



Universidad Autónoma de Sinaloa
Centro de Investigación y Docencia en Ciencias de la Salud
Hospital Civil de Culiacán



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS
A CANDIDURIA EN PACIENTES HOSPITALIZADOS POR COVID-19

TESIS

Que presenta

Karen Anais Pacheco Sánchez

Como requisito para obtener el grado de especialista en:

Medicina Interna

Directores

Dr. Edgar Dehesa López

Dr. Guillermo Mo Ye

Culiacán de Rosales, Sinaloa, México. Marzo de 2023



Dirección General de Bibliotecas
Ciudad Universitaria
Av. de las Américas y Blvd. Universitarios
C. P. 80010 Culiacán, Sinaloa, México.
Tel. (667) 713 78 32 y 712 50 57
dgbuas@uas.edu.mx

UAS-Dirección General de Bibliotecas

Repositorio Institucional Buelna

Restricciones de uso

Todo el material contenido en la presente tesis está protegido por la Ley Federal de Derechos de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

Queda prohibido la reproducción parcial o total de esta tesis. El uso de imágenes, tablas, gráficas, texto y demás material que sea objeto de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente correctamente mencionando al o los autores del presente estudio empírico. Cualquier uso distinto, como el lucro, reproducción, edición o modificación sin autorización expresa de quienes gozan de la propiedad intelectual, será perseguido y sancionado por el Instituto Nacional de Derechos de Autor.

Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución-No Comercial
Compartir Igual, 4.0 Internacional



DEDICATORIAS

Para Santi, por supuesto.

AGRADECIMIENTOS

“El eco de lo que hacemos ahora resuena en la eternidad”

Marco Aurelio

Este proyecto de vida conlleva a muchas personas que durante el camino han dejado huella en mi formación personal y académica.

Primeramente, gracias a mis papás, Sergio y María Eugenia, por darme tanto amor y las herramientas necesarias para emprender cada proyecto, enseñarme que la disciplina vence a la inteligencia, pero que cuando las unimos, podemos lograr todas nuestras metas.

A mis hermanos, Sebastián y Giselle, por apoyarme infinitamente, recordándonos siempre que la distancia nunca será un límite en nosotros.

A mis abuelas, Luz y Guadalupe, que han sido de los más fuertes pilares de mi vida, cuidándome, aconsejándome y sobre todo amándome sin límites.

A mis maestros y mentores, que durante esta profesión han sido muchos; principalmente quiero agradecer al QFB. Ruy García, mi asesor y maestro durante todo el proceso de realización de mi protocolo. A mi mentor y querido amigo el dr. Victor Muñoz por introducirme en el maravilloso mundo de la micología; al dr. Villabuelna por no solo enseñarme la importancia de una buena anamnesis sino el recordarme mi gran pasión por la literatura y la filosofía; al Dr. Mo Ye, mi tutor, mi gran amigo y consejero, gracias por tanta paciencia; a la dra. Julia Rochin, por nunca descuidar mi educación y preocuparse por mantenerme motivada durante todos estos años. Además, agradezco al dr. Rodrigo Valdez, al Dr. Avendaño, al dr. Julio Gonzalez, al dr. Malcampo y al dr. Tamayo de la Cuesta por compartirme sus valiosas enseñanzas y experiencias.

A mis compañeros residentes que me ayudaron a crecer como médico, a ser más paciente, a madurar en muchos aspectos y a hacerme reír hasta de las penas. A mis hermanos de generación, Rosal y Michel, bien dicen que la familia la vas encontrando en el camino, infinitas gracias por todo su apoyo, cariño y paciencia durante estos 4 años.

A todo el personal de Salud del Hospital Civil de Culiacán, médicos, enfermeros, camilleros, intendentes, químicos, trabajadoras sociales, compañeros de seguridad, muchas gracias por

todas esas platicas de ánimo y desahogo, por la paciencia, risas y regaños tanto en mis buenos como en mis malos días. A todos siempre los llevaré conmigo a donde vaya.

A mis pacientes y sus familiares, que sin lugar a dudas, yo no sería nada sin ellos, gracias por brindarme la confianza de cuidar lo más importante que tenemos en la vida, nuestra salud. Ustedes siempre serán mi mayor motivación para ser mejor cada día.

Y principalmente, mi mayor agradecimiento es a mi esposo, Antonio Cortés, mi mayor pilar, el gran amor de mi vida. Hemos vivido tantos momentos maravillosos juntos en tan corto tiempo; tu paciencia, amor y apoyo hicieron más ligero este camino, más alegres mis días, más amenas las noches de estudio. Tuvo que salir tu lado internista al escuchar infinidad de veces mis exposiciones antes de presentarlas; sin darte cuenta me has enseñado que es mejor el trabajo en equipo multidisciplinario para el bienestar del paciente.

Una vez un maestro médico me dijo una frase que hasta hoy guardo en mi mente: Quien te ame, lo va a hacer de postguardia. Y aún sin saberlo te encargas de demostrármelo cada día.

Este logro es gracias a ti...

Este es nuestro logro.

ÍNDICE GENERAL

Página

ÍNDICE DE FIGURAS.....	VIII
ÍNDICE DE CUADROS.....	VIII
<u>I.</u> RESUMEN	1
<u>II.</u> ABSTRACT	2
<u>III.</u> MARCO TEÓRICO.....	3
<u>IV.</u> PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	17
<u>V.</u> JUSTIFICACIÓN	18
<u>VI.</u> HIPÓTESIS.....	19
<u>VII.</u> OBJETIVOS	20
7.1 OBJETIVO GENERAL.....	20
7.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	20
<u>VIII.</u> MATERIALES Y MÉTODOS.....	21
8.1. DISEÑO DEL ESTUDIO	21
8.2. UNIVERSO DEL ESTUDIO	21
8.3. LUGAR DE REALIZACIÓN	21
8.4. PERIODO DE TIEMPO DE REALIZACIÓN	21
8.5. CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	21
8.6. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	21
8.7. CRITERIOS DE ELIMINACIÓN	21

8.8.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	21
8.9.	CALCULO DEL TAMAÑO DE MUESTRA	22
8.10.	DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO.....	22
8.11.	CUADRO DE DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES	25
8.12.	ESTANDARIZACIÓN DE INSTRUMENTOS DE MEDICIÓN.....	28
8.13.	REGISTRO DE PROTOCOLO EN COMITÉ DE INVESTIGACIÓN Y COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN.....	29
<u>IX.</u>	RECURSOS Y FINANCIAMIENTO	30
<u>X.</u>	RESULTADOS	31
<u>XI.</u>	DISCUSIÓN.....	40
<u>XII.</u>	LIMITACIONES DEL PROYECTO	45
<u>XIII.</u>	BIBLIOGRAFÍA.....	46
<u>XIV.</u>	ANEXOS	49
A.	ANEXO 1. SISTEMA MICROSCAN DE IDENTIFICACIÓN PARA LEVADURAS.	49
B.	ANEXO 2. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.....	50
C.	ASPECTOS ÉTICOS	51
<u>XV.</u>	SIGLAS Y ABREVIACIONES.....	52

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura		Página
1	Frecuencia anual de casos de candiduria en pacientes hospitalizados por COVID-19	31
2	Distribución de candiduria por género	32
3	a. Frecuencia de comorbilidades en pacientes con COVID-19 sin candiduria.	33
3	b. Frecuencia de comorbilidades en pacientes con COVID-19 y candiduria..	33
4	a. Manifestaciones clínicas en pacientes con COVID-19 sin candiduria.....	34
4	b. Manifestaciones clínicas en pacientes con COVID-19 y candiduria.....	35
5	Conteo de levaduras en sedimento urinario.....	35
6	Frecuencia de especies de <i>Candida</i>	36
7	a. Complicaciones en pacientes con COVID-19 sin candiduria.....	37
7	b. Complicaciones en pacientes con COVID-19 y candiduria.....	37

ÍNDICE DE CUADROS Y TABLAS

Cuadro		Página
1	Cuadro operacional de variables	25

Tabla		
1	Factores asociados a candiduria en pacientes hospitalizados por COVID-19..	38
2	Factores asociados a mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID-19..	39

I. RESUMEN

Introducción.

La candiduria es la infección del tracto urinario ocasionada por levaduras del género *Candida*. Los principales factores de riesgo son el sexo femenino, edad mayor de 65 años, inmunosupresión, diabetes mellitus, uso de sonda intravesical y antibióticos por tiempo prolongado. El estándar de oro para el diagnóstico es el urocultivo. El tratamiento de elección son los azoles sistémicos. El pronóstico depende del control de comorbilidades. En pacientes con COVID-19, ha sido un reto terapéutico debido al descontrol de comorbilidades y uso de esteroides.

Objetivo.

Determinar la frecuencia, características clínicas, factores asociados y pronóstico de Candiduria en pacientes hospitalizados por COVID-19 en el Hospital Civil de Culiacán.

Metodología.

Se trata de un estudio observacional, retrospectivo, longitudinal y descriptivo. Tipo de estudio: Cohorte retrospectiva realizado en el Hospital Civil de Culiacán, México. Se incluyeron pacientes mayores de 18 años hospitalizados con el diagnóstico de COVID-19; se excluyeron a mujeres embarazadas y se eliminaron los pacientes con recolección incompleta de las variables estudiadas.

Resultados.

De los 341 pacientes incluidos en el estudio, el 14.4% presentó candiduria durante su hospitalización. La frecuencia de candiduria del 2020 al 2022, fue del 69.4%, 28.6% y 2%, respectivamente. Tuvieron un edad media de 61.43 años, más frecuente en el sexo femenino con un 51%. Los factores de riesgo asociados fueron la edad, el sexo femenino, uso de esteroides, obesidad, fiebre y daño renal agudo. La mortalidad fue del 59.6% por todas las causas, en donde los factores asociados fueron la edad, el uso de esteroides, la candiduria y el daño renal agudo. Dentro de las características microbiológicas, la especie mayormente aislada fue *Candida albicans* 57.1%, seguida de *Candida spp* con un 38.8% y otras especies de *Candida* con 4.1%.

Conclusiones.

La candiduria es una micosis frecuente en los pacientes hospitalizados, en nuestro hospital se demostró una frecuencia de 14.4%, los factores de riesgo asociados son similares los estudios previamente realizados en pacientes hospitalizados por otras causas.

(Palabras clave: *Candida*, *Candiduria*, *COVID-19*, *Micosis*)

II. ABSTRACT

Introduction.

Candiduria is an infection of the urinary tract caused by yeasts of the genus *Candida*. The main risk factors are female sex, age over 65 years, immunosuppression, diabetes mellitus, use of intravesical catheter and long-term antibiotics. The gold standard for diagnosis is urine culture. The treatment of choice is systemic azoles. The prognosis depends on the control of comorbidities. In patients with COVID-19, it has been a therapeutic challenge due to the lack of control of comorbidities and the use of steroids.

Objetives.

To Determine the frequency, clinical characteristics, associated factors and prognosis of Candiduria in patients hospitalized for COVID-19 at the Hospital Civil de Culiacán.

Methodology.

This is an observational, retrospective, longitudinal and descriptive study. Type of study: Retrospective cohort conducted at the Civil Hospital of Culiacán, Mexico. Patients older than 18 years hospitalized with a diagnosis of COVID-19 were included; pregnant women were excluded and patients with incomplete collection of the variables studied were eliminated.

Results.

Of the 341 patients included in the study, 14.4% presented candiduria during their hospitalization. The frequency of candiduria from 2020 to 2022 was 69.4%, 28.6% and 2%, respectively. They had a mean age of 61.43 years, more frequent in the female sex with 51%. Associated risk factors were age, female gender, steroid use, obesity, fever, and acute kidney injury. Mortality was 59.6% due to all causes, where the associated factors were age, steroid use, candiduria and acute kidney injury. Within the microbiological characteristics, the most isolated species was *Candida albicans* 57.1%, followed by *Candida spp* with 38.8% and other *Candida* species with 4.1%.

Conclusions.

Candiduria is a common mycosis in hospitalized patients, a frequency of 14.4% was demonstrated in our hospital, the associated risk factors are similar to previous studies carried out in patients hospitalized for other causes.

(Key words: *Candida*, Candiduria, COVID-19, Mycosis)

III. MARCO TEÓRICO

INTRODUCCIÓN

Las especies de *Candida* son la causa más común de infecciones micóticas, siendo *Candida albicans* la más frecuente de todas ellas. Se trata de levaduras saprófitas. La Candidosis es una micosis primaria o secundaria ocasionada por levaduras endógenas y oportunistas del género *Candida*, siendo *Candida albicans* la más frecuente de todas ellas.^{1,2}

EPIDEMIOLOGÍA

La infección por *Candida* es cosmopolita. No tiene predilección por edad, sexo o grupo étnico, ni tampoco se ha encontrado correlación con el nivel socioeconómico ni región geográfica. Sin embargo, *Candida albicans*, la especie más importante de este género, es una especie saprófita en el aparato gastrointestinal, mucosa bucal y vaginal y piel periorificial de individuos sanos, que al momento de estar en contacto con factores de riesgo desarrolla infección. Los factores de riesgo para una candiduria adquirida en la comunidad difieren de la nosocomial en que la primera se asocia a edades más tempranas, es más común en mujeres y embarazadas las cuales tienen más posibilidades de presentar disuria. Estos factores de riesgo dependen de la zona afectada, en el caso de la infección de vías urinarias por *Candida*, los factores de riesgo van desde inmunosupresión, diabetes mellitus, estancia hospitalaria prolongada, presencia de sonda urinaria y uso de antibióticos de amplio espectro o durante tiempo prolongado, sin embargo, a diferencia del resto de las infecciones por *Candida* donde no hay predilección de sexo y edad; las mujeres y los pacientes mayores de 65 años tienen a ser los más propensos en desarrollar infección de vías urinarias por hongos levaduriformes, sobretodo en pacientes hospitalizados, tomando en cuenta la nueva pandemia de COVID-19 y sus múltiples tratamientos. Es importante recalcar que el uso de antibióticos de amplio espectro facilita la colonización por *Candida* tras reducir la carga bacteriana propia, intestinal y genital.^{1,3,4,5,6,7}

Dentro de los factores de riesgo, el solo ingresar a una unidad de cuidados intensivos aumenta considerablemente la probabilidad de padecer este tipo de infecciones, especialmente cuando coexiste con otros factores predisponentes como uso de sonda vesical, obstrucción o intervención urinaria previa o múltiples manipulaciones por parte del personal de salud.^{8,9}

ETIOPATOGENIA

Candida es un hongo oportunista que se convierte en patógeno cuando hay una alteración en la inmunidad celular por exposición a factores de riesgo, que pueden llevar a cambios fisiológicos en la flora normal o cambios en el metabolismo de los carbohidratos, lo que favorece la proliferación de las levaduras en mucosas.²

La gravedad de la infección depende de las alteraciones primarias del huésped y de las propiedades patógenas del hongo, sobre todo cuando se trata de *Candida albicans*.²

Dentro del tracto urinario, *Candida albicans* es el agente micótico mayormente aislado, siendo un microorganismo tanto comensal como patógeno, que puede colonizar e invadir diferentes espacios anatómicos, por lo que su aislamiento a partir de cultivos de orina no es evidencia de infección. La morfología de levadura se asocia con la diseminación, mientras que la morfología de pseudohifa se relaciona con la adhesión, invasión y actividad proteolítica.^{4,8,10}

En la candiduria, la característica principal de la *Candida* es la adaptación al pH, además de la fabricación de adhesivas como manoproteínas y enzimas.^{3,11}

Después de *Candida albicans*, la segunda especie mayormente identificada es *Candida glabrata*, la cual mantiene una mayor adaptación al pH y osmolaridad de esta zona.^{3,11}

La característica principal de la candiduria respecto al resto de infecciones del tracto urinario originadas por otros patógenos es que la ruta de diseminación de la *Candida* puede ser tanto hematogena como ascendente. La importancia de esta característica es que es más frecuente la pielonefritis, desarrollándose múltiples microabscesos a través de la corteza renal, donde las levaduras penetran a través del glomerulo hacia los túbulos proximales y después hacia la orina.¹²

CUADRO CLÍNICO

La candiduria tiene 3 categorías de severidad: colonización o contaminación-asintomática (la presentación más común), infección de vías urinarias: cistitis o pielonefritis y una infección sistémica más común en paciente inmunosuprimidos. Aproximadamente el 50% de los pacientes con hallazgos de candiduria se mantienen asintomáticos. Este hallazgo puede ser solamente una colonización, sin embargo, puede ser la punta del iceberg para el descubrimiento de enfermedades metabólicas que propician a la proliferación de microorganismos, principalmente hongos levaduriformes como *Candida*.^{6,9}

Las infecciones del tracto urinario son las que se producen con mayor frecuencia durante la estancia hospitalaria. Después de *E. Coli*, los hongos son responsables del 5-12% de los casos, siendo *Candida* el segundo microorganismo responsable de la infección del tracto urinario nosocomial.^{3,5,8}

La infección por candida suele desarrollarse alrededor de la segunda semana de estancia hospitalaria, los síntomas son poco frecuentes pero muy sugestivos, encontrando de manera característica oliguria, eliminación de material floculoso y pneumaturia, principalmente en pacientes con presencia de bola fúngica vesical, esto conlleva a una reacción superlativa que puede reflejarse con cambios de coloración en la orina, con presencia de pus, esto más frecuentemente en pacientes con neutropenia.^{3,13}

Aunque la candiduria es un evento frecuente entre los pacientes hospitalizados con factores de riesgo, los pacientes que ingresan a una unidad de cuidados intensivos tienen un periodo de incubación más corto, de aproximadamente 7 días, donde tan solo del 1 al 8% desarrollan candidemia.^{5,14,15}

DIAGNÓSTICO

No existe una definición estandarizada para candiduria en una muestra de orina, sin embargo, es imperativo que de manera microscópica se identifiquen levaduras con o sin presencia de hifas.

La mayoría de las especies de *Candida* spp se pueden aislar con los mismos medios de cultivos utilizados para bacterias con excepción de *C. glabrata*. Sin embargo, a diferencia de con las bacterias no existen puntos de corte establecidos con respecto a la UFC/ml o el método de colección de la muestra (suprapúbica Vs bolsa). Estudios recientes con respecto a la candiduria en adultos has considerado un rango de 103-105 UFC/ml con el NIH (instituto nacional de salud) utilizando como punto de corte 103 UFC/ml como definición, por lo que su presencia en pacientes hospitalizados es un evento frecuente y se deben de utilizar criterios estrictos para la diferenciación de contaminación, colonización e infección.^{3,7,9,14}

A pesar que de la mayoría de los pacientes se mantienen asintomáticos, una vez hospitalizados por cualquier causa, la sospecha diagnostica más frecuente ante la presencia de fiebre inexplicable, leucocitos o turbidez en la orina, acompañada de la poca o nula respuesta al tratamiento antibiótico es una sobreinfección micótica, aunque en realidad no exista un criterio específico para la sospecha de dichas patologías. Esto conlleva al incremento de solicitudes de urocultivos poco claros, lo que

puede causar la terapia innecesaria ante la presencia de candiduria asintomática. Una indicación de solicitar urocultivos seriados es en las mujeres mayores de 65 años con técnica estéril para confirmar que no sea contaminación perianal o vulvovaginal.^{11,12}

Es común el pensar en *Candida* como un patógeno colonizador, ya que las especies de *Candida spp* son parte de la flora gastrointestinal, infrecuentemente colonizan las superficies mucocutáneas. En orden de confirmar la contaminación de una muestra en la que se aisló *Candida albicans* sobre todo en mujeres que a la exploración física presentan candida en el área vulvovaginal se recomienda repetir el cultivo con técnica de medio chorro o toma de la muestra con la colocación de una sonda urinaria estéril. Un cultivo negativo para *Candida spp* indicaría una alta probabilidad (likelihood) de que este contaminado o represente colonización. A pesar de eso, *Candida albicans* es el microorganismos mayormente aislado con un porcentaje entre el 50 y 70%, seguido de *Candida glabrata* con un 19.7% y *Candida tropicalis* con un 12.8%.^{3,16}

Estudio micológico

Examen general de orina

El examen directo se realiza a partir del centrifugado de orina. Se realiza con hidróxido de potasio o con solución de yodopovidona o fisiológica. En el examen directo se observan leucocitos, comúnmente llamada piuria y esporas redondas u ovals de 2 a 4 micrómetros de diámetro, blastosporas y pseudohifas o hifas verdaderas. Se considera infección urinaria aquel examen en fresco o sedimento con observación de 5-7 leucocitos/campo, aunque en varones asintomáticos usuarios de sondas transuretrales y neutropénicos este marcador pierde especificidad, poniendo en duda la correlación de presencia de leucocitos con factores de riesgo en paciente donde se sospecha de candiduria, debido a que también se encuentra en otras patologías como bacteriurias y tuberculosis renal.^{8,12,17,18}

Cultivo

Para que un urocultivo sea tomado como positivo se deben de tener recuentos superiores a las 100.000 UFC/ml. Tomando en cuenta que menos del 1% de las muestras de orina contienen una cantidad considerable de *Candida*.^{3,16}

El cultivo se debe realizar al momento de tomar la muestra para evitar contaminaciones, que son consideradas cuando la muestra de orina se obtiene por mala toma o transporte inadecuado; mientras que la colonización por adherencia y establecimiento de levaduras en los catéteres o cuerpos extraños formando biopelículas.^{2,8,19}

Los hongos crecen rápidamente entre 24 y 48 hrs a una temperatura de 37°C, obteniendo colonias lisas, blandas, brillantes, en tonalidad de blancas a beige, que con el tiempo se van tornando rugosas, plegadas de coloraciones más café. En el caso de urocultivos, es necesario obtener colonias abundantes o que los cultivos resulten positivos en varias ocasiones para confirmar la patogenicidad de las levaduras aisladas.^{17,20}

Examen directo del cultivo

Al momento de realizar el examen directo del cultivo, debemos tomar en cuenta si el cultivo se realizó en un medio líquido o sólido. El cultivo en medio líquido permite observar mejor el tamaño y forma de las células, la brotación de las blastoconidias o ausencia de pseudomicelio desarrollado o rudimentario y micelios verdaderos, mientras que los cultivos en medio sólido permiten observar mejor la disposición de las células y como desarrolla el pseudomicelio verdadero. De manera general, se encuentran microorganismos unicelulares, esféricos u ovoides, de paredes delgadas, de 4 a 10 micrómetros de diámetro, gemantes, con pseudomicelio o micelio escaso o ausente.^{13,17,21}

Específicamente, cada especie de *Candida* tiene ciertas características micromorfológicas que pueden ayudar a identificarla cuando no disponemos de biología molecular.^{2,4,11}

- Complejo *Candida albicans*

A pesar de que este complejo suele afectar mayormente de manera sistémica, es el principal agente encontrado en infección de vías urinarias fúngicas; presenta microscópicamente colonias de blancas a cremosas, donde al microscopio se observan células de gran tamaño, globosas o subglobosas con presencia de pseudomicelio abundante y ramificado con blastoconidias agrupadas, clamidoconidias y en ocasiones, micelios verdaderos. *Candida tropicalis* es muy similar micromorfológicamente a *Candida albicans*, sin embargo, con ausencia de clamidoconidias. Dentro de las pruebas fisiológicas presenta fermentación a glucosa y maltosa y asimilación a glucosa y galactosa.^{2,13,21}

- *Candida parapsilosis*

Se caracteriza por su predilección hacia el endocardio, macroscópicamente por colonias blancas a cremosas, suaves, que al microscopio se observan células de tamaño intermedio, con formas variables que van de ovoides, elipsoidales a más elongadas, presencia de pseudomicelio desarrollado, con ausencia de clamidosporas, produciendo fermentación y asimilación a la glucosa en las pruebas fisiológicas, obteniendo un crecimiento a 40°C.^{2,13,21}

- *Candida krusei*

Son células de tamaño intermedio, cilíndricas con bordes redondeados, presencia de pseudomicelio con blastoconidias agrupadas. El complejo *Meyerozyma guilliermondii* son células pequeñas, elipsoidales a ovoidales, con escasos pseudomicelios.^{2,13,21}

- Complejo *Candida glabrata*

Son células pequeñas, subglobosas a ovoidales, con ausencia de pseudomicelios y clamidosporas, que de acuerdo a las pruebas fisiológicas presenta positividad de glucosa a la fermentación y asimilación.^{13,21}

- *Candida tropicalis*

Se caracteriza por causar infección en inmunocomprometidos, pacientes predispuestos como aquellos con sonda transuretral permanente o neutropénicos; macroscópicamente se observan colonias blancas a cremosas, suaves, que al cultivarse en CHROMagar se torna de coloración azul metálico; tiene un rápido crecimiento en tal sólo 3 días; al microscopio se observan blastoconidias y pseudohifas e hifas verdaderas, aunque es raro encontrar clamidosporas.¹³

CHROMagar

Pruebas bioquímicas en forma de agar para cultivo que sirven para la identificación rápida de las especies en el primoaislamiento; estas pruebas se basan en reacciones enzimáticas con sustratos cromógenos que dan colonias de colores distintos; además hay unas más específicas con impregnación de fluconazol para detectar resistencia e identificar especies. En Chromagar, el complejo *Candida albicans* se observa de color verde y en agar opacidad se produce un halo, sin embargo, estos métodos no son los más recomendados ya que solo se observan en el primocultivo y es un subjetivo al observador.^{2,17,21}

Filamentación en suero

Se toma un inóculo de la colonia y se coloca en 0.5 ml de suero, se incuba a 37°C. En urocultivos, las mayormente aisladas, son las del complejo *Candida albicans*, la cual se puede identificar de manera presuntiva a través de la prueba de tubo germinativo, ya sea con suero fetal bovino o agar leche, con una incubación a 37°C por 1 a 3 hrs, donde se observa la formación de un tubo en prolongación con la célula. Otra prueba que se puede realizar para la identificación del complejo *Candida albicans* es la prueba de clamidoconidias, donde se realiza una siembra de cultivo fresco en agar harina de maíz incubando a 28-30°C durante 1 a 2 días, observando la formación de clamidoconidias, células bien redondeadas de pared gruesa, generalmente terminales al pseudomicelio. Tanto en la prueba de tubo germinativo como la de clamidoconidias no permite diferencias *Candida albicans* de *Candida dubliniensis*. Sin embargo, hay varias pruebas presuntivas que se pueden utilizar para diferenciar estas dos especies, como puede ser la prueba de agar tabaco, en donde *Candida albicans* se diferencia por ser una colonia crema con escasas o nulas clamidoconias, o la prueba en agar semilla de girasol en donde se observa la ausencia o escasez de las mismas, mientras que *Candida dubliniensis* son colonias marrones con abundantes clamidoconidias.^{2,17,21}

Medios de cultivo

El cultivo se puede realizar en medios como Sabouraud simple o con cloranfenicol y cicloheximina a temperatura ambiente. Sin embargo, hay cultivos que estimulan una mayor producción, como el agar papa o el papa zanahoria.^{17,21}

Además, al obtener las colonias, las resiembras de los cultivos se pueden realizar en agar harina de maíz, agar arroz con tween 80 o en agar papa – zanahoria.^{17,21}

El Candifast es otro método en donde se identifican las especies según los cambios de color y que además proporciona la sensibilidad a antifúngicos.^{17,21}

A pesar de los diversos métodos presuntivos que se pueden encontrar, es importante tener una identificación definitiva para así obtener la sensibilidad antifúngica. Esta identificación definitiva se basa en las características fisiológicas y bioquímicas de las levaduras, cómo pueden ser la fermentación de azúcares, asimilación de compuestos carbonados y nitrogenados o la acción enzimática sobre distintos sustratos.²²

Pruebas fisiológicas y bioquímicas

Permiten la identificación y sustancias nitrogenadas específicas; donde se utilizan diferentes métodos:

Zimograma:

La identificación bioquímica se basa en la fermentación o anaerobios. Se incuba durante 7 días a 37°C, en donde las propiedades de fermentación se basan en la producción de ácido demostrado por el cambio de color del indicador de pH de verde a amarillo y la producción y acumulación de gas indicada por el desplazamiento hacia arriba del tapón.^{2,17,21}

Oxidación:

La identificación bioquímica se basa en la utilización de carbohidratos

Auxonograma:

La identificación bioquímica se basa en la asimilación de carbohidratos. Se puede realizar en suspensión o en placa, incubando durante 72 hrs a 37°C, realizando una lectura con base en la turbidez que nos indica el crecimiento de la levadura.^{2,17}

Dentro de las pruebas bioquímicas, existe un sistema automatizado de microbiología llamado VITEK para el desarrollo de pruebas de sensibilidad a los antimicrobianos e identificación bioquímica rápida de microorganismos de importancia clínica, como son las levaduras del género *Candida*. Este sistema está diseñado para usar tarjetas de identificación automatizada que se basan en métodos bioquímicos que miden la utilización del carbono, uso de fuentes de nitrógeno y actividades enzimáticas, por lo que en aproximadamente 18 horas se puede identificar la especie de *Candida* a la que se enfrenta el paciente. Otro método automatizado es aquel que brinda no solo la identificación de los microorganismos si no también determina la sensibilidad antifúngica, en donde se utilizan sustratos cromogénicos y fluorogénicos, así como sustratos con fuentes de carbono únicas para la identificación, que posterior son detectados por sistemas indicadores que permiten identificar el patógeno con un valor de confianza.^{12,22}

Biología molecular

Las técnicas de amplificación de ácidos nucleicos son una alternativa para ofrecer un mejor diagnóstico en pacientes con alto riesgo de candidosis invasiva; para este tipo de panoramas

clínicos, la PCR es una técnica más sensible que el cultivo, teniendo opciones de PCR en tiempo real para detectar las especies más frecuentes dentro del ámbito hospitalario, esto con la finalidad de identificar especies resistentes a fluconazol. Además, estas técnicas nos ayudan a identificar factores de virulencia, principalmente en el complejo de *Candida albicans*, en donde la identificación de enzimas extracelulares y formación de biopelículas se ven asociadas con un incremento de invasión al tejido del huésped y a su patogenicidad.^{17,23,24}

MALDI-TOF

Es un método proteico de ionización suave que fragmenta proteínas ribosomales, para obtener un espectro de masas específico para cada tazon fungido, conocido como huella dactilar de masas. Para realizar la identificación por este método se debe de partir de un cultivo puro y fresco, tomando en cuenta que esta técnica no distingue entre cultivos mixtos. Se ha observado que los resultados obtenidos con esta técnica son equivalentes a los obtenidos con otras técnicas de biología molecular, siendo esta una de las más rápidas y sencillas. A pesar de que la espectrometría de masas es un excelente método para la tipificación de las especies de *Candida*, también el método de genotipificación puede ser un método confiable basado en la región 25s rDNA, sin embargo, este tipo de método solo puede ser utilizado para diferenciar bien los genotipos del complejo de especies *Candida albicans*.^{1,22,23,25}

TRATAMIENTO

La selección para el tratamiento de candiduria siempre ha sido un tema controversial ya que los criterios diagnósticos no están establecidos y que hay un número limitado de agentes antifúngicos adecuados. Actualmente, el tratamiento se basa en dos puntos importantes, se requiere de la eliminación de factores predisponentes y control de factores de riesgo no modificables así como de tratamiento farmacológico.^{12,24,26}

Debido a la dificultad que existe para definir el sitio y origen de la candiduria y si la presencia de la estas de levaduras en la orina sin una infección real o colonización. Se han propuesto diversos algoritmos, entre ellos, Candiduria asintomática, en pacientes previamente sanos; Candiduria asintomática, pacientes externos con factores de riesgo; Candiduria asintomática en pacientes hospitalizados con factores de riesgo; Candiduria sintomática en pacientes con cistitis, pielonefritis o prostatitis; y pacientes clínicamente inestables con presencia de candiduria.^{12,14,26}

Candiduria asintomática

Para iniciar tratamiento farmacológico es importante tener en cuenta la sintomatología del paciente. Actualmente se ha convertido en un reto terapéutico el hallazgo de candiduria en pacientes hospitalizados, debido a que los criterios de diagnóstico y tratamiento no están estandarizados y depende del criterio médico para iniciar tratamiento farmacológico; por lo que en los pacientes que cursan con candiduria asintomática solo se disminuyan los factores de riesgo, principalmente control de diabetes mellitus, eliminación de terapia antibiótica innecesaria y recambio de sonda transuretral cuando el paciente la requiera.^{11,17,27,28}

En pacientes los cuales se mantengan asintomáticos pero que tengan alto riesgo de diseminación, como pacientes que se encuentren en terapia intensiva, inmunosuprimidos, neutropénicos o prematuros con bajo peso al nacer deben de recibir terapia farmacológica inmediata a altas dosis.^{11,19,28,29}

Adicionalmente, aquellos pacientes con factores de riesgo predisponentes, candiduria asintomática y sometidos a procedimientos urológicos es necesario iniciar tratamiento sistémico posterior al procedimiento, idealmente fluconazole a 6 mg/kg/día o anfotericina B a 0.3 - 0.6 mg/kg/día.^{12,19,28}

Candiduria sintomática

A pesar de que el tratamiento farmacológico se puede iniciar de manera empírica, esto depende de los factores predisponentes así como de los antecedentes de resistencia a antimicrobianos. Se debe de tomar en cuenta la coexistencia de bacterias patógenas y hongos levaduriformes, principalmente de aquellas que solo se encuentran en un ambiente hospitalario, en especial, *Pseudomonas aeruginosa* o enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) o carbapenemasas, aún mas si el paciente se encuentra en una unidad de cuidados intensivos.^{5,12}

El tratamiento antimicótico recomendado depende de la condición de inmunológica del paciente y sintomatología urinaria ya confirmada con cultivos. El tratamiento farmacológico por excelencia se basa en los azoles, siendo el fluconazol el tratamiento de elección en cualquier infección causada por el género *Candida*, debido a su elevada biodisponibilidad superior al 90%, concentrándose especialmente en la orina.^{3,11,12,30}

Dentro del tratamiento farmacológico la dosis dependerá del sitio afectado. En pacientes con cistitis se recomienda iniciar con fluconazol 100 mg/día por al menos dos semanas y en aquellos pacientes

resistentes al fluconazole y aislamiento de *Candida glabrata* o *Candida krusei* se recomienda Anfotericina B desoxicolato por al menos una semana y continuar con tratamiento vía oral con flucitosina 25 mg/kg 4 veces al día durante 7 a 10 días.^{12,28,30}

En pacientes con pielonefritis el tratamiento de elección es fluconazol de 200 a 400 mg/día por 2 semanas. Para los pacientes con resistencia a fluconazol o aislamiento de *Candida glabrata* o *Candida krusei* es necesario iniciar impregnación con Anfotericina B desoxicolato de una a dos semanas. Es importante descartar eliminar cualquier obstrucción en el tracto de vías urinarias una vez que se obtenga un aislamiento de *Candida*.^{12,14,28}

Cuando los pacientes desarrollen bolas fúngicas urinarias, el tratamiento suele ser mas agresivo, ya que hay un filtración del hongo a través del glomerulo y del túbulo contorneado distal ocasionando una necrosis papilar renal, por lo que el tratamiento se basará primordialmente en la resección quirúrgica de las mismas, continuando con el tratamiento farmacológico.^{12,20,31}

En casos donde se tenga evidencia de resistencia a fluconazol como en el caso de aislamiento de *Candida glabrata* o de enfermedad sistémica, se recomienda el uso de flucitocina, equinocandinas o anfotericina B, ya que tiene un amplio espectro, sin embargo, en un antifúngico con una gran toxicidad renal, por lo que se recomienda el uso de las formulaciones lipídicas.^{12,24,31}

Hay que considerar el perfeccionar el criterio clínico para iniciar tratamiento antifúngico en los pacientes que presenten candiduria, debido a que el tratamiento inapropiado incrementa el riesgo de resistencia a terapias antifúngicas, interacciones medicamentosas y aumento de efectos adversos por dichos medicamentos, por eso, en la medida de lo posible hay que realizar pruebas de sensibilidad a los antimicrobianos.^{5,11,22}

COMPLICACIONES

Dentro de las complicaciones, las recurrencias de infección de vías urinarias por hongos levaduriformes del género cándida son frecuentes, esto debido al aumento de la resistencia a azoles y a la persistencia de exposición a los factores de riesgo.¹⁷

A pesar de que la complicación más frecuente es la sobreinfección bacteriana, la candidemia es la complicación más temida, ya que es altamente asociada a candiduria y dentro de la unidad de cuidados intensivos es un factor de prolongación de estancia hospitalaria además de un marcador de mortalidad a 30 días. Se ha demostrado que aquellos pacientes que ingresan a una unidad de terapia intensiva y que presentan una infección localizada causada por el género *Candida* aunada

al uso de cuatro antibióticos durante su hospitalización, tienen un riesgo del 35% de presentar candidemia.^{4,9,32}

PREVENCIÓN

En general, la candiduria se presenta como una complicación de infecciones nosocomiales o asociado a cuidados de la salud, por lo que la prevención se basa de manera primordial en el control de los factores de riesgo, principalmente de diabetes mellitus, evitar el uso innecesario de antibióticos así como el uso de sondas transuretrales. La candiduria asintomática es un marcador de morbimortalidad en ancianos y diabéticos.^{8,11,17}

CANDIDURIA Y COVID - 19

COVID-19 es una enfermedad infecciosa de origen viral causada por el virus SARS-CoV-2 de la familia de los Coronavirus, descubierto en 2019. Este virus se propaga de persona a persona a través de microgotas que se esparcen a través de tos y estornudos. Puede cursarse de manera asintomática. Sin embargo, al ser sintomática, su principal característica clínica se engloba en el aparato respiratorio. Los síntomas aparecen aproximadamente de 2 a 14 días después de la exposición al virus, dentro de los principales pueden presentar fiebre, tos seca, astenia y adinamia. El diagnóstico ideal se realiza mediante reacción de cadena de polimerasa y el tratamiento suele ser sintomático en fases leves o tempranas. El pronóstico de los pacientes depende en gran medida de la gravedad del cuadro clínico así como de la aparición de otras infecciones acompañantes, además de las complicaciones y secuelas que esta enfermedad conlleva.^{4,9,32}

La pandemia de COVID-19 ha sido un reto diagnóstico y terapéutico debido a que es una enfermedad infecciosa que deja estragos de manera sistémica, ocasionando un descontrol metabólico y cardiovascular importante, además de la alta mortalidad que se ha presentado durante estos dos últimos años. La enfermedad de COVID-19 por si sola puede no ser tan caótica como cuando ocurre una sobreinfección bacteriana o fúngica, debido a que se ha demostrado que en otras pandemias donde el causante es un patógeno viral, la mortalidad ha radicado en pacientes donde existe una infección principalmente bacteriana seguida de la fúngica. En España, se realizó un estudio de incidencia de esta correlación entre sobreinfección y COVID-19, en donde se demostró que las principales coinfecciones fueron las del tracto urinario, siendo el hongo más frecuente *Candida albicans*, además de tener factores de riesgo como ingreso a una unidad de cuidados intensivos, ventilación mecánica, catéter venoso central, sonda urinaria y uso de

inmunomoduladores como interferon beta-1b y tocilizumab. Hay que tomar en cuenta que estos hallazgos fueron muy similares a los encontrados en Wuhan, China.^{33,34,35,36}

Un diagnóstico oportuno de coinfecciones bacterianas y fúngicas se convierte en una herramienta terapéutica, ya que se previene el uso indiscriminado de antimicrobianos además de complicaciones secundarias al uso de estos.^{33,37,38}

Esto es importante porque las infecciones fúngicas y bacterianas coexistentes en COVID-19, nos orientar a dar un tratamiento y a su vez, a restringir ciertas terapias como inmunomodulares contraindicadas en este tipo de situaciones.^{34,38}

Cabe recalcar que dentro de las infecciones fúngicas, *Candida* no es la más incidente; debido al uso excesivo de esteroides como principal factor de riesgo, la infección fúngica por excelencia en COVID-19 es la mucormicosis, seguida de aspergilosis, donde la incidencia aumentó hasta 70 veces comparada con los últimos 100 años.^{34,35,36,39}

Al contrario que la bacteriuria, la candiduria en un examen de orina es motivo de controversia para el clínico, debido a la falta de evidencia con respecto a su patogenicidad. La presencia de levaduras (casi siempre en su mayoría especies de *Candida* se puede deber a: pielonefritis, cistitis. También diseminación hematógena de una candidiasis diseminada con implantación en la corteza renal y finalmente la causa más común la colonización en vejiga, perineo y colonización de la sonda Foley.^{6,23}

A pesar de que el uso de esteroides anteriormente no se había considerado un factor de riesgo para presentar infecciones por *Candida*, a partir de los esquemas de altas dosis como parte del tratamiento del COVID-19, se ha convertido en un factor digno de tomar en cuenta y considerar motivo de estudio para futuras publicaciones.^{37,40}

Como se ha mencionado anteriormente, *Candida* no ha representado la infección fúngica más prevalente en los pacientes con COVID-19, sin embargo, se ha identificado que la estancia hospitalario prolongada en unidad de cuidados intensivos facilita el desarrollo de Candidemia, siendo más frecuente en aquellos pacientes que se encuentran inmunosuprimidos por otra causa además del COVID-19.^{35,39,40}

En Argentina, el Centro de referencia de enfermedades infecciosas de Buenos Aires, reveló que la Candidemia es la invasión fúngica más prevalente, siendo mayormente aislados *Candida*

parapsilosis, *Candida albicans* y *Candida pelliculosa*; siendo además demostrada la resistencia antimicrobiana al fluconazol, requiriendo el uso terapéutico de equinocandinas.^{41,42}

La existencia de una sobreinfección por *Candida* en pacientes con COVID-19 se sospecha debido a las manifestaciones clínicas del paciente, cuando a pesar de tratamiento antibiótico presenta datos de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y por consiguiente se aísla el patógeno fúngico causante. En pacientes con COVID-19, la infección por *Candida* depende en gran medida de las reacciones inmunes del huésped, ya que la pared celular de la levadura interactúa con las membranas celulares a través de proteoglicanos y aglutininas, lo que causa opsonización y todo el desarrollo de la cascada inflamatoria.^{37,42}

El primer sitio de infección a sospechar es el tracto urinario, debido a la colocación de sonda urinaria, uso de antibióticos por tiempo prolongado, estancia hospitalaria como parte de la diseminación ascendente, al igual que el antecedente de comorbilidades como diabetes mellitus y el alto riesgo cardiovascular como parte de la diseminación hematológica, por lo que sin lugar a dudas, los pacientes con COVID-19 que requieren hospitalización cuentan con todos los factores de riesgo para presentar en cualquier momento Candiduria.^{17,25}

IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuál es la incidencia, características clínicas, factores de riesgo y pronóstico de Candiduria en pacientes hospitalizados por COVID-19 en el Hospital Civil de Culiacán?

V. JUSTIFICACIÓN

Los factores de riesgo para una candiduria adquirida en la comunidad difieren de la nosocomial. Los factores de riesgo van desde inmunosupresión, diabetes mellitus, estancia hospitalaria prolongada, presencia de sonda urinaria y uso de antibióticos de amplio espectro o durante tiempo prolongado.

Actualmente se ha convertido en un reto terapéutico el hallazgo de candiduria en pacientes hospitalizados, debido a que los criterios de diagnóstico y tratamiento no están estandarizados y depende del criterio médico para iniciar tratamiento farmacológico.

En pacientes con COVID-19, el vasto camino inexplorado de tratamientos exitosos ha dado lugar al abuso indiscriminado de antimicrobianos, inmunomoduladores y corticoesteroides, teniendo como consecuencia un aumento en la incidencia de enfermedades micóticas al igual que un incremento descomunal de resistencia antimicrobiana. A pesar de que el uso de esteroides e inmunomoduladores usados en COVID-19 anteriormente no se había considerado un factor de riesgo para presentar infecciones por *Candida*, a partir de los esquemas de altas dosis como parte del tratamiento del COVID-19, se ha convertido en un factor digno de tomar en cuenta y considerar motivo de estudio para futuras publicaciones.

En México, existe poca evidencia sobre las enfermedades micóticas asociadas a COVID-19, por lo que se desconocen las características clínicas y la relación entre el tratamiento de dicha enfermedad con las posibles complicaciones.

La importancia de este estudio estimar si el diagnóstico de COVID-19 es un factor predisponente para presentar candiduria en pacientes hospitalizados, estos resultados ayudarán a evitar otros factores de riesgo prevenibles ya conocidos y a ser más juicioso al momento de iniciar un tratamiento, reduciendo así las complicaciones, días de estancia hospitalaria y reducción de la resistencia antimicrobiana.

VI. HIPÓTESIS

La incidencia de Candiduria en pacientes hospitalizados por COVID-19 en el Hospital Civil de Culiacán se encuentra en el rango de casos reportados en el resto del mundo por otros investigadores.

VII. OBJETIVOS

a. Objetivo general

Determinar la frecuencia, características clínicas, factores asociados y pronóstico de Candiduria en pacientes hospitalizados por COVID-19 en el Hospital Civil de Culiacán.

b. Objetivos específicos

7.2.1. Determinar la frecuencia de Candiduria en pacientes hospitalizados por COVID-19 en el Hospital Civil de Culiacán.

7.2.2. Comparar las características clínicas, epidemiológicas y de laboratorio de los pacientes hospitalizados por COVID-19 con y sin Candiduria

7.2.3. Comparar la mortalidad entre los pacientes con y sin Candiduria hospitalizados por COVID-19 en el Hospital Civil de Culiacán.

VIII. MATERIALES Y MÉTODOS

8.1. Diseño del estudio

Se trata de un estudio observacional, retrospectivo, transversal y descriptivo.

Tipo de estudio: Cohorte retrospectiva

8.2. Universo del estudio

Todos los pacientes que acudieron al servicio de Medicina Interna del Hospital Civil de Culiacán a recibir atención médica por COVID-19, que requirieron hospitalización y que cumplieron con los criterios de inclusión planteados para dicha investigación en el periodo de 18 de marzo a 2020 al 28 de febrero de 2022.

8.3. Lugar de realización

La investigación se realizará en el Hospital Civil de Culiacán del municipio Culiacán, Sinaloa, México.

8.4. Periodo de tiempo de realización

Fecha de inicio: 1 de marzo de 2022.

Fecha de término: 1 de julio de 2022.

8.5. Criterios de inclusión

Pacientes mayores de 18 años.

Ambos sexos.

Hospitalizado por más de 24 horas.

8.6. Criterios de exclusión

Mujeres embarazadas por COVID-19.

Pacientes los cuales sean diagnosticados con Candiduria al ingreso hospitalario.

8.7. Criterios de eliminación

Pacientes con recolección incompleta de las variables estudiadas.

8.8. Análisis estadístico

Una vez recolectados los datos se procederá al vaciamiento de los mismos en una base de datos del

programa SPSS V21 para su organización, codificación y análisis estadístico propuesto.

Se utilizará estadística descriptiva con medidas de tendencia central y dispersión de los datos a través de medias y desviaciones estándar para el caso de variables continuas y mediante frecuencias y proporciones en el caso de variables categóricas. La comparación entre los grupos se realizó mediante la prueba de T de Student para grupos independientes en el caso de variables continuas y mediante la prueba de X^2 para las variables categóricas. Los factores asociados con el desarrollo de Candiduria fueron determinados mediante regresión logística multivariada. Se consideró una $p < 0.05$ como estadísticamente significativa.

8.9. Calculo del tamaño de muestra

No se calculó tamaño de muestra debido a que se realizó un estudio retrospectivo. Se tomaron en cuenta para el estudio, todos los expedientes de pacientes que cumplen con los criterios de inclusión mencionados previamente.

8.10. Descripción general del estudio

Captación de pacientes

Se estudiarán los expedientes de todos los pacientes que acudieron al Hospital Civil de Culiacán a recibir atención médica por COVID-19. Se incluyeron únicamente aquellos expedientes de pacientes que requirieron hospitalización en el pabellón de medicina interna del HCC en el periodo comprendido entre el 18 de marzo 2020 al 11 de septiembre de 2020 y que cumplieron con criterios de inclusión del estudio.

Recolección de datos

Se revisaron expedientes clínicos de los pacientes que se hospitalizaron en el tiempo previamente estipulado y que cumplan con los criterios de inclusión del estudio para recabar las variables clínicas (edad, sexo, comorbilidades, saturación de oxígeno, fármacos utilizados, tratamiento recibido), radiológicas (hallazgos típicos de enfermedad por COVID-19) y de laboratorio (Examen general de orina) con la finalidad de detectar sus niveles de ingreso hospitalario y compararlas con las mediciones secuenciales con las que cuentas para así detectar el momento preciso, en el que en cada caso en particular, se realizó el diagnóstico de Candiduria y si esta complicación tuvo resolución o no de acuerdo a sintomatología y urocultivo al egreso. El protocolo diagnóstico de Candiduria se iniciaba ante la sospecha clínica, se realizó un examen general de orina centrifugando la muestra para realizar el frotis en donde se observaron levaduras y micelios; una vez observado estas estructuras se disponía a la realización del cultivo, con un periodo de incubación de 72 h, a

37°C, observando macroscópicamente colonias blanquecinas cremosas de aspecto suave; para la determinación de especie de *Candida*, se dispuso a realizar una determinación bioquímica de especies a través de MicroScan Rapid Yeast ID Panel, colocando una muestra del cultivo en suero líquido, colocando 50 microlitros en cada pocillo con una espera de 6 h para la determinación. Se estudiaron las variables clínicas, laboratoriales y terapéuticas descritas en el expediente clínico asociadas a cada paciente, con la finalidad de buscar una asociación de ellas con el desarrollo de Candiduria.

Maniobras de intervención

Los pacientes a los que se les reporta levaduras en el frotis del examen general de orina con urocultivo negativo para *Candida*, se les realizará un nuevo urocultivo si continua con sintomatología.

Momento y frecuencia de las mediciones

Se realizará examen general de orina al ingreso y urocultivos en los pacientes que durante su hospitalización presenten sintomatología sugestiva de infección de vías urinarias y que cuente con factores de riesgo descritos en estudios anteriores.

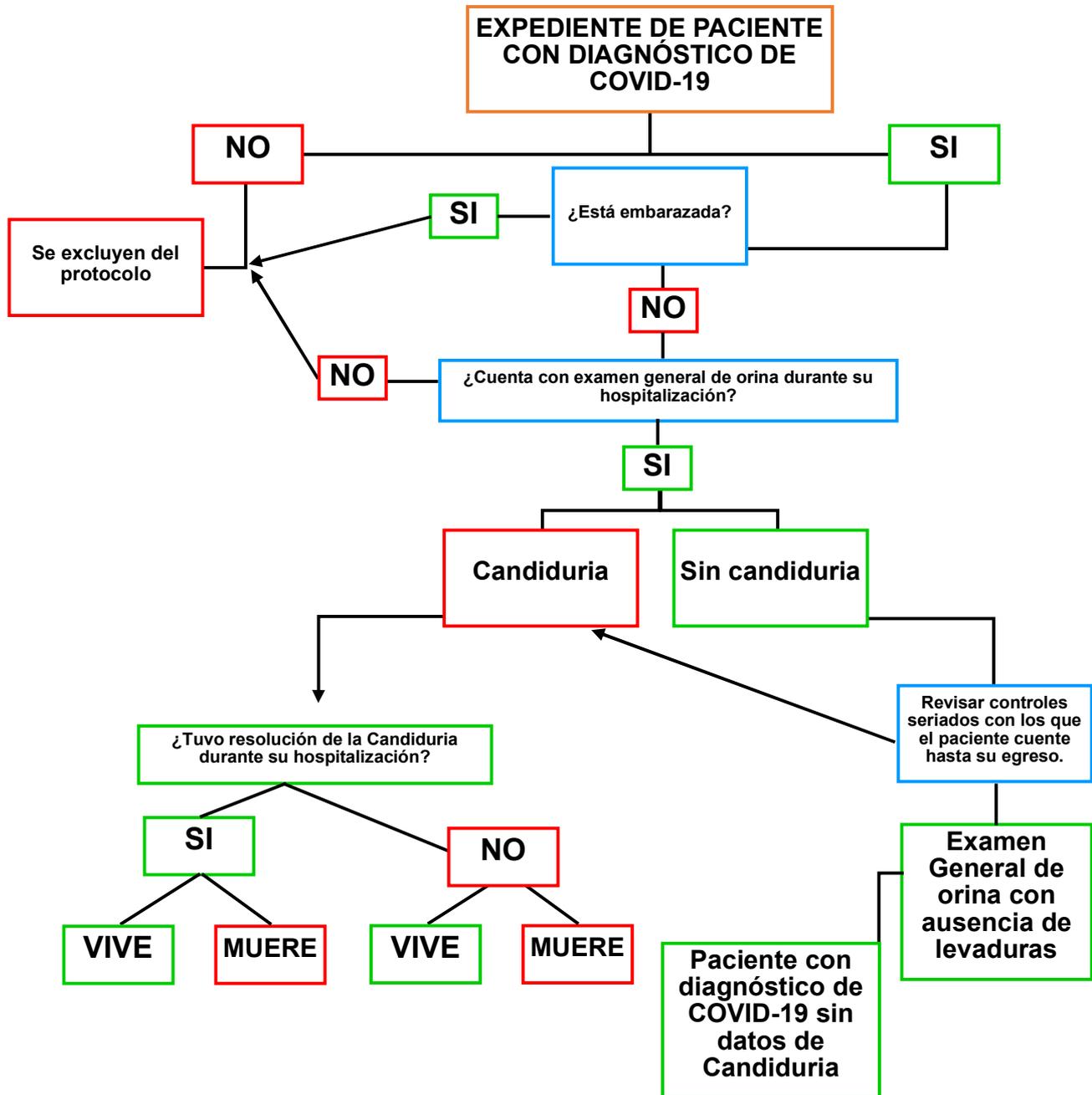
Una vez que se observe crecimiento del cultivo con características macroscópicas sugestivas de levaduras, se realizarán pruebas bioquímicas por medio de MicroScan Rapid Yeast ID Panel

Reporte y recolección de datos.

Una vez recolectados los datos se procederá al vaciamiento de los mismos en una base de datos del programa SPSS V21 para su organización, codificación y análisis estadístico propuesto.

Una vez concluido el análisis estadístico de los datos, se procederá a la interpretación crítica de los resultados y posteriormente a la redacción de la tesis con los resultados obtenidos.

- Flujograma



8.11. Cuadro de definición operacional de variables

Operacionalización de las variables				
Variable	Dimensión	Indicador	Escala	Reactivo
<i>Edad</i>	Edad en años desde el nacimiento hasta el momento de la evaluación.	<i>Expediente clínico</i> Edad en años	Cuantitativa discreta	Edad en años
<i>Sexo</i>	Caracteres sexuales externos para la atribución fenotípica de género como masculino o femenino	<i>Expediente clínico</i> Reporte de caracteres sexuales externos	Cualitativa nominal dicotómica	0. Femenino 1. Masculino
<i>Inicio de los síntomas</i>	Revisar el día en que se confirmó el diagnóstico de candiduria durante su hospitalización por COVID-19.	<i>Expediente clínico</i> Cantidad de días	Cuantitativa discreta	Cantidad de días
<i>Diabetes mellitus</i>	Grupo de alteraciones metabólicas que se caracteriza por hiperglucemia crónica, debida a un defecto en la secreción de la insulina, a un defecto en la acción de la misma, o a ambas.	<i>Expediente clínico</i> Presencia o ausencia de diabetes mellitus	Cualitativa nominal dicotómica	0. Ausencia 1. Presencia
<i>Hipertensión arterial sistémica</i>	Síndrome caracterizado por la elevación de la presión arterial y sus consecuencias.	<i>Expediente clínico</i> Ausencia o presencia de hipertensión arterial sistémica	Cualitativa nominal dicotómica	0. Ausencia 1. Presencia
<i>Obesidad</i>	Acúmulo excesivo de grasa corporal, que se traduce en un aumento del peso corporal.	<i>Expediente clínico</i> Ausencia o presencia de obesidad.	Cualitativa nominal dicotómica	0. Ausencia 1. Presencia

Fiebre	Aumento de temperatura corporal arriba de 38°C acompañado de ataque al estado general.	<i>Expediente clínico</i> Presencia o ausencia de fiebre previo al diagnóstico de Candiduria	Cualitativa nominal dicotómica	0. Ausencia 1. Presencia
Tenesmo vesical	Sensación de persistencia miccional posterior a la diuresis.	<i>Clínica</i> Presencia o ausencia de tenesmo vesical	Cualitativa nominal dicotómica	0. Ausencia 1. Presencia
Disuria	Presencia de dolor de tipo urente postmiccional	<i>Clínica</i> Presencia o ausencia de disuria	Cualitativa nominal dicotómica	0. Ausencia 1. Presencia
Daño renal agudo	Aumento de creatinina sérica 1.5 veces a su valor basal en 24 hrs	<i>Expediente clínico</i> <i>Presencia o ausencia</i>	Cualitativa nominal dicotómica	0. Ausencia 1. Presencia
Neumonía nosocomial	Tos, fiebre y presencia de consolidación pulmonar con aparición 72 hrs posteriores al ingreso hospitalario.	<i>Expediente clínico</i> <i>Presencia o ausencia</i>	Cualitativa nominal dicotómica	0. Ausencia 1. Presencia
<i>Infección de vías urinarias bacteriana</i>	Urocultivo positivo para bacterias acompañado de manifestaciones clínicas urinarias.	<i>Expediente clínico</i> <i>Presencia o ausencia</i>	Cualitativa nominal dicotómica	0. Ausencia 1. Presencia
<i>Infección de vías urinarias fúngica</i>	Urocultivo positivo para <i>Candida</i> acompañado de manifestaciones clínicas urinarias.	<i>Expediente clínico</i> <i>Presencia o ausencia</i>	Cualitativa nominal dicotómica	0. Ausencia 1. Presencia
<i>Choque séptico</i>	Tipo grave de sepsis en la cual alteraciones metabólicas o circulatorias	<i>Expediente clínico</i>	Cualitativa nominal dicotómica	0. Ausencia 1. Presencia

	son tan graves como para incrementar el riesgo de muerte de manera sustancial.	Presencia o ausencia		
<i>Mortalidad</i>	Frecuencia del número de defunciones ocurridas en un área geográfica por tiempo determinado.	<i>Expediente clínico</i> Vivo o muerto	Cualitativa nominal dicotómica	0. Muerto 1. Vivo
<i>Antibióticos</i>	Fármacos que se usan para la curación de infecciones causadas por bacterias.	<i>Expediente clínico</i> Aplicado o no aplicado	Cualitativa nominal dicotómica	0. No aplicado 1. Aplicado
<i>Oseltamivir</i>	Profármaco antiviral selectivo contra el virus de la gripe.	<i>Expediente clínico</i> Aplicado o no aplicado	Cualitativa nominal dicotómica	0. No aplicado 1. Aplicado
<i>Esteroides</i>	Compuestos orgánicos lipofílicos que actúan de manera estructural, hormonal y reguladora.	<i>Expediente clínico</i> Aplicado o no aplicado	Cualitativa nominal dicotómica	0. No aplicado 1. Aplicado
<i>Tocilizumab</i>	Anticuerpo monoclonal que actúa al unirse al receptor de la interleucina-6	<i>Expediente clínico</i> Aplicado o no aplicado	Cualitativa nominal dicotómica	0. No aplicado 1. Aplicado
<i>Baricitinib</i>	Anticuerpo monoclonal que actúa inhibiendo a los JAK.	<i>Expediente clínico</i> Aplicado o no aplicado	Cualitativa nominal dicotómica	0. No aplicado 1. Aplicado
<i>Fluconazol</i>	Toxina triazol antimicótico	<i>Expediente clínico</i> Aplicado o no aplicado	Cualitativa nominal dicotómica	0. No aplicado 1. Aplicado
<i>Leucocitos</i>	Revisar la realización de biometría hemática y la cifra específica de	<i>Expediente clínico</i>	Cuantitativa discreta	Cifra de leucocitos

	leucocitos al realizar el diagnóstico de candiduria.	Cifra de leucocitos		
<i>Creatinina sérica</i>	Revisar la realización de creatinina sérica al realizar el diagnóstico de candiduria.	<i>Expediente clínico</i> Cifra de creatinina	Cuantitativa discreta	Cifra de creatinina
<i>PCR</i>	Revisar la realización de estudio de cuantificación de proteína C reactiva en pacientes ingresados por COVID-19	<i>Expediente clínico</i> Valor de proteína C reactiva	Cuantitativa continua	Cifra de PCR
<i>Piuria</i>	<i>Presencia de Leucocitos en examen general de orina</i>	<i>Presencia o ausencia de > 10 cels/campo</i>	Cualitativa nominal dicoótmica	0. < 10 cels/campo 1. > 10 cels/campo
<i>Levaduras</i>	<i>Expediente clínico</i> Evaluar la cantidad de levaduras en el sedimento urinario.	<i>Expediente clínico</i> Presencia levaduras en sedimento urinario.	Cualitativa nominal	0. Escasas 1. Moderadas 2. Abundantes
<i>Urocultivo</i>	<i>Expediente clínico</i> Evaluar la presencia de hongos levaduriformes en orina.	<i>Expediente clínico</i> Presencia de <i>Candida</i>	Cualitativa nominal	0. <i>Candida spp</i> 1. <i>Candida albicans</i> 2. Otras <i>Candidas</i>

8.12. Estandarización de instrumentos de medición

Para el diagnóstico de COVID-19 se realizó Reacción en Cadena de Polimerasa por transcripción reversa (RT-PCR), estudio utilizado como estándar de oro.

En el Hospital Civil de Culiacán se realizó por medio del termociclador C1000 con el módulo de

sistema en tiempo real CFX96 utilizando el software BIO-RAD CFX Maestro para el análisis de los datos, sin embargo, existe hasta un 30% de falsos negativos, la variabilidad del resultado dependió del día de la toma de muestra respecto al inicio del cuadro clínico y el origen de la muestra obtenida del sujeto, por tal motivo la realización del diagnóstico se apoyó de los estudios de imagen, específicamente en la tomografía axial computada (TAC) de tórax que evidenciaba imágenes compatibles con la enfermedad como opacidades en vidrio deslustrado bilaterales, consolidaciones ocasionales y hacia las periferias con ausencia de derrame pleural y adenopatías, considerando este un resultado positivo y la ausencia de estos hallazgos un resultado negativo, así como proteína c reactiva elevada.

Teniendo en cuenta el objetivo principal del estudio que fue detectar la presencia de Candiduria y su asociación con la mortalidad, se utilizó el examen general de orina, urocultivo y determinación bioquímica a través de MicroScan Rapid Yeast ID Panel.

Se utilizaron los expedientes clínicos de los pacientes que se hospitalizaron en el tiempo previamente estipulado que cumplan con los criterios de inclusión del estudio.

8.13.Registro de protocolo en Comité de Investigación y Comité de Ética en Investigación.

El presente trabajo titulado “Características clínicas y factores de riesgo asociados a candiduria en pacientes hospitalizados por COVID-19” fue evaluado y aprobado por el COMITÉ DE INVESTIGACIÓN (REGISTRO: 19 CI 25 006 004) siendo presidente del comité el Dr. Saúl Armando Beltrán Ontiveros; el día 29 de abril de 2022 con número de aprobación 415.

El presente trabajo titulado “Características clínicas y factores de riesgo asociados a candiduria en pacientes hospitalizados por COVID-19” fue evaluado y aprobado por el COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN (Registro ante la comisión nacional de Bioética: CONBIOÉTICA-25-CEI-001-20180523) siendo presidenta del comité la Dra. Martha Elvia Quiñonez Meza; el día 4 de mayo de 2022 con número de aprobación 089-2022.

IX. RECURSOS Y FINANCIAMIENTO

Se involucrará en el desarrollo del presente protocolo a los médicos residentes del Hospital Civil de Culiacán, así como a los médicos adscritos al servicio con apoyo por parte de personal de enfermería y trabajo social. El costo de los estudios de gabinete, medicamentos e intervenciones correrán por parte del paciente puesto que no serán distintos a los necesarios para su seguimiento clínico y terapéutico.

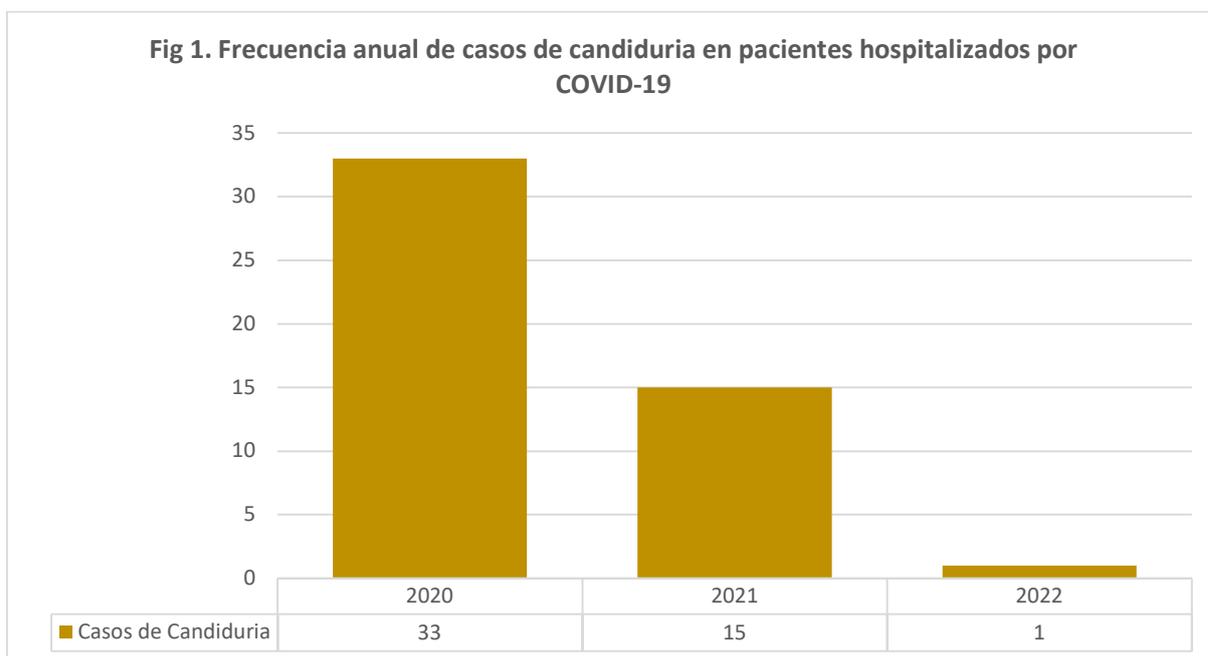
X. RESULTADOS

Se recolectaron 343 pacientes para el estudio de los cuáles, de acuerdo a los criterios de inclusión, solo se incluyeron 341 pacientes y son los que se muestran en el análisis estadístico. Se excluyó a 1 paciente por contar infección de vías urinarias fúngica por otro hongo levaduriforme distinto del género Candida. No tuvimos pérdidas de seguimiento.

10.1.FRECUENCIA DE CANDIDURIA EN PACIENTES HOSPITALIZADOS POR COVID-19

La frecuencia global de candiduria en pacientes hospitalizados por COVID-19 durante el periodo de estudio del 18 de marzo a 2020 al 28 de febrero de 2022, fue del 14.4%.

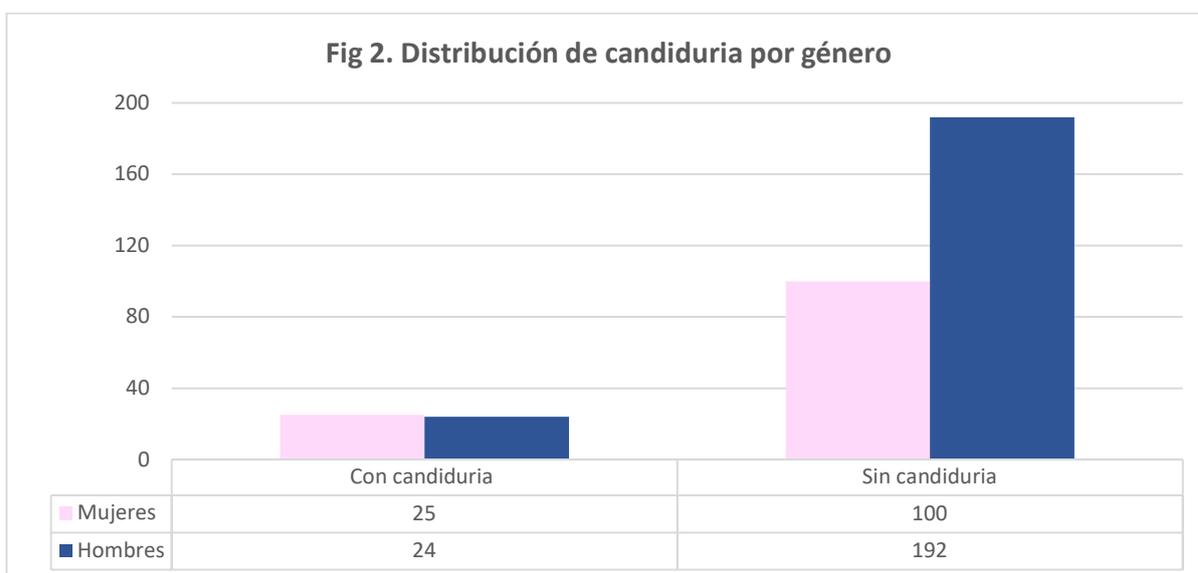
Al determinar la frecuencia de manera anual, se observó que del total de pacientes diagnosticados con candiduria (14.4%), el 67.3% fue diagnosticado en el 2020 (n=33), el 30.6% fue diagnosticado en el 2021 (n=15) y el 2% fue diagnosticado en el 2022 (n=1). Figura 1.



10.2. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS EN PACIENTES CON CANDIDURIA HOSPITALIZADOS POR COVID-19

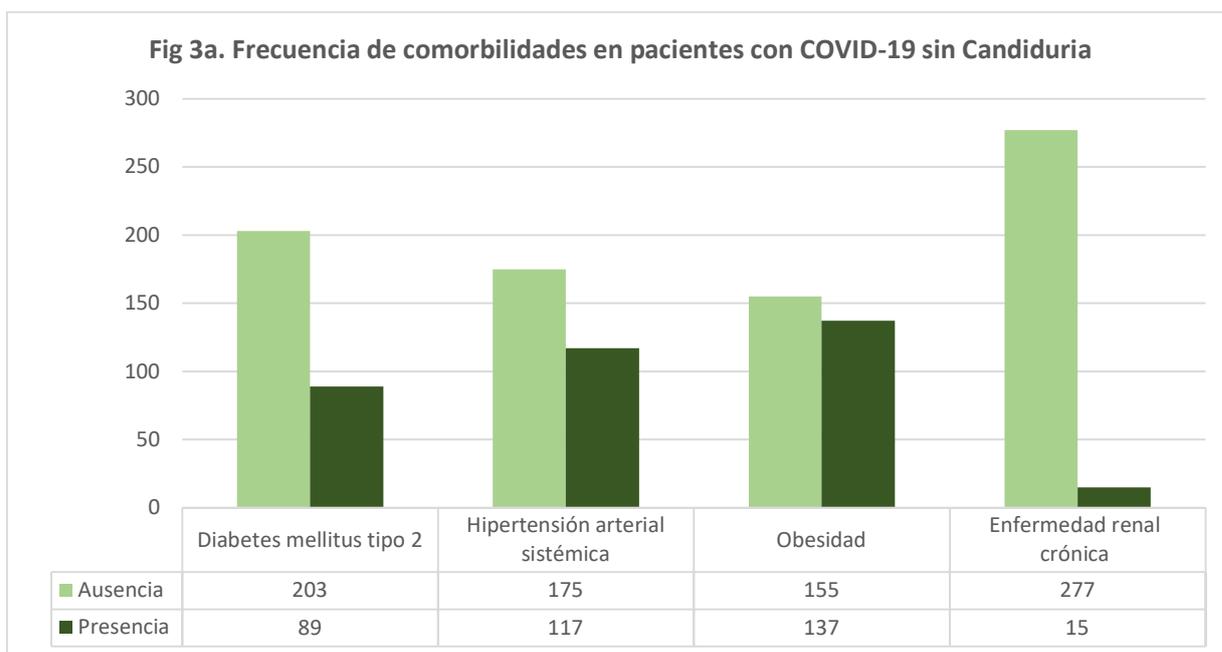
10.2.1 EDAD Y GÉNERO

Dentro de las características de los pacientes, se dividieron en dos grupos, los pacientes con diagnóstico de COVID-19 sin candiduria y los pacientes con diagnóstico de COVID-19 más candiduria. Dentro del primer grupo, los pacientes con COVID-19 sin candiduria, la edad media fue de 55.33 años (+/- 15.81) y el género masculino fue el más prevalente con un 65.8% de los pacientes (n= 192), mientras que los pacientes hospitalizados por COVID-19 con candiduria tuvieron una edad media de 61.43 años (+/- 14.003), donde el género femenino fue el más prevalente con un 51% (n= 25). Figura 2.

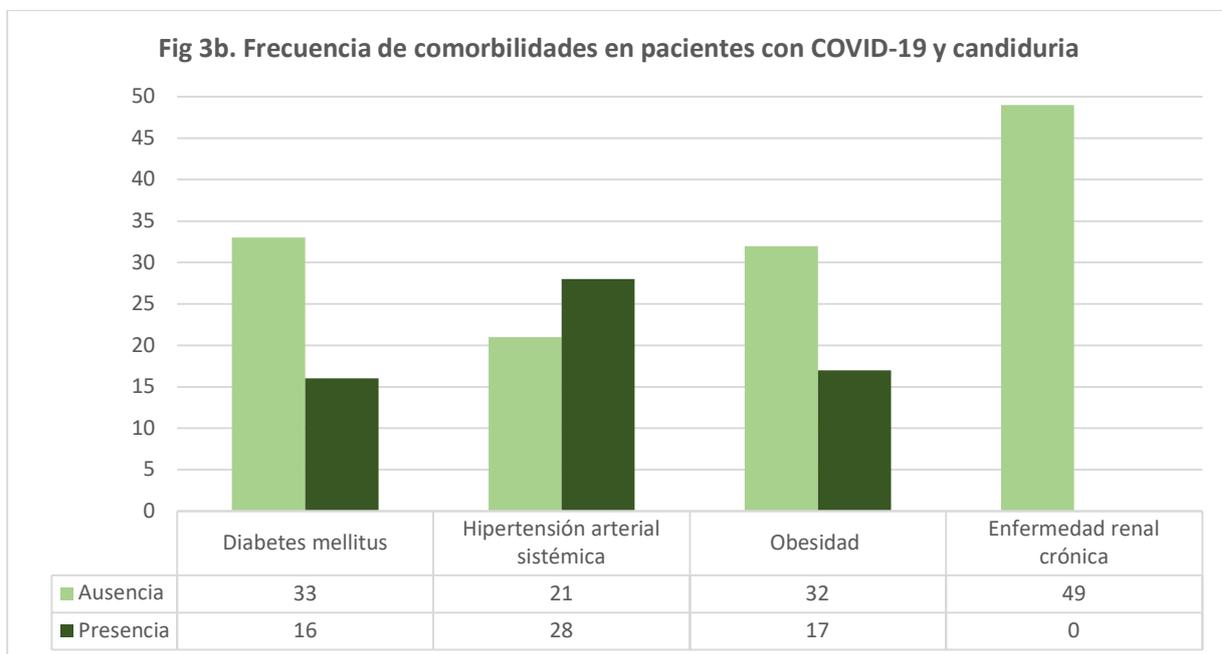


10.2.2 COMORBILIDADES

Dentro de las comorbilidades presentadas por los pacientes con diagnóstico de COVID-19 sin candiduria se encontró la diabetes mellitus tipo 2 en el 30.5% de los pacientes (n=89), hipertensión arterial sistémica en el 40.1% de los pacientes (n=117), obesidad en el 46.9% de los pacientes (n=137) y enfermedad renal crónica en el 5.1% de los pacientes (n=15). Figura 3a.



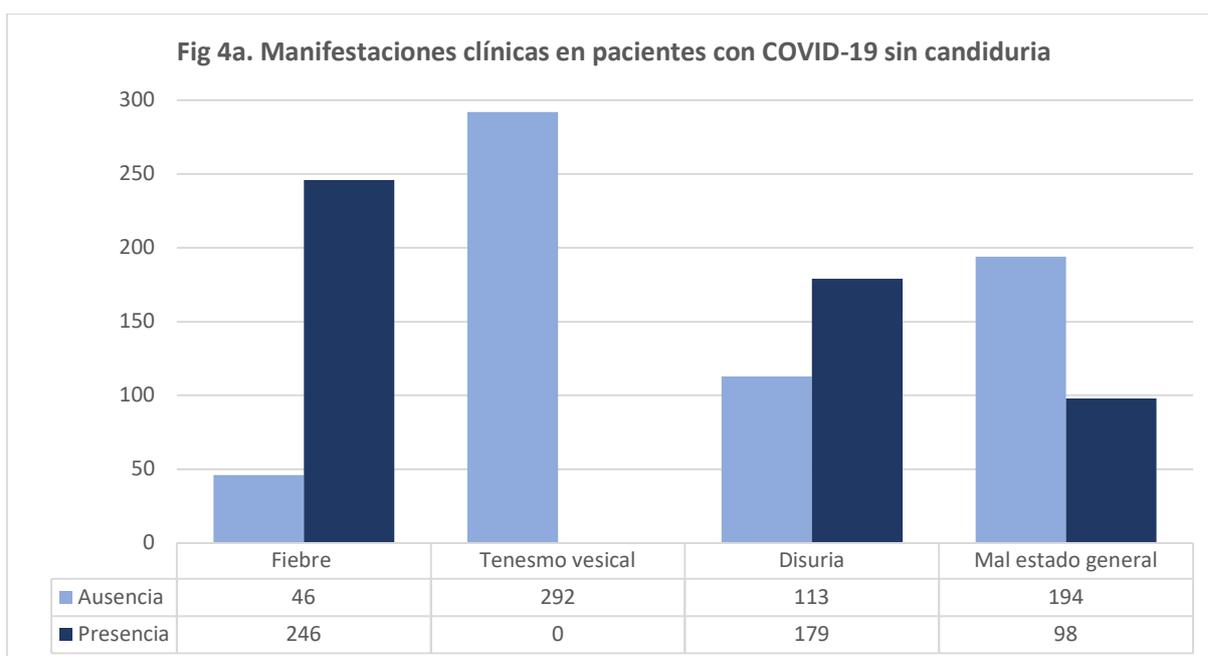
De acuerdo a los pacientes con diagnóstico de COVID-19 con candiduria, el 32.7% de los pacientes presentaba diabetes mellitus tipo 2 (n=16), el 57.1% presentaba hipertensión arterial sistémica (n=28) y el 34.7% de los pacientes presentaba obesidad (n=17). Figura 3b.



10.3. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS EN PACIENTES CON CANDIDURIA HOSPITALIZADOS POR COVID-19

Dentro de las características clínicas que presentaron los pacientes hospitalizados por COVID-19 sin candiduria, las más frecuentes fueron la fiebre, que se presentó en el 84.2% de los pacientes (n=246); la disuria, que se presentó en el 61.3% de los pacientes (n=179); y el mal estado general, que se presentó en el 33.6% de los pacientes (n=98); ningún paciente sin candiduria presento tenesmo vesical. Figura 4a.

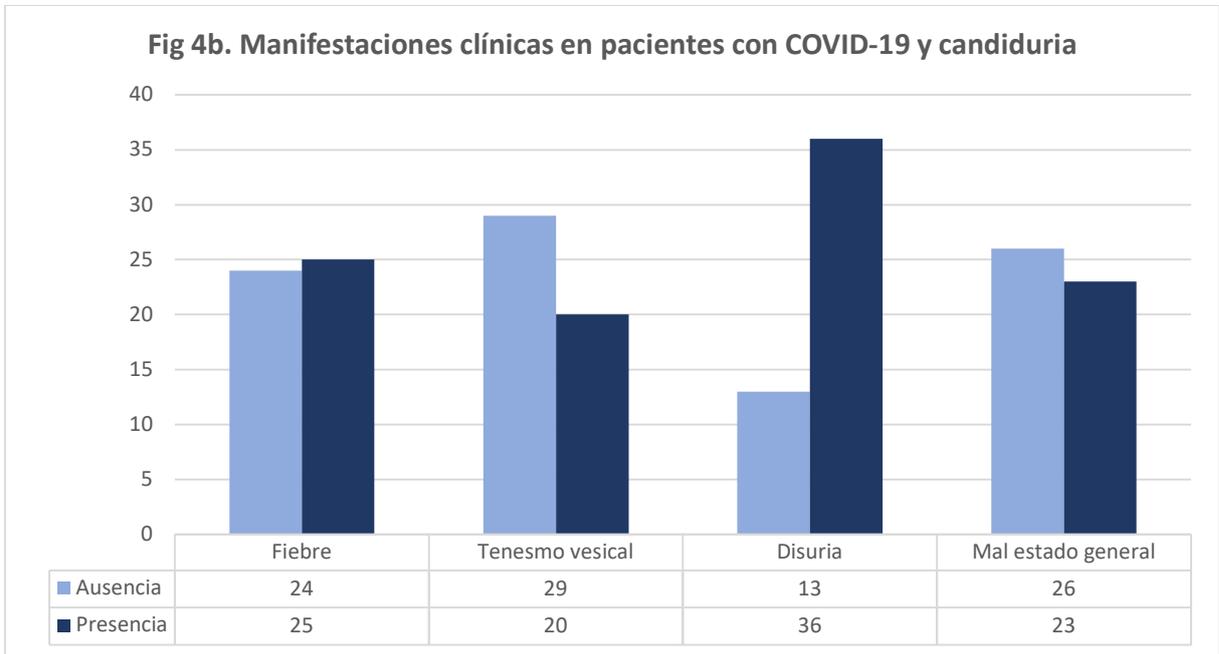
En los pacientes con candiduria y COVID-19, la fiebre se presentó en el 51% de los pacientes (n=25), el tenesmo vesical se presentó en el 40.8% de los pacientes (n=20), la disuria se presento en el 73.5% de los pacientes (n=26) y el mal estado general se presentó en el 46.9% de los pacientes (n=23). Figura 4b.



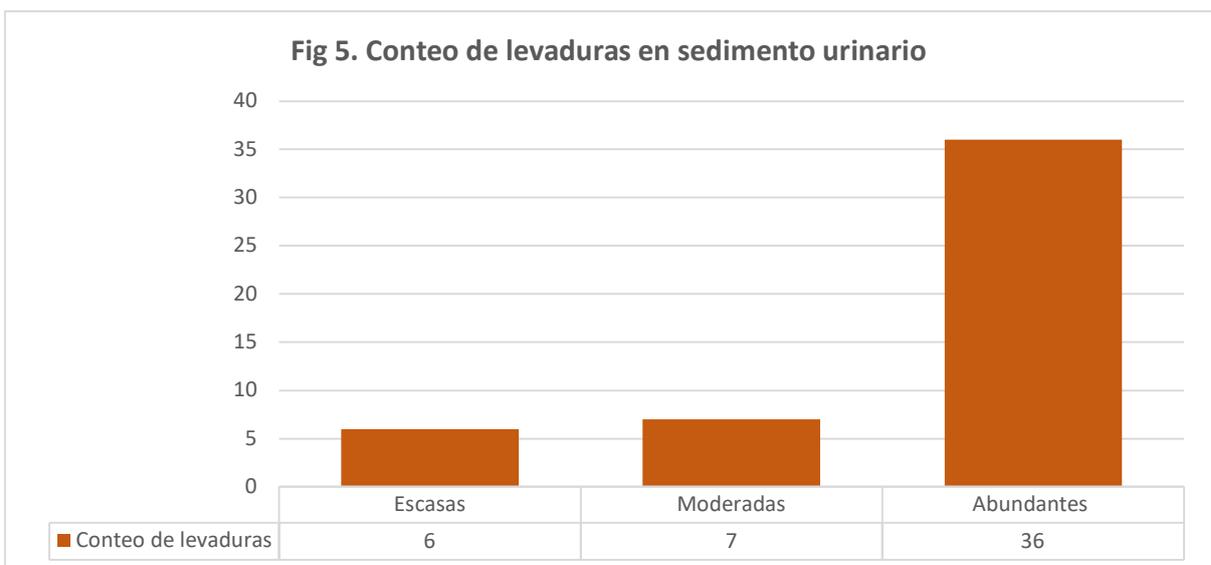
10.4. CARACTERÍSTICAS BIOQUÍMICAS Y MICROBIOLÓGICAS EN PACIENTES CON CANDIDURIA HOSPITALIZADOS POR COVID-19

Dentro de los estudios de laboratorios realizados en los pacientes con COVID-19 con candiduria, se obtuvo una media de conteo leucocitario de 17330 cels/mm³ al momento del diagnóstico de

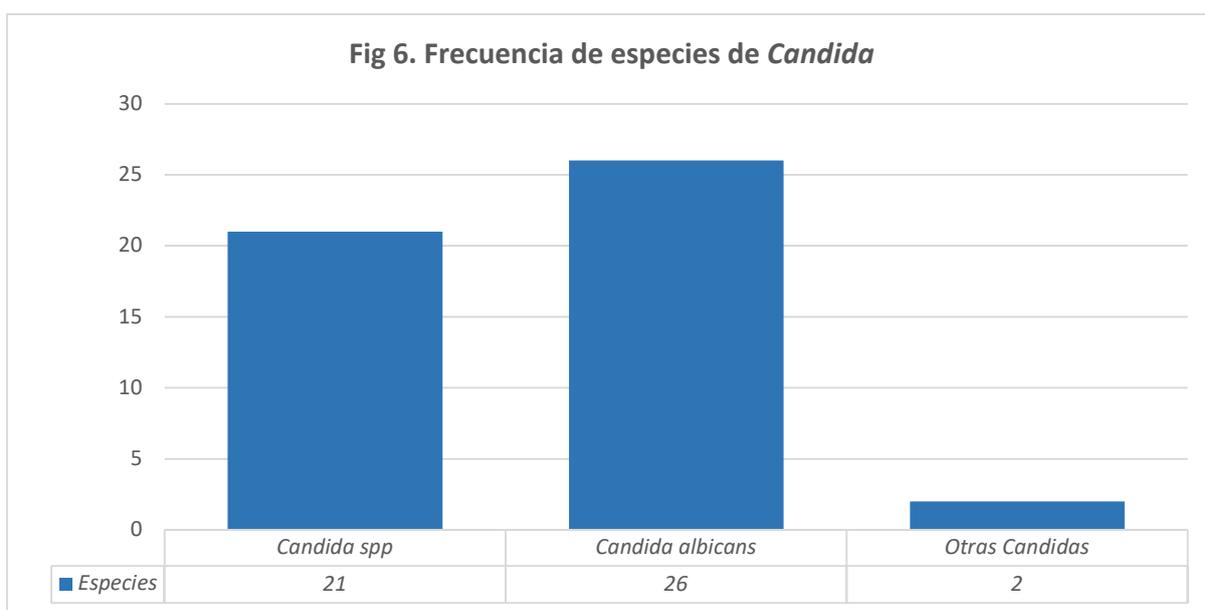
candiduria. Se utilizó la proteína C reactiva como marcador de inflamación sistémica, teniendo una media de 80 mg/L. Además, se calculó una media de creatinina sérica de 0.86 mg/dl.



Dentro de las características microbiológicas, primeramente se realizó un examen general de orina para comprobar la presencia de levaduras en el sedimento, en donde se dividieron en 3 grupos, levaduras escasas, moderadas y abundantes. De los 49 pacientes con diagnóstico de candiduria, el 12.2% presentaron levaduras escasas (n=6), 14.3% presentaron levaduras moderadas (n=7) y 73.5% presentaron levaduras abundantes en el sedimento urinario (n=36). Figura 5.



Tras recolectar los 49 exámenes generales de orina positivos con levaduras, se continuó con la realización del urocultivo en agar Saborauda temperatura de 37°C, en donde se reportaron positivos para hongos levaduriformes a las 72 hrs con hallazgos macroscópicos característicos de colonias cremosas, blanquecinas y pequeñas. Se realizaron pruebas bioquímicas para la determinación de especie, en donde, de los 49 cultivos positivos para hongos levaduriformes en el 42.9% se aisló *Candida spp* (n=21), en el 53.1% se aisló *Candida albicans* (n=26) y en el 4.1% se aislaron otras especies de *Candida* (n=2). Figura 6.



10.5. COMPLICACIONES PRESENTADAS EN PACIENTES CON CANDIDURIA HOSPITALIZADOS POR COVID-19

Dentro de las complicaciones presentadas en pacientes hospitalizados por COVID-19 sin candiduria, las más frecuentes fueron el daño renal agudo en el 32% de los pacientes (n=93), el choque séptico en el 9.9% de los pacientes (n=29), la neumonía nosocomial en el 9.2% de los pacientes (n=27) y la infección de vías urinarias bacteriana en el 2.4% de los pacientes. Figura 7a. Mientras que en los pacientes con COVID-19 y candiduria, las complicaciones más frecuentes fueron el daño renal agudo presentado en el 18.4% de los pacientes (n=9), el choque séptico en el 16.3% de los pacientes (n=8), la neumonía nosocomial en el 10.2% de los pacientes (n=5) y la infección de vías urinarias bacteriana en el 6.1% de los pacientes (n=3). Figura 7b.

Fig 7a. Complicaciones en pacientes con COVID-19 sin candiduria

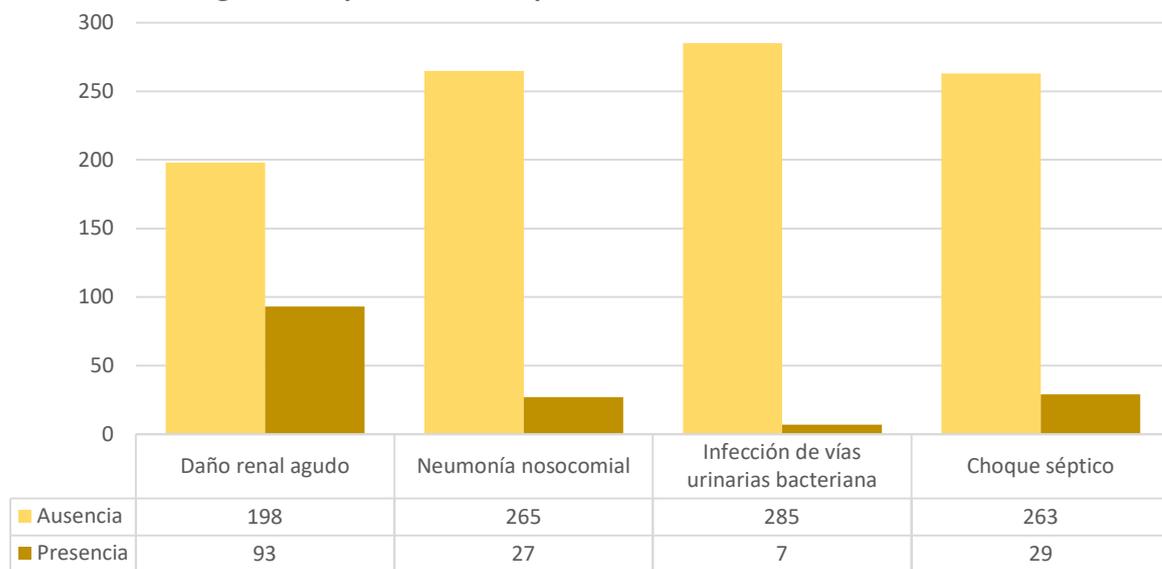
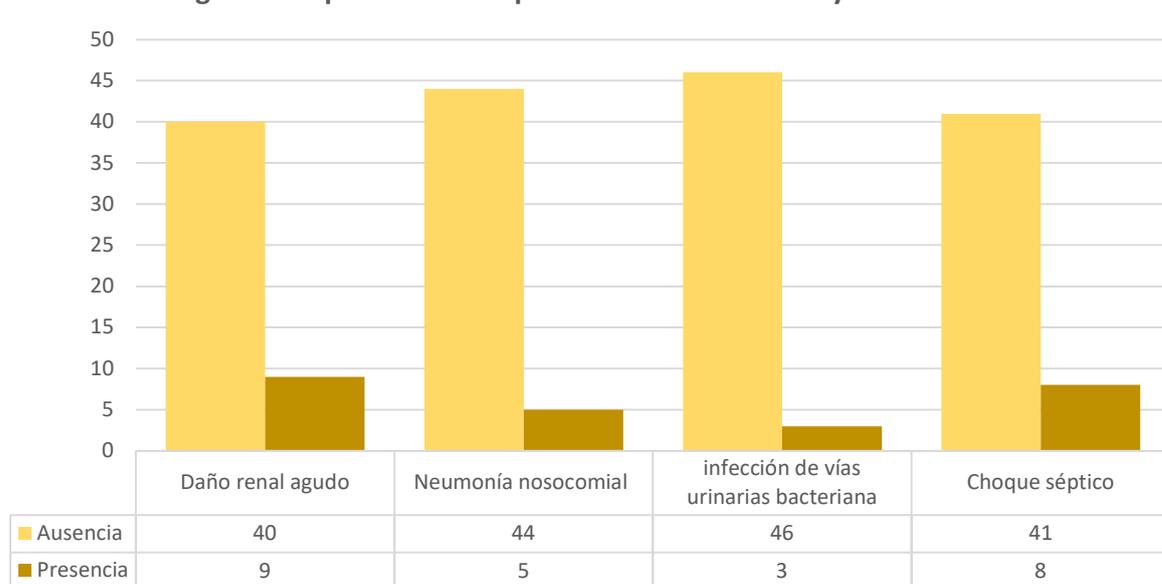


Fig 7b. Complicaciones en pacientes con COVID-19 y candiduria



10.6. FACTORES ASOCIADOS A CANDIDURIA EN PACIENTES HOSPITALIZADOS POR COVID-19

Dentro de los factores de riesgo asociados para presentar candiduria en pacientes hospitalizados por COVID-19, se realizó un análisis multivariado en donde se demostró que la edad (OR 1.02), la presencia de obesidad (OR 4.19), el daño renal agudo (OR 2.69), el uso de antibióticos (OR 4.12) y la presencia de fiebre (OR 2.84) son factores de riesgo asociados para la presencia de candiduria; mientras que el sexo masculino (OR 0.56) y el uso de fluconazol (OR 0.22) son factores protectores para presentar candiduria en pacientes hospitalizados por COVID-19. Tabla 1.

Tabla 1. Factores asociados a candiduria en pacientes hospitalizados por COVID-19				
	n (%)	OR	IC 95%	P
Edad		1.024	(1.003 – 1.046)	0.024
Sexo				
Femenino	25 (51)	0.547	(0.295 – 1.015)	0.056
Masculino	24 (49)			
Comorbilidades				
Diabetes mellitus	16 (32.7)	2.241	(1.082 – 0.522)	0.832
Obesidad	17 (34.7)	4.194	(2.111 – 1.063)	0.033
Hipertensión arterial sistémica	28 (57.1)	1.184	(0.569 – 0.274)	0.132
Complicaciones				
Daño renal agudo	9 (18.4)	2.697	(1.191 – 6.104)	0.017
Neumonía nosocomial	5 (10.2)	1.334	(0.361 – 5.000)	0.659
Choque séptico	8 (6.1)	0.342	(0.110 – 1.060)	0.063
Infección de vías urinarias bacteriana	3 (16.3)	0.432	(0.090 – 2.072)	0.294
Fármacos				
Uso de esteroides	16 (32.7)	0.292	(0.139 – 0.615)	0.001
Uso de fluconazol	12 (24.5)	0.226	(0.087 – 0.587)	0.002
Uso de antibióticos	35 (71.4)	4.112	(1.978 – 8.550)	<0.001
Manifestaciones clínicas				
Fiebre	25 (51)	2.845	(1.237 – 6.544)	0.014
Mal estado general	23 (46.9)	0.697	(0.316 – 1.535)	0.370
Disuria	36 (73.5)	1.028	(0.466 – 2.266)	0.945

10.7. FACTORES ASOCIADOS A MORTALIDAD EN PACIENTES HOSPITALIZADOS POR COVID-19

Se realizó un análisis multivariado en donde se demostró que la edad (OR 1.049), el uso de esteroides (OR 2.039), la candiduria (OR 4.083) y el daño renal agudo (OR 7.376) son factores asociados a mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID-19. Tabla 2.

Tabla 2. Factores asociados a mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID-19				
	n (%)	OR	IC 95%	P
Edad		1.049	(1.003 – 1.046)	< 0.001
Comorbilidades				
Diabetes mellitus	105 (30.8)	1.029	(0.570 – 1.856)	0.926
Obesidad	154 (45.2)	1.461	(0.844 – 2.528)	0.175
Complicaciones				
Daño renal agudo	102 (30)	7.736	(3.996 – 13.615)	< 0.001
Neumonía nosocomial	32 (9.4)	2.270	(0.746 – 6.904)	0.149
Choque séptico	37 (10.9)	1.700	(0.605 – 4.779)	0.314
Candiduria	49 (14.4)	4.083	(1.650 – 10.105)	0.002
Fármacos				
Uso de esteroides	64 (18.8)	2.039	(1.030 – 4.035)	0.041

XI. DISCUSIÓN

La candiduria constituye a una entidad patológica que se define como la infección de vías urinarias ocasionada por levaduras del género *Candida*. Esto se debe a la diseminación ascendente de hongos levaduriformes que son saprofitos en otras áreas corporales, provocando signos y síntomas generales de cualquier infección como fiebre y ataque al estado general, así como signos y síntomas urinarios como disuria, pneumaturia, dolor tipo urente en zona pélvica y tenesmo vesical.^{5,7,9}

De los pacientes captados con COVID-19 durante el periodo estudiado de 2020 al 2022 se incluyeron inicialmente 343 pacientes, de los cuales durante su hospitalización se realizó el examen general de orina a aquellos que mostraran signos y síntomas de reinfección, así como datos laboratoriales, se recabaron 51 exámenes generales de orina con levaduras en el sedimento, a los cuales posteriormente se les realizaron pruebas bioquímicas en donde se eliminaron dos cultivos distintos del género *Candida*, por lo que se captaron 49 pacientes con candiduria. Tomando en cuenta que actualmente no se han encontrado estudios relacionados con candiduria en pacientes hospitalizados por COVID-19, esta frecuencia se comparó con aquellos pacientes sin COVID-19, la cual fue ligeramente mayor que estudios descriptivos realizados por el Hospital General de México, en donde la prevalencia de la enfermedad va del 10-12% dentro de los pacientes hospitalizados.^{1,27,28}

Los factores de riesgo suelen ser variados, aunque el grupo etario constituye un factor importante para presentar la enfermedad, de acuerdo a la guía de las IDSA para el diagnóstico y tratamiento de las infecciones por *Candida* y la Organización Panamericana de la Salud, las personas mayores de 65 años son las más afectadas por esta enfermedad, datos encontrados en relación a los pacientes incluidos en la investigación realizada ya que en aquellos pacientes con candiduria la media de edad fue de 61.43 años (+/- 14.003). Sin embargo, de acuerdo a los estudios realizados previamente, principalmente en la guía de la IDSA y la OPS, el principal factor de riesgo no radica en la edad sino en la presencia de comorbilidades. En nuestra investigación se encontró que el 30.8% de los pacientes (n=105) presentó diabetes mellitus y el 45.2% de los pacientes (n=154) presentó obesidad, sin embargo, de los 49 pacientes que fueron diagnosticados con candiduria, solo el 32.7% fueron diagnosticados con diabetes mellitus (n=16) y el 34.7% fueron diagnosticados con obesidad (n=17).^{4,5,7}

Nebreda y colaboradores, mencionan que todos los pacientes diagnosticados con COVID-19 tienen el riesgo de presentar cualquier enfermedad fúngica debido al uso de esteroides, debido al descontrol glucémico y al aumento del grado de inmunosupresión. Del total de pacientes incluidos en nuestro estudio, el 18.8% de los pacientes usó esteroides durante su hospitalización por COVID-19, de los cuales aquellos que fueron diagnosticados con candiduria, solo el 32.7% usaba esteroides. ^{4,5,7}

Otro factor de riesgo importante para la presencia de candiduria en pacientes hospitalizados es el género, en donde Arenas y colaboradores, llegaron a la conclusión de que el género femenino tiene más riesgo de presentar candiduria debido al tipo de diseminación en como se presenta la enfermedad y las estructuras anatómicas circundantes. En nuestro estudio encontramos que el género masculino es el más prevalente con diagnóstico de COVID-19, sin embargo, el género femenino fue el más diagnosticado con candiduria durante su hospitalización. ^{27,28}

Las manifestaciones clínicas de la candiduria suelen ser diversas y distintas de las infecciones de vías urinarias de origen bacteriano, sin embargo, de acuerdo a Maldonado y colaboradores, la disuria y la pneumaturia es el síntoma más prominente en la candiduria debido al crecimiento fúngico excesivo, estos datos fueron encontrados en nuestro estudio, sin embargo, no fueron estadísticamente significativos, encontrando la fiebre como la principal manifestación clínica de los pacientes con candiduria en nuestro estudio. ³

Las anomalías de laboratorio son otros criterios buenos que guían hacia el diagnóstico de candiduria aunque principalmente el diagnóstico sea clínico; generalmente incluyen anomalías de hemoconcentración y alteraciones en marcadores inflamatorios, además de causar complicaciones como aumento de los niveles de nitrógeno ureico en sangre y creatinina debido a replicación e infección fúngica levaduriforme. ^{14,15,19}

Leucocitosis secundaria a neutrofilia, además de la desviación a la "izquierda" a formas inmaduras, formas de banda, y la presencia de acidosis metabólica a menudo indica sepsis; de acuerdo a Zamora y colaboradores, en su artículo sobre la frecuencia y susceptibilidad antifúngica de *Candida* spp. (*C. albicans*) aislada de pacientes de unidades de cuidados críticos de un hospital de tercer nivel del norte de Perú, se reportó que la leucocitosis era un factor predisponente para la sospecha de candiduria en pacientes hospitalizados, donde se reportaba un aumento de leucocitos séricos arriba de 12 mil cels/mm³. Comparado con nuestro estudio, se encontró que los pacientes que presentaban

candiduria durante su hospitalización por COVID-19, tenían una media de leucocitos séricos al momento del diagnóstico de 17330 cels/mm³.^{4,5}

A pesar de que los marcadores inflamatorios no son estudios de laboratorio de rutina para el diagnóstico de candiduria, su uso inició a para evaluar la gravedad y el pronóstico de los pacientes diagnosticados en COVID-19, en donde la sospecha de coinfecciones prevalecía y cada vez era más incidente. Messina y colaboradores en su estudio sobre las infecciones fúngicas en pacientes con COVID-19, utilizaron los marcadores inflamatorios como un marcador de gravedad en este tipo de enfermedades, por lo que en nuestro estudio se utilizó la proteína C reactiva como marcador de inflamación sistémica, teniendo una media de 80 mg/L.¹⁹

A pesar de los múltiples tratamientos utilizados para el COVID-19, el tratamiento de elección para las infecciones fúngicas con o sin COVID-19 son los azoles, principalmente el fluconazol sistémico. Jimenez y colaboradores, al igual que Bonifaz y colaboradores, mencionan el uso de fluconazol como tratamiento estándar para infección de vías urinarias ocasionada por hongos levaduriformes, principalmente causadas por el género *Candida*. En nuestro estudio se demostró que el uso de fluconazol confería un factor protector para la presencia de candiduria en pacientes hospitalizados por COVID-19.^{1,2,27}

Dentro de las complicaciones asociadas, actualmente no se han encontrado estudios que evidencien complicaciones asociadas a candiduria en pacientes hospitalizados por COVID-19 ni en pacientes en los que solo se presente candiduria sin ninguna otra coinfección, por lo que los hallazgos en nuestro estudio relacionando el daño renal agudo como factor de riesgo para presentar candiduria abren la posibilidad de realizar futuras investigaciones al respecto, aunque solo el 18.8% de los pacientes con candiduria presentaron daño renal agudo y el resto presentaba una media de creatinina sérica de 0.86 mg/dl.^{15,21,22}

Huang S y colaboradores en su estudio sobre los efectos de la colonización de candiduria en unidades de cuidados intensivos, relaciona la mortalidad con los diversos factores de riesgo previos presentados por los pacientes, además de las complicaciones presentadas durante su hospitalización. En nuestro estudio se demostró que la edad (OR 1.049), el uso de esteroides (OR 2.039), la candiduria (OR 4.083) y el daño renal agudo (OR 7.376) son factores asociados a mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID-19, por lo que se demuestra que la candiduria eleva el riesgo de mortalidad en pacientes hospitalizados por cualquier causa y no solo por COVID-19.^{14,15,29}

XII. CONCLUSIONES

La presencia de comorbilidades y hospitalización prolongada por cualquier causa, relacionado con la presencia de signos y síntomas urinarios se pueden observar frecuentemente, pero el diagnóstico conciso puede ser más complicado que solo basarnos en los antecedentes y las manifestaciones clínicas. Se debe considerar esta entidad clínica en pacientes evaluados previamente con antecedente de inmunosupresión y la presencia de comorbilidades como diabetes mellitus o el uso de antibióticos o esteroides por tiempo prolongado.

De los 341 pacientes incluidos en el estudio, el 14.4% (n=49) presentó Candiduria durante su hospitalización. La frecuencia de candiduria de manera anual fue del 69.4% en el 2020, 28.6% en el 2021 y 2% en el 2022. Los pacientes con diagnóstico de candiduria tenían un edad media de 61.43 años, siendo más frecuente en el sexo femenino con un 51% (n=25); el diagnóstico se realizó en una media de 7.14 días de hospitalización. Los factores de riesgo asociados para presentar candiduria fueron la edad (OR 1.04, IC 95% 1.02-1.06), el sexo femenino (OR 2 (1.08 - 3.68) el uso de esteroides (OR 2.46, IC 95% 1.25 - 4.82), la obesidad (OR 2.11, IC 95% 1.06 - 4.19), fiebre (OR 2.85, IC 95% 1.237 - 6.54) y el daño renal agudo (OR 2.69, IC 95% 1.19 - 6.10). La mortalidad fue del 59.6% por todas las causas, en donde los factores asociados a mortalidad fueron la edad (OR 1.04, IC 95% 1.02 - 1.6), el uso de esteroides (OR 2.03, IC 95% 1.65 - 4.03), la candiduria (OR 4.08, IC 95% 1.65 - 10.10) y el daño renal agudo (OR 7.37, IC 95% 3.99 - 13.61). Dentro de las características microbiológicas, la especie mayormente aislada fue *Candida albicans* 57.1%, seguida de *Candida spp* con un 38.8% y otras especies de *Candida* con 4.1%. Hasta el momento, las infecciones fúngicas en pacientes hospitalizados incrementaron en un 200% debido a la pandemia por SARS-CoV2, sin embargo, las micosis más descritas son la candidemia y aspergilosis pulmonar e invasiva; actualmente no se ha estudiado la existencia de candiduria ni su asociación con la mortalidad en estos pacientes.

La importancia de este estudio radica en que la frecuencia de candiduria en pacientes hospitalizados por COVID-19 fue del 14.4%, es decir, más de lo reportado en otros estudios previos en pacientes que sin COVID-19; lo que conlleva a la oportunidad de estudiar más profundamente la infección por SARS-CoV 2 como un factor de riesgo para presentar candiduria o cualquier otra enfermedad fúngica, además de determinar como factor de riesgo el tratamiento usado para esta enfermedad.

La candiduria es una micosis frecuente en los pacientes hospitalizados, los factores de riesgo asociados son similares los estudios previamente realizados en pacientes hospitalizados por otras causas. La importancia de este estudio se dirige al control de factores de riesgo en este tipo de pacientes, para así reducir las complicaciones y su asociación con la mortalidad.

XIII. LIMITACIONES DEL PROYECTO

1. No se tuvieron limitaciones en el proyecto debido a que se realizó un estudio retrospectivo.

XIV. BIBLIOGRAFÍA

1. Bonifaz A, Montelongo JA, González GM, Treviño R, Flores A., et al. Evaluación de MALDI-TOF MS para la identificación de levaduras patógenas oportunistas en muestras clínicas. *Rev Chilena Infectol* 2019; 36 (6): 790-793
2. Kidd S, Halliday C, Alexiou H, Ellis D. *Description of medical fungi*. Third Edition. Pfizer. 2016. Pp 34 - 48.
3. Jimenez G, Casanovas I, Gutierrez M, Vazquez F, Sorlózano A, et al. Candiduria en pacientes hospitalizados: etiología, sensibilidad a los fármacos antifúngicos y factores de riesgo. *Rev Esp Quimioter* 2018;31(4): 323-328
4. Zamora KG, Barboza K, Vergara MA, Ventura R, Silva H. Frecuencia y susceptibilidad antifúngica de *Candida* spp. (*No albicans*) aislada de pacientes de unidades de cuidados críticos de un hospital de tercer nivel del norte de Perú. *Horiz Med (Lima)* 2020; 20(4):e 1230.
5. Sánchez JM, Solorzano A, Navarro JM, Gutierrez J. Evolución de la resistencia a antibióticos de microorganismos causantes de infecciones del tracto urinario: un estudio de vigilancia epidemiológica de 4 años en población hospitalaria. *Rev Clin Esp*. 2018.
6. Alfouzan WA, Dhar R. Candiduria: Evidence-based approach to management, ¿are we there yet? *J Mycol Med*. 2017; 27: 293—302
7. Gutierrez R, Ortiz DC, Pena P. Identificación definitiva de levaduras del género *Candida*: Métodos comerciales. OPS. 2020. Buenos Aires, Argentina.
8. Maldonado I, Arechavala A, Guelfand L, Relloso S, Garbasz C. Infecciones urinarias nosocomiales por levaduras. Estudio multicéntrico de 14 hospitales de la red de micología de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires. *Rev Iberoam Micol*. 2016. Arenas R. *Candidosis (candidiasis) en: Micología Médica Ilustrada*. Arenas R. 5ta edición. McGrawHill. 2014. Pp. 240-260.
9. Gajdács M, Dóczy I, Ábrok M, Lázár A., Burián K. Epidemiology of candiduria and *Candida* urinary tract infection in inpatients and outpatients: result from a 10-year retrospective survey. *Cent European J Urol*. 2019; 72: 209-214
10. Sobel JD, Kauffman CA, McKinsey D, Zervos M, Vazquez JA, Karchmer AW, et al. Candiduria: a randomized, double-blind study of treatment with fluconazole and placebo. The National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) Mycoses Study Group. *Clin Infect Dis* 2000; 30:19-24.
11. Jacobs D, Dilworth T, Beyda N, Casapao A, Bowers D. Overtreatment of Asymptomatic Candiduria among Hospitalized Patients: a Multi-institutional Study. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018; 62 (1): e01464-17.
12. Whiteway M, Bachewich C. Morphogenesis in *Candida albicans*. *Ann Rev Microbiol* 2007; 61:529-53.
13. Hoog GS, Guarro J, Gené J, Ahmed S, Al-Hatmi AMS, Fegueras MJ et al. *Candida in: Atlas of Clinical Fungi*. The ultimate bench tool for diagnostics. 4th edition. 2021. Pp 253 - 280.

14. Walsh T, Hayden R, Larone D. Yeasts and Yeastlike Organism in: Larone's Medically important fungi. a guide to identification. 6th edition. ASM Press. Washington, DC. 2018. Pp. 127-166
15. Kane L, Muzevich K. Micafungin in the treatment of candiduria: A case series. *Medical Mycol Case Rep.* 2016; 11: 5–8
16. Huang S, Septimus E, Hayden MK, Kleinman K, Sturtevant J, Avery TR et al. Effect of body surface decolonisation on bacteriuria and candiduria in intensive care units: an analysis of a cluster-randomised trial. *Lancet Infect Dis* 2016; 16: 70–79
17. Bonifaz A. Candidosis en: *Micología Médica Básica*. McGrawHill. Cuarta edición. 2012. Pp.321-347.
18. Walensky R, Rochelle P. COVID-19 Guidance Review. CDC.2019.
19. Bougnoux ME, Kac G, Aegerter P, d'Enfert C, Fagon JY. Candidemia and candiduria in critically ill patients admitted to intensive care units in France: incidence, molecular diversity, management and outcome. *Intens Care Med* 2008; 34:292-9.
20. Devrim F, Besin D, Colak R, Kantar A, Sorgun Y, Gülfidan G et al. Ultrasonographic evaluation of the children with candiduria for the fungal ball: Is It necessary?. *J Pediatr Urol* 2021; 17, 738.e1e738.e5
21. Organización Panamericana de Salud. Identificación presuntiva de levaduras. Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas. Dr. Carlos G. Malibrán. 2020. Buenos Aires, Argentina.
22. Homei A, Worboys M. Candida: A disease of Antibiotics en: *Fungal disease in Britain and The United States. 1850 - 2000. Mycoses and Modernity*. Homei A, Worboys M. Palgrave Macmillan. 2013. Pp 67-97.
23. Gharaghani M, Rezaei-Matehkolaei A, Hardani AK, Mahmoudabadi AZ. Pediatric candiduria, epidemiology, genotype distribution and virulence factors of *Candida albicans*. *Microb Pathog* 2021;160:105173
24. Whiteway M, Bachewich C. Morphogenesis in *Candida albicans*. *Ann Rev Microbiol* 2007; 61:529-53.
25. Song G, Liang G, Liu W. Fungal Co-infections Associated with Global COVID-19 Pandemic: A Clinical and Diagnostic Perspective from China. *Mycopath.* 2020 185:599–606.
26. Melgis PSM, Dias HSH, Basili DL, Tadano T, Khales ASK, Dutra V, et al. Epidemiological profile of patients hospitalized with candiduria in the Central-Western region of Brazil. *Rev Iberoam Micol.* 2019;36(4):175–180
27. Healy CM, Baker CJ, Zaccaria E, Campbell JR. Impact of fluconazole prophylaxis on incidence and outcome of invasive candidiasis in a neonatal intensive care unit. *J Ped* 2005; 147:166-71.
28. Organización Panamericana de Salud. Identificación presuntiva de levaduras. Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas. Dr. Carlos G. Malibrán. 2020. Buenos Aires, Argentina.
29. Goncalves SS, Souza AC, Chowdhary A, Meis JF, Colombo AL. Epidemiology and molecular mechanisms of antifungal resistance in *Candida* and *Aspergillus*. *Mycoses* 2016; 59:198-219.

30. Padawer D, Pastukh N, Nitzan O, Labay K, Aharon I. Catheter-associated candiduria: Risk factors, medical interventions, and antifungal susceptibility.
31. Pfaller MA, Castanheira M. Nosocomial candidiasis: antifungal stewardship and the importance of rapid diagnosis. *Med Mycol.* 2016; 54(1): 1-22.
32. Pappas et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis. IDSA. 2016
33. Nebreda T, Miguel MA, March GA, Puente L, Cantón E, Martínez AM et al. Infección bacteriana/fúngica en pacientes con COVID-19 ingresados en un hospital de tercer nivel de Castilla y León, España. *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* 2020; 11: 003
34. Aparicio M, Tuculet B, Rivolier G, Forte A, Vila A. Mucormicosis asociada a COVID-19. Un caso en Argentina. *Medicina (B. Aires).* 2021. ISSN 1669-9106.
35. Gangneux JP, Dannaoui E, Fekkar A, Luyt CE, Botterel F, Prost N et al. Fungal infections in mechanically ventilated patients with COVID-19 during the first wave: the French multicentre MYCOVID study. *Lancet Respir Med* 2022; 10: 180–90.
36. Mitaka H, Perlman D, Javaid W, Salomon N. Putative invasive pulmonary aspergillosis in critically ill patients with COVID-19: An observational study from New York City. *Mycoses.* 2020; 63: 1368–1372.
37. Whiteway M, Bachewich C. Morphogenesis in *Candida albicans*. *Ann Rev Microbiol* 2007; 61: 529-53.
38. Aguilera Y, Díaz Y, Ramos M. Infecciones bacterianas asociadas a COVID-19. *Medicentro electrón.* 2021; 25(2): 315 - 323.
39. Fernandez N. Las infecciones fúngicas en la pandemia de COVID-19, el caso de la mucormicosis. *Rev. Argent. Microbiol.* 2021; 53: 181-182.
40. Maldonado I, Arechavala A, Guelfand L, Relloso S, Garbasz C; de la Red de Micología de la Ciudad de Buenos Aires. Yeast urinary tract infections. Multicentre study in 14 hospitals belonging to the Buenos Aires City Mycology Network. *Rev Iberoam Micol* 2016; 33: 104- 9.
41. Messina F, Marin E, Valerga M, Depardo R, Chediak V, Romero MM et al. Infecciones fúngicas en pacientes con COVID-19. *ASEI.* 2021; 29(105): 6.16.
42. Paul N, Mathai E, Abraham OC, Michel JS, Mathai D. Factors associated with candiduria and related mortality. *J Infect* (2007) 55, 450e455.

XV. ANEXOS

a. Anexo 1. Sistema Microscan de identificación para levaduras.

REA :
 APLICACIONES
 SOPORTE
 TECNICO

DISTRIBUIDOR CIENTIFICO PALLACH

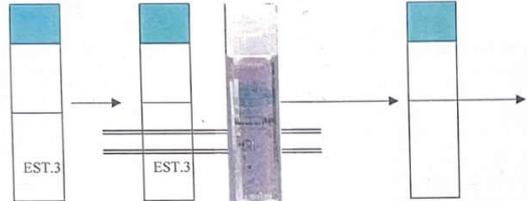


SISTEMA MICROSCAN DE IDENTIFICACION PARA LEVADURAS (PREPARACION DEL INOCULO)

TOMAR COLONIAS (EVITAR TOCAR EL AGAR) SDA



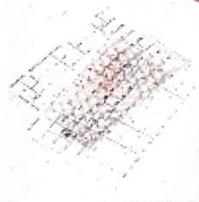
EMULSIFICAR EN 3 MI DE AGUA PARA INOCULO (B-1015-2)



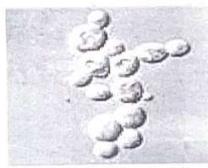
COMPARACION DE TURBIDEZ CON EL PATRON DE TURBIDEZ DE LEVADURAS DE MICROSCAN (B1015-18) O QUE SE AJUSTE AL TUBO 3 DE MAC FARLAND.
 *NO DEBE QUEDAR MENOS DE ESTA TURBIDEZ.

MEZCLAR LA SUSPENSION HASTA QUE SEA HOMOGENEA

AÑADIR 50 MI DE SUSPENSION DE LEVADURA QUE CONTIENGA SUSTRATO A CADA UNO DE LOS POZOS DEL PANEL (B1017-20), + EL POZO LOC



GOLPEAR CADA ESQUINA DEL PANEL PARA HOMOGENIZAR EL SUSTRATO



INCUBAR DE 35-37° DURANTE 4 H. SE PUEDEN APILAR DE 3-5 PANELES TAPAR EL PRIMERO PARA EVITAR DESECCACION

Positive Reactions



Negative Reactions



LECTURA DE LOS PANELES: AÑADIR UNA GOTTA DE REACTIVO DE PEPTIDASA A LOS POZOS **HNAC, HPR, HLE, PRO, TYR, GLY, GGLY, GLAR, GLPR, AARG, LYAL, ALA, STY Y HIS.** REALIZAR LA LECTURA DURANTE LOS 3MINUTOS POSTERIORES.
 AÑADIR UNA GOTTA DE **NaOH 0.5 N** A LOS POZOS **BDE, AGAL, NPC, NAG, CELL, NGAL.** REALIZAR LA LECTURA SIN QUE PASEN MAS DE 5 MINUTOS.

ELABORADO POR TURJ SERAFIN APLICACIONES SOPORTE TECNICO

b. Anexo 2. Hoja de recolección de datos.



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SINALOA

CENTRO DE INVESTIGACIÓN Y DOCENCIA EN CIENCIAS DE LA SALUD

HOSPITAL CIVIL DE CULIACÁN

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A
CANDIDURIA EN PACIENTES HOSPITALIZADOS POR COVID-19**

Hoja de recolección de datos.	
Datos generales	
Número de expediente:	
Peso: _____ kg Género: F M Edad: _____ años	
Piuria: si no EGO levaduras: Escasas. Moderadas. Abundantes <input type="text"/>	
Cultivo positivo. Negativo. Candida. Si. No.	
O2: PN MR PNAF VM VMNI	
IC: si no	Otros comorbidos:
Vasopresor: si no ¿Cuál?: _____	PaFiO2 _____
LRA: si no	Hb: ___ Leucos ___ linfos ___
Hipertensión arterial: si no	Plaq ___ glu ___ PCR ___
Diabetes mellitus: si no	Ferr ___ DD ___ IndTAC ___
Obesidad si no	Esteroides: si no ¿Cuál?: _____
Inmunomodulador: si no ¿cuál? _____	Fluconazol si no
Antibióticos. Si. No ¿cuál? _____	

c. Aspectos éticos

El protocolo será sometido para evaluación y aprobación por parte del Comité de Investigación y por el comité de ética del Centro de Investigación y Ciencias de la Salud (CIDOCS) del Hospital Civil de Culiacán para la aprobación. Para salvaguardar la dignidad, derecho y seguridad de los involucrados.

La investigación corresponde a una investigación con riesgo menor que el mínimo para el paciente, según el artículo 17 de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud de nuestro país (CAPITULO I / TITULO SEGUNDO: De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos). Cumpliendo las pautas éticas para investigación biomédica en seres humanos del consejo de organizaciones internacionales de las ciencias médicas (CIOMS).

Mediante este estudio se pretende obtener la incidencia de Candiduria en pacientes hospitalizados por COVID-19, así como los factores relacionados, las manifestaciones clínicas y el pronóstico de esta enfermedad en relación al COVID-19.

Se incluirán pacientes con diagnóstico de Candiduria que sean hospitalizados de acuerdo a aislamiento de levadura por medio de urocultivo y determinada por MicroScan Rapid Yeast Panel. (Anexo 1)

El acceso a los expedientes será únicamente por parte del investigador. Solo se obtendrán datos demográficos y comorbilidades del paciente. No se recolectará información identificable si no es necesaria.

Se declara no tener conflictos de interés.

XVI. SIGLAS Y ABREVIACIONES

OMS: Organización Mundial de la Salud
COVID-19: Enfermedad por coronavirus de 2019
ACE2: Angiotensina 2
PAMPs: patrones moleculares asociados a patógenos.
PCR: Proteína C Reactiva
DHL: Deshidrogenasa láctica (DHL)
RT-PCR: Reacción en cadena de polimerasa con transcripción inversa
AKIN: Acute Kidney Injury Network
SPSS: Statistical Package for Social Sciences
TAC: Tomografía axial computada
ADQI: Acute Disease Quality Initiative
HAS: Hipertensión arterial
DM: Diabetes Mellitus
ERC: Enfermedad Renal Crónica
EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
IC: Insuficiencia cardiaca
HBIng: hemoglobina al ingreso
LeucosTotIng: leucos totales al ingreso
LinfosTotIngOK: linfos totales al ingreso
PlaqIng: plaquetas al ingreso
GlucIng: glucosa al ingreso
UreaIng: urea ingreso
CrSIng: creatinina serica al ingreso
PCRingreso: proteína serica al ingreso
FERRITINAIng: ferritina al ingreso, DIMERODIng: dinero d al ingreso
ProcalcitoninaIng: procalcitonina al ingreso
PaFO2Ingreso: Presión arterial de oxígeno al ingreso
IndSevPuntos: índice de severidad puntos.