

Candiduria en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Sensibilidad antifúngica *in vitro*

Patricia
Manzano-Gayosso,¹
Francisca
Hernández-Hernández,¹
Nancy
Zavala-Velásquez,¹
Luis Javier
Méndez-Tovar,²
J. Miguel
Naquid-Narváez,³
Josep M.
Torres-Rodríguez,⁴
Rubén
López-Martínez¹

RESUMEN

Introducción: la presencia de *Candida* en orina de pacientes diabéticos es muy frecuente. El objetivo de la investigación fue determinar la presencia y el significado clínico de candiduria, identificar las diferentes especies aisladas de *Candida* y su patrón de sensibilidad *in vitro* a diferentes antifúngicos, por el método de microdilución en caldo. **Material y métodos:** se estudió la orina de 50 pacientes con diabetes mellitus tipo 2, 24 de los pacientes en control y 26 pacientes no controlados.

Resultados: se obtuvieron 23 aislamientos de *Candida spp.*, de los cuales 17 fueron obtenidos de pacientes no controlados; 30.7 % de los aislamientos fue causa de candiduria-infección. La principal especie aislada fue *C. glabrata* (48 %) seguida de *C. albicans* (35 %). Itraconazol, anfotericina B y ketoconazol presentaron menor actividad antifúngica en los aislamientos de *C. glabrata*, mientras que fluconazol y voriconazol mayor. **Conclusiones:** es importante realizar la búsqueda rutinaria de levaduras en la orina de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2, para detectar candiduria y efectuar estudio de sensibilidad antifúngica a los aislamientos de *Candida* para establecer un tratamiento oportuno y efectivo.

SUMMARY

Background: *Candida* is frequently seen in urinalysis studies in patients with diabetes mellitus. The objective was to determine the presence and clinical significance of candiduria, and to identify the different isolated *Candida* species and their *in vitro* susceptibility pattern to different antifungal agents by means of the broth microdilution method.

Methods: we studied the urine from 50 type 2 diabetes mellitus (DMT2) patients. 24 patients had controlled DMT2 and 26 non-controlled DMT2.

Results: twenty-three *Candida spp.* positive cultures were obtained, of which 17 were obtained from the non-controlled DMT2 patients; 30.7 % of the isolates were caused by *Candida* infection. The main isolated species were *C. glabrata* (48 %) and *C. albicans* (35 %). Itraconazole, amphotericine B, and ketoconazole showed less antifungal activity in *C. glabrata* isolates, whereas fluconazole and voriconazole displayed higher antifungal activity.

Conclusions: it is important to search routinely for yeast in the urine of DMT2 patients to detect candidiasis, and to perform antifungal susceptibility tests to *Candida* isolates in order to establish antifungal therapy for these patients.

¹Departamento de Microbiología y Parasitología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México

²Unidad de Investigación Médica en Dermatología y Micología, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS

³Servicio de Endocrinología, Hospital General "Dr. Darío Fernández", ISSSTE

⁴Unitat de Recerca en Malalties Infeccioses i Micologia. Institut Municipal D' Investigació Mèdica, Barcelona, España

Comunicación con:
Patricia

Manzano-Gayosso.
Tel: (55) 5623 2458.

Correo electrónico:
angelesmg@liceaga.facmed.unam.mx

Recibido: 15 de octubre de 2007

Aceptado: 27 de marzo de 2008

Introducción

En la actualidad, las infecciones por hongos oportunistas son causadas principalmente por levaduras del género *Candida*. El aumento de estas infecciones es debido al mayor número de individuos que cursan con factores de inmunosupre-

sión que favorecen el desarrollo de estos organismos en el hospedero. La presencia de *Candida* en la orina (candiduria) es un hallazgo frecuente en los pacientes hospitalizados, en quienes es difícil determinar su significado clínico. De acuerdo con diferentes publicaciones, se ha descrito que la candiduria puede ser una condición que repre-

Palabras clave

- ✓ *Candida*
- ✓ diabetes mellitus tipo 2
- ✓ antibióticos antifúngicos

Key words

- ✓ *Candida*
- ✓ type 2 diabetes mellitus
- ✓ antifungal antibiotics

senta contaminación, colonización o infección de vías urinarias altas o bajas.^{1,2} Aunque no se cuenta con un parámetro estandarizado que pueda tomarse en cuenta como regla para diagnosticar una infección de vías urinarias causada por *Candida*,³ algunos autores proponen que el hallazgo de más 10 mil unidades formadoras de colonia por mililitro (UFC/mL) en cultivos cuantitativos de orina, además de incontables levaduras o pseudohifas en el frotis de orina, podría ser indicativos de infección de vías urinarias.^{1,3,4}

Los principales factores relacionados con candiduria son la aplicación de catéteres o sondas urinarias, administración de antibióticos de amplio espectro por tiempo prolongado y diversas enfermedades inmunosupresoras como la diabetes mellitus tipo 2.^{3,5-7} Algunos investigadores han reportado candiduria en 25 a 50 % de los pacientes con diabetes mellitus; en individuos sanos este hallazgo ha sido raro.^{2,8,9}

La candidiasis de vías urinarias generalmente es un proceso asintomático, ya que los síntomas como disuria, polaquiuria y urgencia urinaria se presentan solo en 2 a 4 % de los casos.^{6,7} Emori y colaboradores¹⁰ informaron que 44 % de los pacientes hospitalizados presentaba infección de vías urinarias, de los cuales 5 a 7 % estaba causada por *Candida spp.* Paralelo al aumento en la frecuencia de infecciones fúngicas, se ha registrado un aumento en la incidencia de infecciones causadas por hongos resistentes a los tratamientos antifúngicos; este hecho es particularmente importante en las infecciones causadas por *Candida spp.* Maenza y colaboradores,¹¹ encontraron que las levaduras de este género aisladas de infecciones bucofaríngeas son resistentes a fluconazol en 41 % de los casos; estas observaciones fueron corroboradas por otros autores, quienes refieren un incremento notable en el aislamiento de *C. glabrata* y *C. krusei* resistentes principalmente a fluconazol y en menor número a itraconazol.¹²⁻¹⁴

En México son pocos los estudios realizados acerca de la importancia de la candiduria en los pacientes con algún factor de riesgo; entre ellos destaca el trabajo de Tinoco y colaboradores,¹⁵ quienes informan la infección de vías urinarias como principal causa de morbilidad hospitalaria entre la población adulta con diversas patologías, y cuyos principales agentes etiológicos fueron bacterias gramnegativas. En este estudio

Candida spp. se presentó en 8 % de los casos de infección. Así, se desconoce la frecuencia de candiduria en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y las especies de *Candida* asociadas a infección de vías urinarias, así como su patrón de sensibilidad antifúngica. Los objetivos de este estudio fueron determinar el significado clínico de la candiduria en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 atendidos en un hospital de la Ciudad de México, identificar las especies de *Candida* y evaluar su sensibilidad antifúngica utilizando el método de microdilución en caldo.

Material y métodos

Se estudió un grupo de 50 pacientes con diabetes mellitus tipo 2, adultos, de uno u otro sexo, ambulatorios, que habitualmente acuden a control metabólico al Servicio de Endocrinología del Hospital General "Dr. Darío Fernández Fierro" del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE), en el Distrito Federal, México. Se excluyeron del estudio los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que presentaran una o más de las siguientes condiciones: portadores de catéter o sonda urinaria, que recibieran tratamientos con antibacterianos de amplio espectro, antifúngicos, esteroides o cualquier otra droga inmunosupresora, con manifestaciones clínicas o de laboratorio sugestivas de insuficiencia renal o con cualquier otra enfermedad inmunosupresora. A todos los pacientes se les realizaron los siguientes estudios de laboratorio: biometría hemática, química sanguínea, examen general de orina, triglicéridos, colesterol y hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}).

Los pacientes fueron clasificados en dos grupos de acuerdo con las concentraciones de glucosa en sangre, HbA_{1c}, colesterol y triglicéridos: A) *diabetes mellitus controlada*: glucosa en sangre < 140 mg/dL, HbA_{1c} < 8 %, colesterol 200-239, triglicéridos < 150 mg/dL; B) *diabetes mellitus no controlada*: glucosa en sangre > 200 mg/dL, HbA_{1c} > 10 %, colesterol > 240, triglicéridos > 250 mg/dL. Estos parámetros han sido establecidos por la Asociación Americana de Diabetes.¹⁶

De cada muestra de orina de los pacientes se realizó un frotis teñido con Gram para visualizar las levaduras o pseudohifas o hifas.

Cultivo

De cada muestra de orina obtenida de los pacientes se inocularon 10 µL por estría en dos placas de agar dextrosa Sabouraud con antibióticos y dos sin antibióticos (cicloheximida y cloranfenicol); una se incubó a 28 °C y otra a 37 °C durante 48 horas; posteriormente se contó el número de colonias para determinar las UFC/mL.

Para evaluar el papel de las levaduras presentes en la orina de acuerdo al número de UFC se tomaron los siguientes criterios: *a*) candiduria-contaminación, <10³ UFC/mL; *b*) candiduria-colonización, 10³-10⁴ UFC/mL; y *c*) candiduria-infección, > 10⁴ UFC/mL.^{4,17,18} En infección de vías urinarias, además del número de UFC/mL, consideramos la observación de incontables levaduras o pseudohifas o hifas en el frotis, en un estudio serial de tres.

Asociación de especies e identificación presuntiva

Fueron inoculados 10 mL por estría en placas del medio cromogénico CHROMagar *Candida*®, y se incubaron 48 horas a 37 °C. Se consideró asociación de especies de *Candida* cuando se observaron colonias de colores diferentes. En caso de desarrollo de colonias de color homogéneo, éste se comparó con los parámetros descritos por Odds y Bernaerts¹⁹ para establecer una identificación presuntiva de especie.

Identificación de las especies

A todos los aislamientos se les realizó la prueba de formación de tubo germinativo en suero a 37 °C, producción de clamidoconidios en agar harina de maíz adicionado de Tween-80 a 1 % y asimilación de carbohidratos, utilizando el sistema automatizado Vitek YCB®. Los aislamientos identificados como *C. albicans* se sometieron a pruebas fenotípicas para diferenciar esta especie de *C. dubliniensis*: cultivo en agar Staib (*C. dubliniensis* forma colonias rodeadas por una zona filamentosa y produce abundantes clamidoconidios en pares o racimo),^{20,21} crecimiento a 45 °C en agar papa dextrosa (*C. dubliniensis* crece poco o no crece),²² y cultivo en CHROMagar *Candida*

(las colonias color verde oscuro en el medio cromogénico corresponden a *C. dubliniensis*).

Prueba de sensibilidad antifúngica

Cada uno de los aislamientos obtenidos fueron procesados por el método de microdilución en caldo descrito en el documento M27-A2 publicado por el *National Committee for Clinical Laboratory Standards* (NCCLS), actualmente *Clinical Laboratory Standards Institute*,²³ para determinar la concentración mínima inhibitoria (CMI) de cada droga para cada aislamiento de *Candida spp.*, para lo cual se utilizaron microplacas de 96 pozos. El medio de cultivo utilizado fue RPMI 1640, adicionado de MOPS 0.165 mol/L a pH 7. Las concentraciones de ketoconazol, itraconazol, voriconazol y anfotericina *B* utilizadas fueron de 0.03 a 16 µg/mL, y para fluconazol de 0.125 a 64 µg/mL. Cien microlitros de las distintas concentraciones de cada uno de los antifúngicos fueron depositados en los pozos de las microplacas, excepto en la columna 12, que fue utilizada como control de ausencia de crecimiento.

El inóculo de cada aislamiento de *Candida* fue preparado con cultivos de 24 horas de crecimiento en agar dextrosa Sabouraud. Se preparó una suspensión de levaduras en solución salina estéril (0.85 %) para obtener una concentración de 1 a 5 × 10⁶ UFC/mL; posteriormente se hizo una dilución para obtener una concentración de 1 a 2.5 × 10³ UFC/mL en caldo RPMI 1640; de éste se depositaron 100 mL en los pozos de las microplacas respectivas y se incubaron a 35 °C. Las lecturas se realizaron a las 24 y 48 horas. Para determinar la CMI de los diferentes antifúngicos, se consideró la disminución de 80 % del crecimiento de las levaduras frente a las drogas azólicas y la ausencia del crecimiento con anfotericina *B*, tomando como parámetro el pozo control de crecimiento (columna 11 sin antifúngico). Esta prueba se realizó por duplicado; en los casos en que se presentaron valores de resistencia se realizó por triplicado para confirmar el resultado.

Para interpretar los resultados del método de sensibilidad antifúngica fueron considerados los criterios de sensibilidad, sensibilidad dosis dependiente (SDD) y resistencia, descritos por

**Patricia
Manzano-Gayosso et al.
Candiduria en diabetes**

Rex y colaboradores²⁴ en el documento M27-A2.²³ Para fluconazol: CMI ≤ 8 mg/L, sensible; 16-32 $\mu\text{g/mL}$, SDD; ≥ 64 $\mu\text{g/mL}$, resistente. Para itraconazol: CMI ≤ 0.125 $\mu\text{g/mL}$, sensible; 0.25-0.5 $\mu\text{g/mL}$, SDD; 1 $\mu\text{g/mL}$, resistente. Para ketoconazol fueron los mismos que para itraconazol. Para anfotericina B: CMI < 1 $\mu\text{g/mL}$, sensible; CMI ≥ 2 $\mu\text{g/mL}$, resistente. Para voriconazol: CMI ≤ 1 $\mu\text{g/mL}$, sensible; 2 $\mu\text{g/mL}$, SDD; ≥ 4 $\mu\text{g/mL}$, resistente.

Como cepas de control de calidad fueron incluidas *C. parapsilosis* ATCC 22019 y *C. krusei* ATCC 6258.

Prueba estadística

Se realizó χ^2 para valorar la relación entre los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 controlada y no controlada y la infección de vías urinarias causadas por *Candida*. Con el programa SPSS se calcularon rango y porcentaje de resistencia de los valores de CMI de las cepas frente a cada uno de los antifúngicos probado.

Resultados

De 50 pacientes estudiados, 35 fueron mujeres y 15 hombres. La edad fluctuó entre los 30 y 74 años, con un promedio de 53. En cuanto al control metabólico, 24 de los pacientes se encontraron dentro de los parámetros de control y 26 sin

control. Ninguno de los pacientes presentaba síntomas de infección de vías urinarias. En 18 casos se observaron levaduras abundantes o pseudohifa o hifas en el frotis de orina, sin embargo, en 10 el número de UFC/mL estuvo por abajo de 10^4 ; por lo tanto, no cumplieron los criterios de infección. Ocho (30.7 %) de los 26 pacientes con diabetes no controlada presentaron candidiasis asintomática de vías urinarias, mientras que en solo uno (4.1%) de los 24 pacientes en control metabólico se observó esta condición (cuadro I).

A partir de las 18 muestras positivas a levaduras, se obtuvo un total de 23 aislamientos, ya que en cinco se encontró asociación de dos especies diferentes, todos ellos del género *Candida* (tres casos de *C. albicans* con *C. glabrata*; un caso de *C. albicans* con *C. lipolytica* y un caso de *C. albicans* con *C. parapsilosis*).

En el cuadro II se muestran las especies de *Candida* obtenidas, en donde se observa que la más frecuente fue *C. glabrata* seguida de *C. albicans*; 56.5 % de los aislamientos estuvo relacionado con infección de vías urinarias principalmente en los pacientes con diabetes no controlada; la diferencia entre éstos fue estadísticamente significativa ($p = 0.057$).

En el cuadro III se muestra la CMI de los diferentes antifúngicos utilizados: *C. glabrata* fue la especie que presentó mayor porcentaje de resistencia para la mayoría de los antifúngicos, con excepción de fluconazol y voriconazol. Esta especie tuvo el mayor porcentaje de resistencia

Cuadro I

Significado clínico de los aislamientos de *Candida* spp. obtenidos de la orina de 50 pacientes con diabetes mellitus tipo 2

Pacientes con diabetes	Número de aislamientos	Contaminación ($<10^3$ UFC/mL)	Candiduria Colonización (10^3 - 10^4 UFC/mL)	Infección ($> 10^4$ UFC/mL)
Controlada ($n = 24$)	6	2	2	2*
No controlada ($n = 26$)	17	2	4*	11**
Total ($n = 50$)	23	4	6	13

*Asociación de una especie de *Candida* en un caso

**Asociación de dos especies de *Candida* en tres casos

frente a itraconazol y anfotericina B; en tres de los aislamientos (13.1 %) la CMI estuvo dentro del rango de SDD frente a fluconazol. De las otras especies aisladas sólo una de *C. albicans* y una de *C. dubliniensis* mostraron resistencia a itraconazol.

Discusión

La diabetes mellitus es una de las enfermedades que predispone al hospedero a presentar candiduria. En estos pacientes, la deficiente respuesta a la terapia con antibióticos y la recurrencia de infecciones podrían estar relacionadas con el descontrol de la glucemia, manifestado por aumento de la glucosa sanguínea y glucosuria, lo que propicia el desarrollo de *Candida* en la orina. En un estudio multicéntrico de 861 pacientes con candiduria, Kauffman encontró que 39 % presentaba diabetes mellitus como enfermedad subyacente.⁷ En el presente estudio, ocho de los 26 pacientes con diabetes no controlada como único factor de riesgo presentaron más de 100 mil UFC/mL en el cultivo, además de incontables levaduras o pseudohifas o hifas en el frotis, por lo cual fueron incluidos en el grupo de candidiasis de vías urinarias. En el aislamiento primario no se desarrollaron colonias bacterianas, lo cual aumenta la confiabilidad de los resultados presentados.

A diferencia de los trabajos de Kauffman,^{1,7} Kobayashi y colaboradores,⁹ Fisher y colaboradores²⁵ hacen notar la importancia del uso de antibióticos de amplio espectro y la aplicación de catéteres urinarios como factores de riesgo para candiduria. En el presente estudio, la diabetes fue la única condición que favoreció la candiduria en estos pacientes. Por otro lado, Febré y colaboradores⁴ reportaron alta incidencia de candiduria en mujeres asociada a candidosis vaginal. En nuestro estudio, la mayoría de pacientes con candiduria fueron mujeres, pero ninguna presentaba manifestaciones clínicas de candidosis vaginal.

En este trabajo, la identificación de las levaduras obtenidas de los pacientes con candiduria mostró que *C. glabrata* (48 %) fue la especie más común, seguida de *C. albicans* (35 %). Este resultado corrobora el incremento en los aislamientos de las especies diferentes a *C. albicans*

(65 %) como causa de candiduria. Previamente varios investigadores reportaron a *C. glabrata* y *C. tropicalis* como las especies más frecuentes, principalmente en los pacientes con más de un factor de riesgo, entre los que se asociaban diabetes mellitus con administración de antibióticos de amplio espectro y la portación de sonda urinaria.^{6,17,26} En grupos similares de pacientes, Febré y colaboradores⁴ encontraron *C. albicans*

**Patricia
Manzano-Gayosso et al.
Candiduria en diabetes**

Cuadro II
Distribución de especies de *Candida* de acuerdo con el estado metabólico de la diabetes mellitus tipo 2

Especies	IVU*	Pacientes controlados	Pacientes en descontrol	Total (%)
<i>C. glabrata</i>	6	1	10	11 (47.9)
<i>C. albicans</i>	5	2	6	8 (34.8)
<i>C. dubliniensis</i>	1	2	0	2 (8.7)
<i>C. parapsilosis</i>	0	0	1	1 (4.3)
<i>C. lipolytica</i>	1	0	1	1 (4.3)
Total	13	5	18	23 (100.0)

*Los números de esta columna no están considerados en la columna total de la derecha. IVU = infección de vías urinarias

Cuadro III
Distribución de CMI a diferentes antifúngicos en las 23 aislados de *Candida* spp. de pacientes con candiduria por el método de microdilución en caldo

Aislados	KTZ	ITZ	FLZ	VRZ	AMB
<i>C. albicans</i> (n = 8)					
Media	0.03	0.9	0.75	0.03	1.0
Rango CMI	0.03-0.5	0.03-4.0	0.125-4.0	0.03-1.0	0.5-2.0
% resistencia	0	12.5	0	0	0
<i>C. glabrata</i> (n = 11)					
Media	0.5	2.0	8.0	1.0	2.0
Rango CMI	0.125-2.0	0.5-16	4.0-32	0.5-2.0	0.5-4.0
% resistencia	9.1	91	0	0	54.5
<i>C. dubliniensis</i> (n = 2)					
Media	0.1	2.0	0.5	0.06	1.0
Rango CMI	0.03-0.25	0.03-4.0	0.125-1.0	0.03-0.125	1.0
% resistencia	0	12.5	0	0	0
<i>C. parapsilosis</i> (n = 1)					
Rango CMI	0.03	0.03	0.125	0.25	1.0
% resistencia	0	0	0	0	0
<i>C. lipolytica</i> (n = 1)					
Rango CMI	0.125	0.5	2.0	0.06	1.0
% resistencia	0	0	0	0	0

KTZ = ketoconazol, ITZ = itraconazol, FLZ = fluconazol, VRZ = variconazol, AMB = anfotericina B

(46.1%) como el principal agente causal de candiduria seguido de *C. glabrata* (30.7 %). Kobayashi y colaboradores⁹ mostraron como agentes más frecuentes *C. albicans* (35.5 %) seguida por *C. tropicalis* (22.2%).

Otro hallazgo interesante fue la asociación de especies de *Candida* detectada en el medio cromogénico desde el aislamiento primario, condición que se presentó en cinco casos (21.8 %), de los cuales cuatro estuvieron relacionados con candidosis de vías urinarias. Esta asociación de especies ya ha sido descrita por algunos autores:¹⁹ Lundstrom y Sobel²⁷ encontraron dicha asociación en más de 10 % de los casos de candiduria.

Los estudios de sensibilidad *in vitro*, a pesar de las limitaciones para realizarlos de manera rutinaria, tienen relevancia clínica y son importantes para proponer una terapia inicial o alternativa. En el presente estudio, *C. glabrata* fue la especie que mostró la mayor resistencia frente a itraconazol. Este hallazgo es comparable con los resultados de Antoniadou y colaboradores,²⁸ quienes encontraron que 72 % de los aislamientos de pacientes con candidemia eran resistentes a itraconazol; y en el estudio de Safdar y colaboradores,²⁹ en 46.2 % de los aislamientos obtenidos de pacientes con cáncer se presentó este fenómeno. En nuestro estudio no se observó resistencia a fluconazol en ninguna especie; sin embargo, 27.2 % de los aislamientos de *C. glabrata* mostró SDD a este triazol, hallazgo reportado por otros investigadores^{28,30} en un porcentaje similar. Contrario a este estudio, Safdar y colaboradores²⁹ y Baran y colaboradores³¹ señalaron una resistencia a fluconazol en 30.8 y 66.7 % de los aislamientos de *C. glabrata*, respectivamente. Otras especies como *C. albicans* han presentado menor resistencia a los diversos azoles en éste y otros trabajos.^{28-30,32} A pesar de que *C. glabrata* no mostró resistencia frente a fluconazol, es evidente que las cepas en las que se observó SDD tienen esa tendencia.

Respecto a los resultados obtenidos de la actividad con voriconazol, fue clara una mayor actividad contra *C. albicans*, cuya inhibición se observó en concentraciones menores a 1 mg/mL en siete de ocho aislamientos. Con este antifúngico se encontró una CMI de 0.25-1 mg/mL en ocho de los 11 aislamientos de *C. glabrata*; este resultado es similar al obtenido por Pfaller y colaboradores.³³

A pesar de los resultados de resistencia elevada que mostró *C. glabrata*, los compuestos azólicos siguen siendo de mucha utilidad en la terapéutica clínica.³⁴ En base a los resultados *in vitro* obtenidos en este estudio, podríamos considerar al fluconazol como el antifúngico más útil en el tratamiento de las candidiasis de vías urinarias; este compuesto azólico ha sido propuesto como una buena alternativa terapéutica por otros autores.³⁴

El aumento en la frecuencia de infecciones causadas por levaduras diferentes a *C. albicans* se ha asociado con presentación de cuadros clínicos diseminados y más severos, así como con un incremento en la resistencia a los diferentes antifúngicos. En la práctica clínica hemos observado que los pacientes que cursan con diabetes mellitus tipo 2 asociada a alguna infección presentan mayor descontrol metabólico. Fue notoria la asociación de diabetes no controlada con candiduria y cultivo positivo a *Candida spp.* Por lo tanto, es importante buscar focos de infección a cualquier nivel, incluyendo las vías urinarias. Así, la búsqueda de levaduras y los estudios de sensibilidad, deben ser parte del análisis micológico de rutina en estos pacientes. Esto contribuirá a evitar el fracaso terapéutico y a disminuir costos por medicamentos y hospitalización.

Agradecimientos

Este trabajo recibió financiamiento del Programa de Apoyos a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica IN 215302 de la DGAPA, UNAM, México. Nuestro agradecimiento a Janssen-Cilag de México, por la donación de itraconazol (0204154) y ketoconazol (0204080); a Senosian, por fluconazol (FL 02008); y Pfizer Pharmaceuticals (Groton, Connecticut, USA), por voriconazol (109496).

Referencias

1. Kauffman CA. Candiduria: diagnostic and treatment conundrums. *Curr Treat Opt Infect Dis* 2002; 4:513-519.
2. Sobel JD. Controversies in the diagnosis of candiduria: what is the critical colony count? *Curr Treat Opt Infect Dis* 2002;4:81-83.

3. Kauffman CA. Candiduria. *Clin Infect Dis* 2005; 41:S371-S376.
4. Febré N, Silva V, Medeiros EA, Wey SB, Colombo AL, Fischman O. Microbiological characteristics of yeasts isolated from urinary tracts of intensive care unit patients undergoing urinary catheterization. *J Clin Microbiol* 1999;37:1584-1586.
5. Harris AD, Castro J, Sheppard DC, Carmeli Y, Samore MH. Risk factors for nosocomial candiduria due to *Candida glabrata* and *Candida albicans*. *Clin Infect Dis* 1999;29:926-928.
6. Krcmery S, Dubrava M, Krcmery V Jr. Fungal urinary tract infections in patients at risk. *Int J Antimicrob Agents* 1999;11:289-291.
7. Kauffman CA, Vázquez JA, Sobel JD, Gallis HA, McKinsey DS, Karchmer AW, Sugar AM, Sharkey PK, Wise GJ, Mangi R, Mosher A, Lee JY, Dismukes WE. Prospective multicenter surveillance study of funguria in hospitalized patients: The National Institute for Allergy and Infectious Disease (NIAID) Mycoses Study Group. *Clin Infect Dis* 2000;30:14-18.
8. Gilbert JW, Silver DA. Fungal infections of the genitourinary system. *J Urol* 1993;149:1377-1388.
9. Kobayashi CC, de Fernandes OF, Miranda KC, de Sousa ED, Silva M do R. Candiduria in hospital patients: A study prospective. *Mycopathologia* 2004; 158:49-52.
10. Emori TG, Banerjee SN, Culver DH, Gaynes RP, Horan TC, Edwards JR, Jarvis WR, Tolson JS, Henderson TS, Martone WJ, et al. Nosocomial infections in elderly patients in the United States, 1986-1990, National Nosocomial Infections Surveillance System. *Am J Med* 1991;91(3B):289S-293S.
11. Maenza JR, Merz WG, Romagnoli MJ, Keruly JC, Moore RD, Gallant JE. Infection due to fluconazole-resistant *Candida* in patients with AIDS: prevalence and microbiology. *Clin Infect Dis* 1997; 24:28-34.
12. Odds FC. Resistance of yeasts to azole derivative antifungals. *J Antimicrob Chemother* 1993;31: 463-471.
13. Vanden Bossche H, Marichal P, Odds FC, Le Jeune L, Coene MC. Characterization of an azole-resistant *Candida glabrata* isolate. *Antimicrob Agents Chemother* 1992;36:2602-2610.
14. Safdar A, van Rhee F, Henslee-Downey JP, Singhal S, Mehta J. *Candida glabrata* and *Candida krusei* fungemia after high-risk allogeneic marrow transplantation: no adverse effect of low-dose fluconazole prophylaxis on incidence and outcome. *Bone Marrow Transplant* 2001;28: 873-878.
15. Tinoco JC, Hernández-Ruiz E, Salvador-Moysen J, Rivera-Morales I. Infecciones nosocomiales de vías urinarias en un hospital de segundo nivel. *Salud Publica Mex* 1994;36:17-21.
16. American Diabetes Association. Physician's guide to non-insulin-dependent (type II) diabetes: diagnosis and treatment. Second edition. Alexandria, VA: American Diabetes Association; 1989.
17. De Oliveira RD, Maffei CM, Martinez R. Infecção urinária hospitalar por levaduras do gênero *Candida*. *Rev Assoc Med Bras* 2001;47:231-235.
18. Goldberg PK, Kozinn PJ, Wise GJ, Nouri N, Brooks RB. Incidence and significance of candiduria. *JAMA* 1979;241:582-584.
19. Odds FC, Bernaerts R. CHRO Magar *Candida*, a new differential isolation medium for presumptive identification of clinically important *Candida* species. *J Clin Microbiol* 1994;32:1923-1929.
20. Staib P, Morschhäuser J. Chlamydospore formation on Staib agar as a species-specific characteristic of *Candida dubliniensis*. *Mycoses* 1999;42: 521-524.
21. Staib F, Arasteh K. Chlamydospore formation on Staib agar. Observations made before *Candida dubliniensis* was described. *Mycoses* 2001;44:23-27.
22. Sullivan D, Coleman D. *Candida dubliniensis*: Characteristics and identification. *J Clin Microbiol* 1998;36:329-334.
23. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts. Approved Standard M27-A2. Wayne, PA: National Committee for Clinical Laboratory Standards; 2002.
24. Rex JH, Pfaller MA, Walsh TJ, Chaturvedi V, Espinel-Ingroff A, Ghannoum MA, et al. Antifungal susceptibility testing: practical aspects and current challenges. *Clin Microbiol Rev* 2001;14: 643-658.
25. Fisher JF, Chew WH, Shadomy S, Duma RJ, Mayhall CG, House WC. Urinary tract infections due to *Candida albicans*. *Rev Infect Dis* 1982;4: 1107-1118.
26. Torres-Rodríguez JM, Morera Y, López O. *Candida glabrata*. Un patógeno emergente. *Boletín de Control de Calidad SEIMC* 2000;12:39-43.
27. Lundstrom T, Sobel J. Nosocomial candiduria: a review. *Clin Infect Dis* 2001;32:1602-1607.
28. Antoniadou A, Torres HA, Lewis RE, Thornby J, Bodey GP, Terrand JP, Han XY, Rolston KV, Safdar A, Raad II, Kontoyannis DP. Candidemia in a tertiary care cancer center: in vitro susceptibility and its association with outcome of initial antifungal therapy. *Medicine* 2003;82: 309-321.

29. Safdar A, Chaturvedi V, Cross EW, Park S, Bernard E, Armstrong D, Perlin DS. Prospective study of *Candida* species in patients at a comprehensive cancer center. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:2129-2133.
30. Mathema B, Cross E, Dun E, Park S, Bedell J, Slade B, Williams M, Riley L, Chaturvedi V, Perlin DS. Prevalence of vaginal colonization by drug-resistant *Candida* species in college-age woman with previous exposure to over-the-counter azole antifungals. *Clin Infect Dis* 2001;33:E23-E27.
31. Baran JJ Jr, Klauber E, Barczak J, Riederer K, Khatib R. Trends in antifungal susceptibility among *Candida* spp. Urinary isolates from 1994 and 1998. *J Clin Microbiol* 2000;38:870-871.
32. Boschman CR, Bodnar UR, Tornatore MA, Obias AA, Noskin GA, Englund K, et al. Thirteen-year evolution of azole resistance in yeast isolates and prevalence of resistant strains carried by cancer patients at a large medical center. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42:734-738.
33. Pfaller MA, Messer SA, Hollis RJ, Jones RN, Diekema DJ. In vitro activities of ravuconazole and voriconazole compared with those of four approved systemic antifungal agents against 6970 clinical isolates of *Candida* spp. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:1723-1727.
34. Pappas PG, Rex JH, Sobel JD, et al. Guidelines for treatment of candidiasis. *Clin Infect Dis* 2004; 38:161-189. 