicrobianos de amplio espectro, etc. Por estas mismas razones, porque en países como el nuestro hay menos posibilidades de tratar o afrontar estas situaciones probablemente su incidencia es menor. Sin embargo, ocasionalmente enfrentamos el problema de la cadiduria como lo mostraremos a continuación.

CASOS CLÍNICOS

1.H.C. 611172, J.M.A. Paciente femenino de 70 años que ingresó al Hospital Loayza de Lima en Julio de 1990. Portadora de diabetes mellitas de larga duración, cardiopatía coronaria y pie diabético. Tenía historia de infecciones urinarias recurrentes por lo cual fue sometida a múltiples tratamientos con antimicrobianos. En determinado momento desarrolló marcada piuria sin molestias urinarias y con urocultivo negativo para gérmenes comunes y la presencia de *Candida albicans*, más de 1000 col/ml. Se realizó el tratamiento con irrigación continua de una solución de 50 mg de amfotericin B en un litro de solución salina a través de una sonda vesical de tres vías. Esto se hizo durante 10 días. Gradualmente se obtuvo un aclaramiento de la orina hasta negativizar el urocultivo.

2.A.N.S. Paciente varón de 77 años, portador de diabetes mellitas e hipertensión arterial, prostatectomizado en el pasado, operado por cáncer de colón en el Hospital Militar Central de Lima y en quimioterapia. A consecuencia de un sondaje durante su permanencia en el Hospital desarrolló infecciones urinarias recurrentes con gérmenes multirresistentes por lo cual fue sometido a numerosos tratamientos con antimicrobianos. Presentó marcada piuria en ausencia de síntomas, urocultivo negativo para gérmenes comunes y positivo para *C. albicans*, más de 10000 col/ml. Fue tratado con fluconazol oral, 100mg diarios por 14 días consiguiéndose rápidamente el aclaramiento y negativización de la orina.

3.H.C. 614273, E.R.C. Paciente femenino de 65 años internada en el Hospital Loayza de Lima en octubre de 1992. Portadora de artritis reumatoide y de bronquiectasias post-tuberculosis e insuficiencia respiratoria severa. Debido a infecciones bronquiales repetidas recibió múltiples tratamientos con antibióticos y quimioterápicos. Se aisló *C. albicans* en orina, más de 10000 col/ml, por lo cual recibió fluconazol oral a la dosis de 100 mg diarios por 14 días, consiguiéndose negativización del urocultivo. Posteriormente se le diagnosticó aspergilosis pulmonar que fue tratado con itraconazol.

Los tres pacientes fallecieron entre seis a ocho meses más tarde a consecuencia de complicaciones de las enfermedades de fondo pero no volvieron a presentar candiduria.

DISCUSIÓN

Cada vez que se tiene la presencia de candida en la orina el primer problema por resolver es determinar si se trata de una colonización o una invasión tisular. Esto no es muy fácil de establecer.

La candidiasis urinaria no se presenta en una persona inmunocomponente sino en aquella que tiene algún deterioro de sus barreras o mecanismos naturales de defensa. Entre los factores predisponentes: 1.- el uso reiterado de antimicrobianos de amplio espectro, que lleva a una gran alteración en la composición de la flora bacteriana habitual; 2.- la presencia de uropatía obstructiva; 3.- ser portador de diabetes mellitas, no se sabe si por la glucosuria o el vaciamiento incompleto de la vejiga; 4.- ser portador de cáncer ; 6.- cualquier forma de inmunosupresión (1, 2).

No ha sido demostrado que la presencia de micelios o pseudohifas corresponda a invasión tisular. Dicho de otra manera puede existir invasión tisular bajo las formas de levadura, de micelios o ambas.

Actualmente, la mayoría de los autores considera que un recuento de colonias igual o mayor de 10000 por ml correlaciona con una infección, aún en ausencia de síntomas y/o piuria (2). Se ha desarrollado un test rápido de hemaglutinación en lámina para el diagnóstico de candidiasis urinaria, más fácil y menos costoso que el método de contraelectroforesis, pero con una sensibilidad y especificidad de 68% y 56% respectivamente, muy bajas por cierto (3). En realidad no existe criterio alguno que diferencie adecuadamente entre una colonización fúngica y una infección. Probablemente, más importante que una cifra determinada en el recuento de colonias, lo más importante es evaluar cualquier grado de candiduria con el estado clínico del paciente.

La vía de infección más frecuente es la ascendente. Por tanto, el otro problema inmediato es el de determinar si la infección está localizada a las vías urinarias o ya existe compromiso del parénquima renal y/o hay diseminación de la candidiasis. Es decir, se trata de una candidiasis urinaria o de una candidiasis renal o pielonefritis primaria. Esto es muy importante porque el tratamiento va a variar al igual que el pronóstico.

Pero la presencia de candiduria también debe llevarnos a descartar candidiasis del parénquima renal como resultado de una candidiasis sistémica; es decir, una candidiasis

renal o pielonefritis secundaria. Durante la candidiasis sistémica los riñones suelen comprometerse en más del 90% de los casos pero los hemocultivos son negativos a pesar de la candidemia. En los casos que presentamos sólo las evaluaciones clínicas, las respuestas terapéuticas y las evaluaciones clínicas, las respuestas terapéuticas y las evoluciones fueron nuestras grandes aliadas para quedarnos con los diagnósticos de candidiasis urinaria.

Con la finalidad de diagnosticar formas invasivas de candidiasis se han desarrollado algunas pruebas como la determinación de la actividad de enolasa en suero que alcanza una sensibilidad del 85% (1). Recientemente se ha hallado que la determinación del D-arabinitol, un metabolito de la *Candida sp*, por el método fluorimétrico enzimático es menos costoso y más fácil de realizar que el de cromatografía gas-líquido y correlaciona con la invasión tisular (4). El test de las células de *Cándida* recubiertas con anticuerpos no sirve para predecir candidiasis invasiva como sí sucede con dicho test aplicado para las bacterias (5).

La *C. albicans* suele ser la levadura más frecuentemente aislada en la candidiasis urinaria, así ocurre en el 50% de los casos. Otras comúnmente implicadas son la *C. tropicales*, *C. parapsilosis*, *C. krusei*, *C. guilliermondii* y *C. lusitaniae*. Una levadura a tener en cuenta es la *Torulopsis glabata*, antiguamente clasificada en el género *Cándida*, que también produce enfermedad primaria de las vías urinarias bajas (6).

Hacer el diagnóstico de candidiasis urinaria es importante porque tratarla es una imperiosa necesidad. Si bien es cierto que se han reportado curas o infecciones autolimitadas con tan sólo retirar o mejorar algunas de las condiciones predisponentes, lo frecuente es que el paciente presente complicaciones severas que aumente la mortalidad en los casos no tratados. Existen evidencias clínicas y experimentales de que la candidiasis vesical compromete el parénquima renal frecuentemente (7).

Entre las complicaciones reportadas tenemos, aparte del compromiso del parénquima renal o pielonefritis, los abscesos renales, la necrosis papilar, la pionefrosis, las bolas fungosas, la epididimitis y la prostatitis, la candidemia y la candidiasis sistémica (8, 9, 10). El peligro potencial que significa la presencia de la *Cándida* en las vías urinarias queda representado en un paciente que hizo candidemia y endoftalmitis candidiásica después de haber sido sometido, ocho días antes, a una litotripsia extracorpórea rutinaria por litiasis renal (11).

Para el tratamiento es muy importante modificar los factores predisponentes, bien sea retirar las sondas vesicales, disminuir la corticoterapia, controlar la glicemia, retirar los antibióticos, etc.

Luego tenemos el tratamiento farmacológico. Contamos con la amfotericina B que puede administrarse por instilación vesical, utilizando una sonda de tres vías, de una solución de 50 mg en un litro de cloruro de sodio al 0.9%. La instilación puede hacerse de manera continua o de manera intermitente. La primera se refiere al goteo continuo de la solución mientras que la segunda consiste en retener en la vejiga volúmenes de 100 a 300 cc cada dos horas. El tratamiento dura de 10 a 14 días.

Consideramos que dosis de 5 a 10 mg/L de amfotericin B para instilaciones intermitentes durante dos días, como ha sido recomendado (12), no es suficiente. Si se ha obtenido negativización de la candiduria con esta dosis hay que considerar los factores predisponentes, el estado nutricional, las enfermedades de fondo, etc.

También se ha usado amfotericina B por vía parenteral bajo la forma de liposomas, 50 mg/L día por 1 a 4 días, para tratar candidiasis urinaria, con la ventaja de menores efectos tóxicos aún en pacientes con la función renal disminuida (13).

Otra alternativa es el fluocitosina, que administrada por vía oral a la dosis promedio de 100 mg/Kg de peso corporal/diario durante 4 a 6 semanas puede dar buenos resultados. El éxito terapéutico puede alcanzarse hasta en un 92.2% de los casos (14). Se ha encontrado que el serotipo B de la *C. albicans* tiene una menor sensibilidad a la fluocitosina (7). La reacción adversa más frecuente es diarrea y, ocasionalmente agranulocitosis.

Debe tenerse en cuenta que la fluocitosina puede dar valores elevados falsos de creatinina sérica cuando ésta es determinada por el método enzimático (15).

Recientemente contamos con los nuevos azoles, de los cuales el fluconazol tiene notables ventajas sobre el itraconazol y sobre el compuesto imidazólico ketoconazol. En efecto, el fluconazol tiene un menor peso molecular, una mayor solubilidad acuosa, una baja ligazón proteica (alrededor del 12%) y una eliminación renal del fármaco activo o sin modificaciones que va del 70 al 80% (16, 17, 18). El fluconazol puede usarse a la dosis de 50 a 100 mg diarios durante 14 días, por vía oral, y parenteral también, alcanzado una eficacia terapéutica del 90% (18, 19, 20, 21). Por lo general no se observan efectos colaterales o éstos son mínimos.

Debido a la falta de uniformidad de los casos tratados de candidiasis urinaria parecida que los tratamientos y las experiencias fueran anecdóticas para algunos autores. Esto es cierto por cuanto no son muchos los casos reportados de candidiasis urinaria, las edades, enfermedades preexistentes y factores predisponentes han sido diversos, y los fármacos empleados en el tratamiento y sus dosis no fueron estandarizadas (12). Lo concreto es que algunos factores predisponentes como la presencia de un catéter vesical determina la persistencia de la funguria y la falla terapéutica de los fármacos empleados; y, que, antes del advenimiento del fluconazol, la irrigación vesical con amfotericina B parecía ser la mejor opción terapéutica (22).

En cuanto al tratamiento de las complicaciones, cuando ocurre diseminación o compromiso de otros órganos debe utilizarse el fluconazol a la dosis de 200 mg diarios por un tiempo que puede ser de semanas o meses dependiendo del estado clínico del paciente (18). La otra alternativa es la administración parenteral de amfotericina B. Para ciertas complicaciones como la pionefrosis o la presencia de bolas fungosas puede ser necesario algunos procedimientos quirúrgicos como la nefrostomía, y aún la nefrectomía, o la extirpación quirúrgica para complicaciones como la epididimitis o prostatitis que no van a ser controladas sólo con tratamientos farmacológicos (10, 23).

De lo expuesto, concluimos que la candiduria es un problema clínico que no debe ser menospreciado y que el fluconazol es una buena alternativa de tratamiento tanto por su eficacia, por su cómoda administración y la casi ausencia de reacciones adversas.

Agradecimientos:

Al Dr. Enrique Sánchez Griñan, quien a nombre de Laboratorios Pfizer nos suministró el fluconazol empleado en dos de los pacientes presentados.

REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

1. Wise GJ y Silver DA. Fungal infections of the genitourinary system. *J Urol* 1993; 149:1377-88.
2. Gubbins PO, Piscitelli SC y Danzinger LH. Candidal urinary tract infections: A comprehensive review of their diagnosis and management. *Pharmacotherapy* 1993; 13:110-27.
3. Shetty M, Venugopal P y Shivenenda PG. Rapid slide haemagglutination test in urinary candidiasis. *Indian J Pathol Microbiol* 1989; 33:46-9.
4. Tokunaga S, Ohkawa N, Takashima M y Hisazumi H. Clinical significance of measurement of serum D-arabinitol levels in candiduria patients. *Urol Int* 1992; 48:195-9.
5. Ohkawa M, Tokinga E, Shoda E y Hisazumi H. Clinical significance of the antibody-coated bacteria test in patients with candidiasis. *Br J Urol* 1990; 66:22-5.
6. Poletto MR, Martínez R, Maffei CML et al. Infecção primária do trato urinário por *Torulopsis glabrata*. *J bras nefrol* 1985; 7:55-6.
7. Ohkawa N, Tokunaga S, Takashima M y Hisazumi H. Candida urinary tract infection with special reference to pyelonephritis. *Hinyokika kyo* 1991; 37:969-74.
8. López MA, Arroyo JM, Espiga J, et al. Pyloric necrosis and formation of fungal balls in a patient with AIDS: a clinical case and brief review. *Actas Urol Esp* 1990; 14:371-3
9. Oliver R, Yañez JM y Blanco JL. Urologic obstructions due to fungal balls. *Cir Pediat (Soain)* 1991; 4:194-6.
10. Docimo SG, Rukstalis DB, Kang et al. Candida epididymitis: newly recognized opportunistic epididymal infection. *Urology* 1993; 41:280-2.
11. Wheth H y Mongensen F. Extracorporeal shock wave lithotripsy of a kidney stone complicated with *Candida albicans* septicaemia and endophthalmitis. Case report. *Scand J Urol Nephrol* 1990; 24:81.
12. Sanford JP. The enigma of candiduria: evolution of bladder irrigation with amphotericin B for management from Anecdote to Dogma and a lesson from Machiavelli. *Clin Infect Dis* 1993; 16:145-7.
13. Ralph ED, Barber KR y Grant CW. Liposomal amphotericin B: an effective, non toxic preparation
14. Tokunaga S, Ohkawa M, Nakashima T et al. Clinical evaluation of flucytosine in patients with urinary fungal infections. *Jpn J Antibiot* 1992; 45:1060-4.
15. Colagiovanni SM, Meares EM y Gant GR. Spurious azotemia associated with 5-fluorocytosine therapy. *Urology* 1990; 36:283-5.
16. Wahton H. Review of fluconazole: A new triazole antifungal agent. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1989; 12:229-33.

17. Brammer KW, Farrow PR y Faulkner JK. Pharmacokinetics and tissue penetration of fluconazole in Humans. *Reviews of Infectious Diseases* 1990; 12:318-26.
18. Grant SM y Cissold SP. Fluconazole. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic; potential in superficial and systemic mycoses. *Drugs* 1990; 39:877-916.
19. Nito H. Clinical efficacy of fluconazole in urinary tract fungal infections. *Jpn J Antibiot* 1989; 42: 171-8.
20. Perfect Jr. Fluconazole therapy for experimental cryptococcosis and candidiasis in the rabbit. *Rev Infect Dis* 1990; suppl 3:299-302.
21. Tacker JR. Successful use of fluconazole for treatment of urinary tract fungal infections. *J Urol* 1992; 148:1917-8.
22. Wong Bering A, Jacobs RA y Guglielmo J. Treatment of funguria. *JAMA* 1992; 267: 2780-5.
23. Bell DA, Rose SC, Starr NK et al. Percutaneous nephrostomy for non operative management of fungal urinary tract infections *J. Vasc Interv Radiol* 1993; 4:311-5.