

## Candiduria y COVID-19: Características microbiológicas y factores asociados

### Candiduria y COVID-19: Microbiological characteristics and associated factors

Karen Anais Pacheco-Sánchez<sup>1\*</sup>, Edgar Dehesa-López<sup>2</sup>, Ruy Angesaul García-Vazquez<sup>3</sup>, Guillermo Mo-Ye<sup>1</sup>, Yoideth María de los Angeles Garay-Dixon<sup>1</sup>, Perla Yareli Gutiérrez-Arzapalo<sup>4</sup>

1. Departamento de Medicina Interna del Centro de Investigación y Docencia en Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma de Sinaloa.
2. Profesor Investigador de Centro de Investigación y Docencia en Ciencias de la Salud (CIDOCS), Universidad Autónoma de Sinaloa.
3. Laboratorio del Hospital Civil de Culiacán.
4. Coordinación de Investigación, Centro de Investigación y Docencia en Ciencias de la Salud (CIDOCS), Universidad Autónoma de Sinaloa.

**\*Autor de correspondencia:** Dra. Karen Anais Pacheco-Sánchez  
Prol. Álvaro Obregón 1422, Tierra Blanca, 80030 Culiacán Rosales, Sin.  
Correo: kaps\_94@hotmail.com Teléfono 6671907265

DOI <http://dx.doi.org/10.28960/revmeduas.2007-8013.v13.n1.003>

Recibido 18 de enero 2023, aceptado 20 febrero de 2023

#### RESUMEN

**Objetivo:** Determinar las características microbiológicas y factores asociados y pronóstico de Candiduria en pacientes hospitalizados por COVID-19 en el Hospital Civil de Culiacán. **Material y métodos:** Estudio observacional, retrospectivo, longitudinal. 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 hospitalizados por COVID-19, el 14.4% presentó candiduria, el 51% fueron del sexo femenino, con una edad media de 61.43 años. *Candida albicans* fue la especie mayormente aislada con un 57.1% de los casos. El uso de esteroides (OR 3.88) y de antibióticos (OR 5.16) fueron factores asociados a la presencia de candiduria. En cuanto a la mortalidad, se encontró la edad (OR 1.051), el daño renal agudo (OR 7.302) y la candiduria (OR 3.89) como factores de riesgo asociados, mientras que el uso de esteroides (OR 0.48) redujo significativamente el riesgo de mortalidad.

**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 a los estudios previamente realizados en pacientes hospitalizados por COVID-19 u otras causas. La importancia del estudio se dirige al control de factores de riesgo, para así reducir las complicaciones y su asociación con la mortalidad.

**Palabras clave.** Candida, Candiduria, COVID-19, Micosis.

#### ABSTRACT

**Objectives:** To determine the microbiological characteristics and associated factors and prognosis of Candiduria in patients hospitalized for COVID-19 at the Hospital Civil de Culiacán. **Material and methods:** Observational, retrospective, longitudinal study. Type of study: Retrospective cohort conducted at the Hospital Civil de Culiacán, México. 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 hospitalized for COVID-19, 14.4% presented candiduria, 51% were female, with a mean age of 61.43 years. *Candida albicans* was the most isolated species with 57.1% of the cases. The use of steroids (OR 3.88) and antibiotics (OR 5.16) were factors associated with the presence of candiduria. Regarding mortality, age (OR 1.051), acute kidney injury (OR 7.302) and candiduria (OR 3.89) were found to be associated risk factors, while the use of steroids (OR 0.48) significantly reduced the risk. **Conclusions:** Candiduria is a frequent mycosis in hospitalized patients. In our hospital, a frequency of 14.4% was demonstrated; the associated risk factors are similar to studies previously conducted in patients hospitalized for COVID-19 or other causes. The importance of the study is directed to the control of risk factors, in order to reduce complications and their association with mortality.

**Keywords.** Candida, Candiduria, COVID-19, Mycosis.

## INTRODUCCIÓN

*Candida* es un hongo saprófito, levaduriforme, siendo la causa más común de infecciones micóticas en el humano. La candidosis puede ocu-

rrir durante un periodo de alteración en la inmunidad celular por exposición a factores de riesgo, que pueden llevar a cambios fisiológicos en la microbiota humana normal o cambios en

el metabolismo de los carbohidratos, lo que favorece la proliferación de las levaduras en mucosas.<sup>1,2</sup>

La infección por *Candida* es cosmopolita, siendo *Candida albicans*, la especie más importante de este género. A pesar de que este hongo levaduriforme no es saprófito de la vía urinaria, al estar en estrecho contacto con la vía genital, hay contaminación por ascendencia, lo que posteriormente genera infección. Los factores de riesgo para presentar candiduria son inmunosupresión, sexo femenino, edad mayor de 65 años, diabetes mellitus, estancia hospitalaria prolongada, presencia de sonda urinaria y uso de antibióticos de amplio espectro o durante tiempo prolongado.<sup>1,3,4,5,6,7</sup>

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.<sup>3,5,8</sup>

Dentro del cuadro clínico, la candiduria tiene 3 categorías de severidad: colonización o contaminación-asintomática (la presentación más común) e infección de vías urinarias (cistitis o pielonefritis). 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 pauta para el descubrimiento de

enfermedades metabólicas que propician la proliferación de microorganismos, principalmente hongos levaduriformes como *Candida*.<sup>6,9</sup>

Al momento de realizar el diagnóstico de candiduria, no existe una definición estandarizada en una muestra de orina, sin embargo, es imperativo que de manera microscópica se identifiquen levaduras con o sin presencia de pseudohifas.<sup>6,9</sup>

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 recolección de la muestra (suprapúbica Vs bolsa). Estudios recientes con respecto a la candiduria en adultos han considerado un rango de 10<sup>3</sup>-10<sup>5</sup> UFC/ml con el Instituto Nacional de Salud, utilizando como punto de corte 10<sup>3</sup> 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.<sup>3,7,9</sup>

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.<sup>10,11,12,13</sup>

Debido a la dificultad que existe para definir el sitio y origen de la candiduria y si la presencia de levaduras en la orina son una infección real o colonización, se han propuesto diversos algoritmos para clasificar a los pacientes de acuerdo a sus características clínicas, en donde los paciente con candiduria asintomática se tratan de manera conservadora, controlando los factores de riesgo; con excepción de pacientes asintomáticos que se encuentren en terapia intensiva, inmunosuprimidos, neutropénicos y sometidos a procedimientos, así como en todos los pacientes sintomáticos, en donde es necesario iniciar tratamiento sistémico con ázoles o anfotericina B.<sup>10,12,13</sup>

Dentro de las complicaciones, las recurrencias de infección de vías urinarias por hongos levaduriformes del género *Candida* son frecuentes, esto debido al aumento de la resistencia a ázoles y a la persistencia de exposición a los factores de riesgo.<sup>14</sup>

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 posterior a la inmunización, esto se ha demostrado ya otras pandemias donde el causante es un

patógeno viral, la mortalidad ha radicado en pacientes donde existe una confección 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.<sup>15,16,17,18</sup>

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.<sup>17,19,20</sup>

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 inmunomoduladores contraindicadas en este tipo de situaciones.<sup>16,20</sup>

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 anti-biótico 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 proteoglucanos y aglutininas, lo que causa opsonización y todo el desarrollo de la cascada inflamatoria.<sup>19</sup>

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 hematógena, 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.<sup>12,14</sup>

### **Material y métodos.**

Se trata de un estudio observacional, retrospectivo, transversal. De tipo cohorte retrospectiva. Se utilizó como universo de 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 en el periodo de 18 de marzo a 2020 al 28 de febrero de 2022. Se incluyeron

pacientes mayores de 18 años, de ambos sexos con hospitalización por COVID-19 por más de 24 horas. Se excluyeron a mujeres embarazadas con COVID-19 y pacientes con levaduras positivas en el frotis urinario a su ingreso hospitalario. Se eliminaron pacientes con recolección incompleta de las variables estudiadas.

Se revisaron expedientes clínicos de los pacientes que se hospitalizaron en el tiempo previamente estipulado y que cumplieron con los criterios de inclusión del estudio para recabar las variables clínicas (edad, sexo, comorbilidades, fármacos utilizados, tratamiento recibido, complicaciones), radiológicas (hallazgos típicos de enfermedad por COVID-19) y de laboratorio (Examen general de orina, urocultivo) con la finalidad de detectar sus niveles de ingreso hospitalario y compararlas con las mediciones secuenciales 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 repercusión en la mortalidad de los pacientes. El protocolo diagnóstico de candiduria se inició ante la sospecha clínica, se realizó un examen general de orina centrifugando la muestra para realizar el frotis urinario con la finalidad de observar levaduras o pseudohifas. En todos los casos positivos, se realizó un urocultivo con un periodo de incubación de 72 h, a 37°C. Se tomaron urocultivos positivos para hongos levaduriformes aquellos en donde se observó macroscópicamente colonias blan-

quecinas cremosas de aspecto suave; posteriormente, se realizó una determinación bioquímica de especies a través de MicroScan Rapid Yeast ID Panel, donde se colocó una muestra del cultivo en suero líquido con 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.

Para realizar el análisis estadístico, se utilizó el programa SPSS V21, en donde se realizó 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 y mortalidad fueron determinados mediante regresión logística multivariada. Se consideró una  $p < 0.05$  como estadísticamente significativa.

### 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. 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 ( $n=1$ ). 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 con candiduria. Dentro del primer grupo, los pacientes con COVID-19 sin candiduria, la edad media fue de 55.33 años ( $\pm 15.81$ ) y el género masculino fue el más prevalente con un 65.41% de los pacientes ( $n=192$ ); la obesidad fue la comorbilidad más frecuente con un 46.9% de los casos; las manifestaciones clínicas mayormente presentadas fueron la fiebre (79.5%) y la disuria (63%), ningún paciente presentó tenesmo vesical ni neumaturia; el daño renal agudo fue la complicación más frecuente (30%); el 60.6% de los pacientes usaron antibióticos y el 83.2% usaron esteroides. El 42.8% de los pacientes de este grupo fallecieron. En el grupo de pacientes hospitalizados por COVID-19 con candiduria, el género

femenino fue el más prevalente con un 51% (n=25), con un edad media de 61.43 años (+/-14.003); la hipertensión arterial sistémica fue comorbilidad más frecuente con un 57.1% de los casos; las manifestaciones clínicas mayormente presentadas fueron la disuria (73.5%) y fiebre (51%); el 100% de los pacientes presentó

coinfecciones y el 16.3% presentó choque séptico; el 69.4% de los pacientes usaron antibióticos y el 28.6% usaron esteroides. El 22.4% de los pacientes de este grupo fallecieron (Cuadro 1).

**Cuadro 1.** Características clínicas y demográficas de los pacientes hospitalizados por COVID-19

	GLOBAL	SIN CANDIDURIA		CON CANDIDURIA		P
	n=341	n	%	n	%	
Edad (años/DE)		56 +/- 16		61 +/- 14		0.007
Sexo						0.036
Hombres	241	217	36.7%	24	49%	
Mujeres	150	125	63.3%	25	51%	
Comorbilidades						
Diabetes mellitus	105	89	30.4%	16	32.9%	0.741
Hipertensión arterial	145	117	40.1%	28	57.1%	0.029
Obesidad	154	137	46.9%	17	34.7%	0.123
Enfermedad renal crónica	15	15	4.4%	0	0%	0.141
Manifestaciones clínicas						
Fiebre	296	246	79.5%	24	51%	< 0.001
Tenesmo vesical	20	0	0%	20	40.8%	< 0.001
Pneumaturia	10	0	0%	10	20.4%	< 0.001
Disuria	215	179	61.3%	36	73.5%	0.112
Mal estado general	121	98	33.6%	23	46.9%	0.077
Complicaciones						
Daño renal agudo	102	93	32%	9	18.4%	0.064
Coinfecciones	95	46	15.8%	49	100%	< 0.001
Neumonía nosocomial	32	27	9.2%	5	10.2%	0.793
IVU bacteriana	10	7	2.4%	3	6.1%	0.161
Choque séptico	37	29	9.9%	8	16.3%	0.212
Mortalidad	163	125	42.8%	38	77.6%	< 0.001
Fármacos						
Uso de antibióticos	191	177	60.6%	14	28.6%	< 0.001
Uso de esteroides	277	243	83.2%	34	69.4%	0.010
* Infección de vías urinarias						

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/mm<sup>3</sup> 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). Tras recolectar los 49 exámenes generales de orina positivos con levaduras, se continuó con la realización del urocultivo en agar Saboraud a 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).

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 1.029), el uso de antibióticos (OR 5.898) y el uso de esteroides (OR 2.593) son factores de riesgo asociados para la presencia de candiduria; se encontró una tendencia asociada a protección en el sexo masculino, aunque no se obtuvieron resultados estadísticamente significativos. (Cuadro 2).

**Cuadro 2.** Factores asociados a candiduria en pacientes hospitalizados por COVID-19

	n (%)	OR	IC 95%	P
Edad		1.029	(1.006 – 1.053)	0.015
Sexo		0.515	(0.265 – 1.002)	0.051
<b>Comorbilidades</b>				
Diabetes mellitus	16 (32.7)	1.230	(0.584 – 2.584)	0.586
Obesidad	17 (34.7)	1.761	(0.876 – 3.541)	0.112
<b>Complicaciones</b>				
IVU* bacteriana	3 (3.1)	0.263	(0.044 – 1.009)	0.114
Choque séptico	8 (16.3)	0.381	(0.123 – 1.182)	0.095
Neumonía nosocomial	5 (10.2)	1.014	(0.258 – 3.989)	0.984
<b>Fármacos</b>				
Uso de esteroides	34 (32.7)	2.593	(1.189 – 5.654)	0.017
Uso de antibióticos	14 (71.4)	5.898	(2.624 – 13.259)	<0.001
* Infección de vías urinarias				

Mientras que dentro de los factores de riesgo asociados a mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID-19, se realizó un análisis multivariado en donde se demostró que la edad (OR 1.045), el daño renal agudo (OR 4.218) y la candiduria (OR 5.715) son factores asociados al aumento de mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID-19 (Cuadro 3).

**Cuadro 3.** Factores asociados a mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID-19

	n (%)	OR	IC 95%	P
Edad		1.045	(1.027 – 1.064)	< 0.001
Sexo		0.757	(0.446 – 1.286)	0.303
<b>Comorbilidades</b>				
Diabetes mellitus	105 (30.8)	0.994	(0.559 – 1.736)	0.983
Obesidad	154 (45.2)	1.031	(0.620 – 1.715)	0.907
<b>Complicaciones</b>				
Daño renal agudo	102 (30)	4.218	(2.333 – 7.626)	< 0.001
Neumonía nosocomial	32 (9.4)	1.842	(0.641 – 5.297)	0.257
Choque séptico	37 (10.9)	0.746	(0.280 – 1.986)	0.557
Candiduria	49 (14.4)	5.715	(2.562 – 12.748)	< 0.001
<b>Fármacos</b>				
Uso de esteroides	64 (18.8)	1.031	(0.620 – 1.715)	0.061
Uso de antibióticos	191 (56.01)	0.860	(0.507 – 1.461)	0.578

## 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 saprófitos 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.<sup>5,7,9</sup>

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.<sup>1,17,18</sup>

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 obe-



sidad, sin embargo, de los 49 pacientes que fueron diagnosticados con candiduria, solo el 32.9% fueron diagnosticados con diabetes mellitus (n=16) y el 34.7% fueron diagnosticados con obesidad (n=17).<sup>4,5,7</sup>

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 81.2% de los pacientes usó de esteroides durante su hospitalización por COVID-19 (n=277), dando como resultado que el 77.6% de los pacientes con candiduria y COVID-19 usaran esteroides durante su hospitalización.<sup>4,5,17</sup>

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.<sup>17,18</sup>

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 disuria como la principal manifestación clínica de los pacientes con candiduria en nuestro estudio.<sup>3</sup>

Las anomalías de laboratorio son otros criterios confiables 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.<sup>14,15,19</sup>

Leucocitosis secundaria a neutrofilia, además de la desviación a la "izquierda" a formas inmaduras, formas de banda, y la presencia acidosis metabólica a menudo indica sepsis; de acuerdo a Zamora y colaboradores, en su artículo sobre la 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, 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/mm<sup>3</sup>. 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/mm<sup>3</sup>.<sup>4,5</sup>

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.<sup>20</sup>

A pesar de los múltiples tratamiento utilizados para el COVID-19, el tratamiento de elección para las infección fúngicas con o sin COVID-19 son los ázoles, 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

demonstró que el uso de fluconazol confería un factor protector para la presencia de candiduria en pacientes hospitalizados por COVID-19.<sup>1,2,17</sup>

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 aperturan la posibilidad de realizar futuras investigaciones al respecto, aunque solo el 18.4% de los pacientes con candiduria presentaron daño renal agudo y el resto presentaba una media de creatinina sérica de 0.86 mg/dl.<sup>15,18,19</sup>

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 que la edad (OR 1.045), el daño renal agudo (OR 4.218) y la candiduria (OR 5.715) 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.<sup>14,15,19</sup>

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.

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 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.

## Referencias

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. Whiteway M, Bachewich C. Morphogenesis in *Candida albicans*. *Ann Rev Microbiol* 2007; 61:529-53.
  11. Kane L, Muzevich K. Micafungin in the treatment of candiduria: A case series. *Medical Mycol Case Rep.* 2016; 11: 5–8.
  12. 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.
  13. 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.
  14. 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.
  15. 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: 70–7
  16. 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.
  17. 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
  18. 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.
  19. Pfaller MA, Castanheira M. Nosocomial candidiasis: antifungal stewardship and the importance of rapid diagnosis. *Med Mycol.* 2016; 54(1): 1-22.
  20. Melgis PSM, Dias HSH, Basili DL, Tadano T, Khaled 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