



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**FACULTAD DE QUÍMICA**

**INFECCIÓN EN VÍAS URINARIAS CAUSADA POR LEVADURAS EN PACIENTES  
DE UN HOSPITAL DE SEGUNDO NIVEL EN EL PERIODO DE 2014 A 2017**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO**

**PRESENTA**

**ALFREDO OLVERA PLATA**



**Ciudad Universitaria, CDMX.**

**AÑO 2019**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## **JURADO ASIGNADO:**

**PRESIDENTE:**           **Profesor: ABEL GUTIERREZ RAMOS**

**VOCAL:**               **Profesor: MISAEL GONZALEZ IBARRA**

**SECRETARIO:**       **Profesor: ANGELES PATRICIA MANZANO GAYOSSO**

**1er. SUPLENTE:**      **Profesor: RUTH EDITH MARTIN FUENTES**

**2° SUPLENTE:**       **Profesor: GENARO JIMENEZ REYES**

## **SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:**

ESTE TRABAJO FUE REALIZADO EN LA UNIDAD DE MICOLOGÍA. DEPARTAMENTO DE MICROBIOLOGÍA Y PARASITOLOGÍA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO. FMDI-133-2017.

LABORATORIO DE MICROBIOLOGÍA DEL HOSPITAL GENERAL DR. DARÍO FERNÁNDEZ FIERRO. INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO.

## **ASESOR DEL TEMA:**

**MARÍA DE LOS ANGELES PATRICIA MANZANO GAYOSSO**

## **SUSTENTANTE (S):**

**ALFREDO OLVERA PLATA**

## **AGRADECIMIENTOS**

**AL QFB JOAQUÍN GONZÁLEZ MONROY Y A LA QFB ILEANA BERENICE GÁLVEZ GALLO, DEL LABORATORIO DE MICROBIOLOGÍA DEL HOSPITAL GENERAL DR. DARÍO FERNÁNDEZ FIERRO, ISSSTE. POR LAS FACILIDADES Y EL APOYO QUE DIERON PARA LA REALIZACIÓN DE ESTE TRABAJO.**

## Índice:

I. Antecedentes	1
I.1 Infecciones de vías urinarias	1
I.1.1 Definición	1
I.1.2 Historia	1
I.1.3 Clasificación de las vías urinarias	4
I.1.3.1 Manifestaciones clínicas	5
I.1.4 Epidemiología	5
I.1.4.1 Infección de vías urinarias	6
I.1.4.1.1 Agentes etiológicos causantes de infecciones de vías urinarias	7
I.1.4.1.2 Características generales de especies de <i>Candida</i>	9
I.1.4.1.3 Factores de virulencia de <i>Candida</i> spp.	11
I.1.4.1.4 Infecciones de vías urinarias causadas por <i>Candida</i> spp. en México	12
I.1.5 Factores de riesgo e infecciones de las vías urinarias	13
I.1.6 Patogenia	14
I.1.7 Diagnóstico de la infección de vías urinarias	16
I.1.7.1 Criterios de diagnóstico para las IVU's ocasionadas por <i>Candida</i> spp.	17
I.1.8 Tratamiento	20
II. Planteamiento del problema	22
III. Objetivo general	23
III.1 Objetivos particulares	23
IV. Material y método	24
V. Resultados	28
VI. Discusión	38

VII. Conclusión	43
VIII. Bibliografía	44
IX. Abreviaturas	49
X. Anexo	51

## I. Antecedentes.

### I.1. Infecciones de Vías Urinarias.

#### I.1.1. Definición.

Para definir la infección de vías urinarias (IVU) causada por levaduras es importante tomar en cuenta diversos términos, generalmente relacionados con las bacterias.

1.- Bacteriuria, presencia de bacterias en la orina, con aislamiento de bajo número de bacterias, las manifestaciones clínicas son poco evidentes <sup>(23)</sup>.

2.- Infección de vías urinarias, consiste en la colonización y multiplicación microbiana, generalmente bacteriana, a lo largo del trayecto de las vías urinarias incluyendo vejiga, riñón y próstata <sup>(48)</sup>.

3.- Infección en vías urinarias asociada a catéter, es aquella que se desarrolla mientras el catéter está *in situ* o después de 72 h. de retirado el catéter <sup>(48)</sup>.

4.- Cistitis es una palabra griega formada por *kystis*: bolsa, vesícula o vejiga y el sufijo *itis*: inflamación.

5.- Pielonefritis es una palabra griega que se compone de *pyel*: pelvi; *nephr*: riñón y el sufijo *itis*: inflamación.

#### I.1.2. Historia.

Eberts en 1872, descubrió en un papiro egipcio del año 1550 anterior a nuestra era, donde hace la descripción de enfermedades localizadas en las vías urinarias englobadas todas ellas bajo el término "iscuria" (supresión de la orina) y tratamientos empíricos para curar las enfermedades. En la hoja L del papiro se plasmó la siguiente frase: "Lo que debe hacerse a un niño cuando sufre de la orina" (Fig. 1) <sup>(15)</sup>.

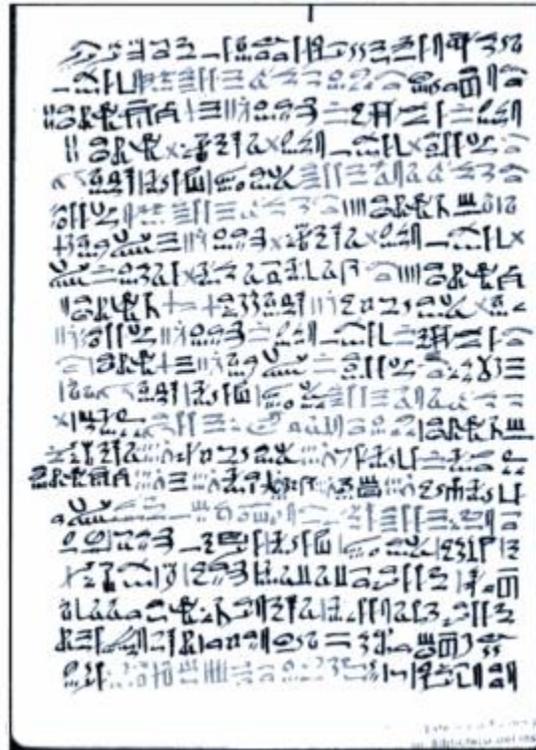


Fig.1. Hoja L del papiro de Eberts. Tomada de Dalet y Del Rio <sup>(15)</sup>.

En la medicina hindú los cometarios de Sucruta (denominado “el bien enterado”), pretendido reclutador de “Ayurveda” y autor del “Sucruta manhitá” (siglo VI antes de nuestra era), describieron once formas de “iscuria”, producidas por la flema, la bilis y los vapores: “Si el hombre retiene su orina, los vapores abdominales llenan la vejiga y ocasionan una protrusión dolorosa en el ombligo acompañado de hematuria <sup>(20)</sup>.

En la Grecia clásica, la recopilación más antigua atribuida a Hipócrates (460-377 a.J.C.) fueron “Las sentencias Cnidianas”, en las cuales se distinguieron 12 enfermedades de la vejiga, 4 de los riñones y 4 estrangurias, entidad que denota hematuria y dolor.

Otro de los hallazgos de la historia de las IVU’s es la descripción hecha por Hipócrates, quien destacó la importancia del examen de orina o “uroscopia”, tomando en cuenta la apariencia, olor, consistencia y sabor de la orina, con valor diagnóstico en las enfermedades del aparato urinario y en las afecciones febriles <sup>(26)</sup>.

Celso en Roma, recopiló y difundió la obra de Hipócrates “De Re-medica”, la cual describió el cateterismo vesical. Por otra parte, en el siglo XII, Juan Actuario, médico de la corte bizantina

escribió un tratado de 29 volúmenes “Liber de urinis” donde intentó una práctica de la medicina basada en la uroscopia. Este médico diseñó un frasco de vidrio graduado denominado “la mátula” (Fig. 2) <sup>(5)</sup>.

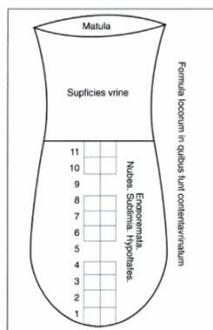


Fig. 2. Mátula. (Tomada del Manual de Asscher <sup>(5)</sup>).

A mediados del siglo XVI la reacción de Jean Fermel (1497-1588), en “De pulsibus et urinis” simplificó la uroscopia. En 1588, Francisco Diaz, médico español y filósofo, publicó “Las enfermedades de los riñones, vejiga, carnosidades de la vejiga y orina”, donde destacó la fisiopatología y medidas terapéuticas <sup>(19)</sup>.

Otros antecedentes descritos de la IVU datan de principio de 1880’s. En 1808 Philip Syng Physick describió un proceso inflamatorio de la vejiga (cistitis intersticial) con los síntomas de una IVU baja (IVU-B) conocida como “piedras en la vejiga”. El concepto inicial fue ampliado e incluyó el síndrome de urgencia crónica dolorosa en ausencia de un agente etiológico (1836). En 1837 Schwann y Cagnard-Latour, propusieron una teoría “vitalisea” donde aseguraban que las afecciones en aparato urinario provenían de la colonización de “pequeños seres vivos microscópicos”. En 1839, ya se conocían hasta 30 microorganismos causales, se comprobó gran predominio de los colibacilos, abandonando teorías como la de putrefacción y amoniuria. En 1881, la detección de bacterias en la orina de pacientes mujeres con IVU recurrente, con síntomas de la infección y cambios histológicos focales. En 1894, Escherich demostró IVU en niños al recuperar a “Bacillus coli” de la orina. En 1917, Lohlein describió la relación entre IVU y pielonefritis progresiva con insuficiencia renal y estado terminal renal <sup>(53,67)</sup>.

A finales del siglo XIX Klebs evidenció la presencia de microbios en la nefritis ascendente y Rayer describió los signos clínicos de la pielonefritis. Albarrán, en su estudio “Le rein des urinaires” mostró los primeros modelos experimentales. En 1910, Rafin reportó la cistitis asociada a levaduras. En

2002, Krcmery V y Barnes AJ demostraron que el uso prologado antimicóticos como azoles causó disminución en la concentración de *C. albicans*, como el agente causal de la candidosis, sin embargo, se incrementó la proporción de especies de *Candida* no *C. albicans* <sup>(45)</sup>.

### I.1.3. Clasificación de las Infecciones de vías urinarias

La IVU se clasifica de acuerdo a la localización anatómica, por su severidad y por su complejidad. Una entidad particular es la IVU recurrente, la cual se presenta comúnmente en mujeres y ésta puede: A) reaparecer al término del tratamiento; B) ser reinfección, C) un nuevo organismo es el agente causal.

La infección de vías urinarias se divide en tres apartados de gran importancia en la clínica: 1) la infección de vías urinarias bajas (IVU-B), 2) altas (IVU-A) y 3) la infección en pacientes con aplicación de catéter urinario <sup>(56)</sup>. En las IVU-B se encuentra bacteriuria asintomática (BA), la cual se define como la presencia de 100,000 o más unidades formadoras de colonia por mililitro (UFC/mL); esta patología se presenta en pacientes de edad avanzada y pacientes que presentan catéter urinario. Los microorganismos pueden causar sepsis urinaria, insuficiencia renal y pielonefritis, cuando no hay un cuidado adecuado ni tratamiento establecido, después de un trasplante renal y en pacientes con diabetes o inmunosuprimidos (Cuadro 1). Las IVU-A o pielonefritis aguda (PNA) son aquellas que afectan la pelvis y el parénquima renal; las manifestaciones locales son dolor lumbar y las sistémicas como la fiebre (dato clínico que diferencia la IVU-A de IVU-B). La PNA se ha dividido tradicionalmente en complicada y no complicada, según exista o no un trastorno físico o funcional de la vía urinaria que puede influir en la distribución de los microorganismos causales, en la respuesta al tratamiento y la evolución del cuadro patológico. La PNA es uno de los cuadros clínicos más frecuentes en los servicios de urgencia, aproximadamente el 3% de las consultas urológicas. Es la causa más frecuente de bacteremia y choque séptico en adultos de edad avanzada <sup>(56)</sup>.

Cuadro 1. Clasificación de las infecciones de vías urinarias <sup>(48)</sup>.

Localización Anatómica	Formas Clínicas	Género	Factores de Riesgo	Manifestaciones Clínicas	Complicaciones
Baja	Cistitis, Uretritis	Mujeres	Con o sin alteraciones estructurales o metabólicas	Disuria, Dolor suprapúbico, nicturia, urgencia urinaria, retención urinaria.	Generalmente ausentes
Alta (Invasiva al parénquima renal)	Pielonefritis	Hombres	Alteraciones estructurales o funcionales, metabólicas e inmunológicas.	Fiebre, dolor renal, náuseas y vómito.	Formación de abscesos, daño renal e insuficiencia renal

#### I.1.3.1 Manifestaciones clínicas.

Algunas de las características clínicas más comunes son:

La cistitis se caracteriza por disuria, polaquiuria, poliuria y micción urgente, acompañada de dolor suprapúbico, fetidez urinaria y en ocasiones hematuria. En mujeres jóvenes es común que padezcan esta infección; el 90 % de los casos está causada por *Escherichia coli* y con menor frecuencia enterobacterias (*Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*)

La pielonefritis es otra de las entidades que se manifiesta por fiebre, dolor lumbar, signo de Giordano positivo. Alrededor del 33 % de los pacientes presentan una infección del parénquima renal (colonización), el 95 % de los casos es producido por un solo microorganismo.

Las infecciones del tracto urinario causadas por hongos son en su mayoría asintomáticas <sup>(41)</sup>.

#### I.1.4. Epidemiología.

Las IVU's constituyen la segunda causa de enfermedad infecciosa en los pacientes ambulatorios y en el área de hospitalización se considera una infección nosocomial, donde el microorganismo invade al sistema urinario.

Bouza *et al.* <sup>(10)</sup> realizaron una encuesta en 228 hospitales de 29 países europeos, quienes determinaron que el 9.4 % de las infecciones de vías urinarias fueron causadas por *Candida spp.*,

mientras que en otros países como Israel (0.14 a 0.77 %) e Italia (0.1 a 1.4 %) se encontraron tasas bajas de estos patógenos. Por otra parte, en EUA llevaron a cabo la vigilancia nacional de infecciones nosocomiales en 112 unidades, en el período de 1992 a 1997; el 40 % de los aislados de *C. albicans* estuvieron asociados a catéteres y en el 22 % de las infecciones no asociadas a catéteres <sup>(1,40)</sup>. En España, en un estudio multicéntrico reportaron que el 68 % de los aislados de *C. albicans* causaron IVU, seguido de *C. glabrata* (8 %) y *C. tropicalis* con (4 %). En el cuadro 2 se muestra algunas publicaciones de diferentes países sobre la frecuencia de IVU causada por especies de *Candida*.

Cuadro 2. Frecuencia mundial de infecciones de las vías urinarias causadas por *Candida spp* <sup>(1)</sup>.

País	Área	No. de aislados	Porcentaje				
			<i>C. albicans</i>	<i>C. glabrata</i>	<i>C. tropicalis</i>	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. krusei</i>
EUA	10 centros médicos	861	52	16	8	4	-
Nueva York, EUA	Hospital y comunidad	55	54	36	10	-	-
EUA	Hospitales	316	50	21	10	2	2
Wisconsin, EUA	Trasplante Renal	276	35	53	-	4	-
España	Unidad de cuidados intensivos	389	68	8	36	-	-
Israel	Hospitales y comunidad	52	35	15	19	7	-
Francia	Unidad de cuidados intensivos	262	67	22	3	7	2
India	Hospital y comunidad	145	24	21	31	1	1

#### I.1.4.1 Infección de vías urinarias y agentes etiológicos

Las infecciones urinarias pueden ser provocadas por un número importante de microorganismos como: bacterias, hongos, virus y protozoos y por ello se considera infección con pluralidad etiológica. Sin embargo, en la actualidad no todos los microorganismos poseen el mismo valor patogénico, aunado a los múltiples factores de riesgo <sup>(15,19)</sup>.

Los microorganismos causales de las IVU's asociadas a catéter urinario proceden de la microbiota fecal endógena del propio paciente, modificada por la selectividad antibiótica o por la biota habitual exógena transportada por las manos del personal paramédico y médico. Otro aspecto de estas

infecciones es que son polimicrobianas especialmente en los casos de cateterismo prolongado, los principales agentes son los bacilos Gram negativos (*Pseudomonas aeruginosa* y *Klebsiella pneumoniae*) y Gram positivos (*Enterococcus faecalis*), y algunas especies de *Candida*. Las bacterias han mostrado una elevada resistencia a los antibióticos. De acuerdo con los datos de la “National Nosocomial Infections Surveillance System (NNISS)”, en los EUA durante el periodo de 1989 a 1998, demostraron que los aislamientos urinarios de pacientes hospitalizados en unidades de cuidados intensivos fueron *E. coli*. (18 %), *C. albicans* (15 %) y *P. aeruginosa* (11 %). Por otro lado, los datos del Hospital de Bellvitge, durante 1999 mostraron que el 27 % de los cultivos fueron polimicrobianos siendo *E. coli* (38 %), *C. albicans* (15 %), *E. faecalis* (19 %) y *P. aeruginosa* (11 %) los patógenos identificados con mayor frecuencia <sup>(56)</sup>.

Los hongos son los segundos microorganismos más comunes aislados, después de las bacterias, principalmente *Candida spp.*, las cuales han aumentado desde la década de 1980. Las infecciones del tracto urinario asociadas a *Candida spp.* tienen una frecuencia del 10 al 15 % en el área intrahospitalario y en los últimos años ha presentado un aumento. *Candida glabrata* es la segunda especie aislada en los cultivos de orina; sin embargo, otras especies se han incrementado como *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* y *C. krusei*. Las IVU causadas por *Candida spp.* pueden presentarse en cualquier edad y son más frecuentes en personas del género femenino. Algunos autores han estimado que del 10 al 30 % de las mujeres presentarán este tipo de infección <sup>(56)</sup>.

Los pacientes con IVU y que han sido sometidos a la aplicación de catéter urinario presentan infecciones nosocomiales en el 40 % de todas las infecciones intrahospitalarias. Los catéteres urinarios juegan un papel de riesgo de adquirir infecciones relacionadas con los dispositivos invasivos. Alrededor del 30 % de los pacientes son sometidos a cateterismo urinario durante su estancia hospitalaria, de los cuales del 10 a 15 % presentan bacteriuria asintomática y el riesgo de infección oscila entre el 3 y 5 % por día de cateterización <sup>(56)</sup>.

#### I.1.4.1.1 Agentes etiológicos causantes de infecciones de vías urinarias.

La asociación que presentan bacteria-levadura o levadura-levadura en una IVU durante la patogénesis es la adhesión de las bacterias o levaduras a la superficie del catéter formando biopelículas multiespecies, las cuales migran a lo largo del catéter hacia la vejiga o se establecen de manera simbiótica dentro de las vías urinarias causando infección. Además de que la biopelícula protege a los microorganismos contra factores físicos (arrastre) y químicos (antifúngicos y

antibióticos de amplio espectro). La erradicación se dificulta, por lo tanto el urocultivo representa uno de los mejores estudios de laboratorio para la identificación de los uropatógenos. Las estrategias de adaptación de las multiespecies dentro de las vías urinarias se deben a diferentes factores, como por ejemplo: *P. aeruginosa* es capaz de superar la restricción de hierro a través de la producción de sideróforos y alta expresión de receptores correspondientes, además de expresar proteasas secretadas en la superficie y escapar del sistema inmune innato, mientras que las levaduras como *Candida spp.*, poseen adhesinas, la producción de enzima hidrolítica extracelular, la formación de biopelículas, entre otras, lo que hace a esta asociación más difícil de eliminar; sin embargo, los urocultivos mixtos positivos son fáciles de identificar en medios cromógenos o por visualización en microscopio estereoscópico, ya que la forma de las colonias son distintas en algunos urocultivos mixtos, es por ello que es importante sembrar la orina en diferentes medios para tener un campo más amplio de análisis para la identificación de los urocultivos mixtos. El estudio reportado por Chatterjee S. *et al.* <sup>(14)</sup> realizado en el departamento de urología en la ciudad de Bardia, India; de 150 catéteres urinarios procesados, 130 presentaron desarrollo microbiano; de los cuales se aislaron 225 microorganismos, aislamientos puros a partir de 109 catéteres y de 21 catéteres se obtuvo un crecimiento polimicrobiano. Los microorganismos aislados se muestran en el cuadro 3.

Cuadro 3. Aislamiento de microorganismos a partir de 150 catéteres urinarios <sup>(14)</sup>.

Microorganismo	Número (Total 225)	Porcentaje (%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	69	30.67
<i>Staphylococcus aureus</i>	34	15.11
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	19	8.44
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	27	12.0
<i>Proteus vulgaris</i>	12	5.33
<i>Proteus mirabilis</i>	16	7.11
<i>Escherichia coli</i>	31	13.78
<i>Citrobacter freundii</i>	7	3.11
<i>Providentia rettgeri</i>	3	1.33
<i>Candida albicans</i>	4	1.78
Otras	3	1.33

Estos investigadores demostraron que el 89.33 % de los aislados microbianos formaron biopelículas que fueron causa de la colonización mono y polimicrobiana en los catéteres <sup>(14)</sup>.

Otros autores relacionaron las IVU's en pacientes hospitalizados y con trasplante de hígado <sup>(57)</sup>, de los cuales 389 pacientes, 63 (16.2 %) presentaron IVU. El 79.75 % de las infecciones fueron monomicrobianas y el 20.25 % infecciones polimicrobianas. Setenta y nueve aislados fueron obtenidos, de éstos, 50 especies (63.3 %) correspondieron a bacterias Gram negativas y 20 (25.3 %) a bacterias Gram positivas (Cuadro 4.)

Cuadro 4. Aislamiento de microorganismos de la orina de pacientes hospitalizados <sup>(57)</sup>.

Microorganismo	Número (Total 79)	Porcentaje (%)
<i>Escherichia coli</i>	24	30.4
<i>Pseudomonas spp.</i>	10	12.6
<i>Klebsiella spp.</i>	7	8.9
<i>Enterobacter spp.</i>	4	5.1
<i>Acinetobacter spp.</i>	4	5.1
<i>Citrobacter spp.</i>	1	1.3
<i>Enterococcus spp.</i>	14	17.8
<i>Staphylococcus spp.</i>	5	6.4
<i>Streptococcus spp.</i>	1	1.3
<i>Candida albicans</i>	9	11.4

#### I.1.4.1.2 Características generales de las especies de *Candida*.

Para los fines de este trabajo se hará la descripción de las características morfológicas de las especies de *Candida* que son fundamentales para su identificación.

El género *Candida* comprende más de 200 especies, solo cerca de 20 tienen interés médico y de éstas solo 8 son las más comunes. Estas especies no producen pigmentos melánicos y la forma varía según la especie.

Los hongos levaduriformes son microorganismos unicelulares, con membrana y la pared celular formada por polisacáridos (quitina, mananos y glucanos). La pluricelularidad se genera cuando la levadura forma pseudohifas e hifas.

La morfología macroscópica se caracteriza por colonias cremosas, limitadas, planas, opacas, en ocasiones rugosas, de color blanco. Microscópicamente son de forma ovalada, globosa, elipsoide; su tamaño varía de 2 a 10 µm. *Candida spp.* se desarrollan a temperaturas de 20 a 48 °C, en medios neutros o ligeramente ácidos. Las especies son aerobias y su principal fuente de nutrientes son los carbohidratos simples como la glucosa y la fructosa. El rango óptimo de pH es de 4.5 a 6.5 debido a

que su metabolismo acidifica su entorno y algunas especies de este género pueden crecer en medios básicos <sup>(9, 42, 45)</sup>.

Las estructuras indiferenciables entre *C. albicans* y *C. dubliniensis* son la formación de tubo germinativo en suero humano, bovino o agar Mueller-Hinton® <sup>(9, 58)</sup> a las 2 h. a 37 °C y el desarrollo de clamidoconidios en medios nutricionalmente empobrecidos como agar harina de maíz o de arroz adicionado con Tween 80 al 1 %. Los clamidoconidios se caracterizan por células esféricas de pared gruesa, de 10 a 12 µm de diámetro, dispuestas sobre el cuerpo suspensor. Los clamidoconidios se forman en las partes terminales de la pseudohifa, con una longitud de la hifa o pseudohifa de 10 a 30 µm, en disposición única o múltiple en racimo.

La ubicación taxonómica de *Candida* spp. se clasifica en la familia *Saccharomycetaceae*, y *Candida glabrata* es la única especie más cercana al género *Saccharomyces*.

Cuadro 5. Ubicación taxonómica de las principales especies del género *Candida* causantes de infección de vías urinarias <sup>(45)</sup>.

Phylum	Ascomycota
Clase	<i>Hemiascomycetes</i>
Orden	<i>Saccharomycetales</i>
Familia	<i>Candidaceae</i>
Género	<i>Candida</i>
Especies	<i>C. albicans</i>
	<i>C. glabrata</i>
	<i>C. tropicalis</i>
	<i>C. parapsilosis</i>
	<i>C. dubliniensis</i>
	<i>C. krusei</i> (Pertenece a la Familia Saccharomycetaceae)

#### I.1.4.1.3 Factores de virulencia de *Candida* spp.

*Candida albicans* representa la especie con mayor frecuencia causante de IVU, ya que posee la capacidad de presentar diversos factores de virulencia como adhesinas, la formación de pseudohifas, el cambio fenotípico, la producción de enzimas proteolíticas, el desarrollo de biopelículas dentro de los catéteres urinarios, las cuales están conformadas por blastoconidios, pseudohifas e hifas, embebidas en una matriz extracelular constituida por polisacáridos y proteínas resistentes a diferentes antifúngicos de amplio espectro <sup>(45)</sup>.

La capacidad que presentan los microorganismos para formar biopelículas es una condición observada en la mayoría de los aislamientos, el 68 % son clasificados como fuertes formadores de biopelículas. Estos microorganismos son los principalmente responsables de la producción de biopelículas de especies mixtas y son capaces de colonizar y formar agregados con otras especies que son solo formadoras de biopelículas débiles, con lo que se crea la comunidad de biopelículas mixtas <sup>(14, 49)</sup>.

*Candida albicans* es el ejemplo prototipo para explicar los diferentes factores de virulencia; morfológicamente presenta cambios de blastoconidios a pseudohifa e hifa, estas transiciones promueven una invasión en diferentes sitios anatómicos. 1) Cambio morfológico de las estructuras. La forma de levadura se asocia con la difusión y las formas de hifa y pseudohifa con la de adhesión a tejidos y actividad proteolítica, donde la proteína es activada por el mitógeno (MAP) quinasa, AMP cíclico (cAMP) y la detección de pH por las vías de señalización (Rim101), quienes regulan la morfología celular y la expresión de genes de hifa y pseudohifa <sup>(74)</sup>. 2) Producción de enzimas hidrolíticas extracelulares como la aspartil proteinasa (SAP), fosfolipasas (PLB) (fosfolipasas A, B, C y D), peptidasas, hemolisinas e hialuronidasas que han mostrado que contribuyen en la virulencia <sup>(6, 8, 28, 61, 66)</sup>.

*Candida glabrata* posee un gen EPA1 (de la familia de EPA que contiene 23 genes) que codifica una proteína glicosilfosfatidilinositol anclada a la pared celular, lo cual es importante para la adhesión a células uroepiteliales en el modelo murino <sup>(13, 16, 22, 29)</sup>.

3) Formación de Biopelículas. *Candida* spp. pueden crecer en matrices extracelulares formadas por hidratos de carbono y proteínas (biopelículas) sobre superficies plásticas como catéteres y dispositivos intrauterinos provocando que los microorganismos (levaduras y bacterias) que conforman la biopelícula resistan a los antifúngicos. Por otro lado, *Candida* spp. generan biopelículas

en la mucosa de vías urinarias promoviendo la persistencia de la infección fúngica. La capacidad de formación de la biopelícula por las diferentes especies de *Candida* podría influir en la cantidad de la estructura sobre los islotes urinarios <sup>(29, 49, 63)</sup>.

4) El cambio fenotípico (“phenotypic switching”) descrito desde hace 20 años como un factor de virulencia en especies de *Candida*. Este fenómeno está regulado por algunos genes MTL $\alpha$ 1, MTL $\alpha$ 2, WOR1, CZF1, WOR2 y EFG1. Morfológicamente detectaron dos cepas identificadas como cepa blanca y cepa opaca; en la primera, las células son redondas y sobreviven mejor en los tejidos del hospedero, por tanto, se consideran más virulentas en la infección urinaria. En cambio, la segunda está conformada por células elipsoides, las cuales colonizan mejor la piel. Otro aspecto de interés acerca de los cambios fenotípicos mostrados con la adición de alguna sal como ejemplo en las cepas de *C. glabrata* que experimentan cambios en las características morfológicas al crecer en agar adicionado con CuSO<sub>4</sub>, estos cambios consisten en la formación de colonias color blanco, marrón claro, marrón oscuro, de bordes irregulares. Las colonias de color marrón oscuro predominan entre los aislamientos que colonizan las vías urinarias y son causa de candiduria. Otras de las especies que ha presentado este cambio fenotípico es *C. lusitanae*, patógeno raro en la candiduria, con alta evidencia de resistencia a los antifúngicos, los cuales se asocian a la formación de colonias blancas. Por el contrario, los aislados con formación de colonias marrón mostraron baja resistencia a la anfotericina B <sup>(33, 44)</sup>.

5) Adaptación al pH. Las especies de *Candida* tienen una gran capacidad de adaptación a diferentes sustratos y soportar cambio de pH. Esta propiedad está controlada por dos genes PHR1 y PHR2, ambos se activan e inactivan en diferentes condiciones de pH; el primero se activa en medios ligeramente básicos y el segundo en medios ácidos <sup>(6, 8, 66)</sup>

#### I.1.4.1.4 Infección en vías urinarias causadas por *Candida* spp. en México.

De acuerdo con los reportes de la Dirección General de Epidemiología <sup>(21)</sup>, en la República Mexicana, las IVU's ocupan el tercer lugar dentro de las 20 causas principales de morbilidad, en el periodo de 2003 a 2008. En 2003 se notificaron 3,287,111 casos de probables IVU's, de los cuales en 3,154 de los pacientes se demostró esta infección; mientras que, en 2008, de 3,244,994 casos, 3,041 correspondieron a IVU's. En 2008, la distribución de estas infecciones por género fue la siguiente: en mujeres el 75.6 % y en hombres 24.4 % de los casos.

La incidencia de IVU's en diferentes estados de la República Mexicana por 1,000,000 de pacientes, es la siguiente: Tabasco, 6,301 pacientes; Baja California sur, 5,076 pacientes; Zacatecas, 4, 817 pacientes; Durango, 4,713 pacientes y Sinaloa, 4,703 pacientes <sup>(21)</sup>.

En México, de acuerdo con el reporte de algunos autores, las IVU's se identifican en 1 de cada 4 pacientes con infecciones nosocomiales, cuyo factor de riesgo asociado es la aplicación de catéteres urinarios y en el 2 % de todas las muestras de orina de los pacientes hospitalizados <sup>(35)</sup>.

#### I.1.5. Factores de riesgo e infección de vías urinarias.

Los factores de riesgo relacionados con IVU son diversos como: anomalías anatómicas en el tracto urinario, la edad avanzada, co-morbilidades, diabetes mellitus (DM), cirugías abdominales, el uso prolongado de antibióticos y dispositivos de drenaje urinario. Todos los factores descritos en el cuadro 6 podrían facilitar que los pacientes portadores de catéter urinario sean un importante reservorio de microorganismos multiresistentes, fácilmente transmisibles a otros y causar en muchos casos infecciones de difícil tratamiento <sup>(59, 75)</sup>.

La pielonefritis causada por *Candida spp.* se presenta en pacientes con diferentes factores de riesgo, pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2), tratados con antibióticos de amplio espectro y en portadores con catéter urinario. *Candida spp.* pueden invadir el riñón por vía hematológica principalmente en pacientes con neutropenia prolongada, nutrición parenteral o tratados con corticosteroides o con antibióticos de amplio espectro, esta afección puede causar necrosis papilar y eventualmente formar "bolas fúngicas" en la pelvis renal alterando la función renal <sup>(56)</sup>.

En el paciente hospitalizado que cursa con infección urinaria, los factores asociados son la aplicación de catéter urinario y/o con tratamiento antibiótico previo, los cuales contribuyen en la colonización e infección por *E. coli* en el 40 % de los casos con un aumento de otros microorganismos como enterobacterias, enterococos, *P. aeruginosa* y *Candida spp.*

Cuadro 6. Relación entre IVU, factores de riesgo y co-morbilidades.

Factores de Riesgo	Co-morbilidades	Número y/o Porcentaje de pacientes	Edad (Años)	Género	País	Referencia
Anormalidades anatómicas en el tracto urinario	Divertículos, fistulas uretrales	1.91 %	<15	Hombres	Canadá	Wehbi E, <i>et al.</i> (72).
Edad avanzada	Diabetes mellitus, Disminución de la respuesta inmunitaria, Atrofia de mucosa vaginal y uretral, Hipertrofia prostática	66 pacientes	>70	Hospital 2 <sup>do</sup> nivel: hombres: 60 % mujeres: 40 %. Hospital 3 <sup>er</sup> nivel: mujeres: 53.72 %, hombres: 46.28 %	México	De Lira Torres MA, <i>et al.</i> (17).
Diabetes mellitus	Cetoacidosis, abscesos renales y perirenales	8 a 20. Del 10 % de los pacientes con bacteremia desarrollaron IVU	ND	Mujeres, 2 a 3 veces mas	España	Pallarés J, <i>et al.</i> (51).
Cirugías	ND	40.33 %	15 a < 70	Hospital 2 <sup>do</sup> nivel: hombres: 28.33 %, mujeres: 25 %. Hospital 3 <sup>er</sup> nivel: mujeres: 22.32 %, hombres: 11.57 %	México	De Lira Torres MA, <i>et al.</i> (17).
Uso prolongado de antibióticos	EPOC, DM, enfermedad renal crónica	25.0 %	<65: 20.1% >65: 79.9%	Femenino: 59.2 %, Masculino: 40.8 %	Colombia	Méndez-Fandiño YR, <i>et al.</i> (43).
Catéter urinario	Insuficiencia renal crónica, DM, neoplasias y trasplante renal	1,545 pacientes	> 14	Femenino	E.U.A.	López MJ, Cortés JA (37).

DM: Diabetes mellitus; IVU: Infección de vías urinarias; EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ND: No descrito.

#### I.1.6 Patogenia

Para que se inicie la colonización por *Candida* spp. es importante tomar en cuenta que estas especies forman parte de la microbiota habitual de las mucosas genitales, de tal manera que la presencia de

*Candida* spp. en los hombres es de aproximadamente 10 %. En las mujeres, *Candida* spp. y el bacilo de Döderlein (*Lactobacillus*) forman parte de la microbiota de la mucosa vaginal y generalmente están en equilibrio. Durante el proceso de colonización las especies de *Candida* se incrementan del 30 al 75 %. Los factores de riesgo que presentan los pacientes, contribuyen a la pérdida del equilibrio microbiano en la mucosa vaginal, aunado a los cambios de pH, acumulación de glucógeno, la disminución de la biota bacteriana habitual, todos son factores que favorecen el crecimiento y colonización de *Candida* spp. y diseminación a la mucosa del sistema urinario. Por otro lado, la orina es un excelente medio de cultivo para la mayor parte de los microorganismos patógenos de vías urinarias; sin embargo, la vía urinaria superior está normalmente libre de microorganismos y con la micción se promueve la eliminación mediante vaciado completo de la vejiga, solo pequeños inóculos pueden penetrar a través de microtraumas de la uretra. La aplicación del catéter urinario va interferir con el vaciado completo de la vejiga, favoreciendo la proliferación de los microorganismos en la orina residual hasta más de 100,000 UFC/mL. Por otra parte, el material extraño favorece la respuesta inflamatoria y facilita la adherencia a las células uroepiteliales, principalmente por las bacterias Gram negativas y de las especies de *Candida*. Los microorganismos pueden alcanzar la vejiga urinaria a través de tres mecanismos: 1) durante la inserción del catéter se coloniza la uretra distal, este evento es más común en los pacientes hospitalizados de edad avanzada; 2) por la vía intraluminal, a través de la luz del catéter: a) por la ruptura del circuito cerrado de la sonda urinaria a nivel de las conexiones; o b) por la contaminación de la bolsa de drenaje urinario a nivel del orificio de vaciado de la orina; 3) por la vía extraluminal, por la cara externa del catéter colocado en el meato urinario. Éste último mecanismo es el de mayor importancia después de la primera semana de cateterización y es más común en mujeres (70 %) que en hombres (30 %) <sup>(56)</sup>.

La infección inicial y la aplicación del catéter urinario por corto tiempo, condiciona en la mayoría de los casos, proliferación monomicrobiana; en cambio el cateterismo prolongado favorece la infección polimicrobiana (de 3 a 5 microorganismos). En los pacientes sometidos a la aplicación de catéter urinario permanente y tratamientos con múltiples antibióticos, con frecuencia se obtienen alrededor de dos microorganismos uropatógenos <sup>(56)</sup>.

*Candida* spp. generan infecciones en vías urinarias, las cuales van en aumento, ya que estas especies son oportunistas, y los pacientes son un excelente blanco por los múltiples factores de riesgo asociados. En ocasiones las IVU's se adquieren de forma exógena, por la inoculación de grandes cantidades de levaduras a través de catéteres. Las especies relacionadas con las infecciones

exógenas nosocomiales son: *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, principalmente en niños hospitalizados <sup>(12)</sup>.

#### I.1.7 Diagnóstico de la Infección de Vías Urinarias.

El diagnóstico se basa en el examen del sedimento de orina, examinada al microscopio (40x), donde la presencia de piuria, 10 o más leucocitos por mm<sup>3</sup> de orina, tiene una sensibilidad del 95 %. Mitchell TG, *et al.* <sup>(46)</sup>, consideraron IVU con el hallazgo de 1000 UFC/mL en el urocultivo. Más del 80 % de los pacientes con pielonefritis aguda con recuentos mayores a 10<sup>5</sup> UFC/mL (sensibilidad del 90 al 95 %); sin embargo, se debe tener en cuenta que el urocultivo podría tener cuentas celulares bajas y considerarse un estudio falso positivo, ya que los pacientes pueden presentar diversas condiciones: a) tratamientos previos con antibiótico o antifúngicos o terapia mixta; b) por micción reciente, a menudo secundaria a cistitis; c) obstrucción uretral o por pH urinario muy bajo.

En el cuadro 7 se muestra el estudio de Holá V *et al.* <sup>(27)</sup>, de 535 catéteres urinarios procesados se aislaron 1,555 microorganismo, el número de aislados por catéter fue de una a seis especies. Las especies más frecuentemente fueron: *E. faecalis* (294 aislados); *E. coli* (213 aislados); *P. aeruginosa* (148 aislados) y *Candida albicans* (141 aislados).

Cuadro 7. Microorganismos aislados en 535 catéteres urinarios procesados <sup>(27)</sup>.

Número de catéteres	Número de especies
69	1
141	2
160	3
108	4
50	5
7	6

### I.1.7.1 Criterios de Diagnóstico para las IVU's ocasionadas por *Candida spp.*

Mundialmente hay discrepancias respecto al número de colonias de levaduras y las técnicas de recolección que debe considerarse para la clasificación del hallazgo de levaduras en orina: contaminación, colonización e infección de vías urinarias causadas por levaduras. El consenso de la mayoría de investigadores y el Center for Diseases Control consideran que para establecer el diagnóstico exitoso de IVU, el número de colonias es de 100,000 UFC/mL para bacterias, aunque para otros autores las cifras pueden ser de más de 100 a 1000 UFC/mL <sup>(40, 69)</sup>.

Por otra parte, en los pacientes con candiduria ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) se considera un padecimiento que ha ido en aumento. Actualmente del 19 al 44 % de las muestras de orina procesadas de los pacientes de la UCI se ha aislado alguna especie de *Candida*. La candiduria clínica es difícil de establecer y debe ser tomado en cuenta diversos parámetros para su interpretación como síntomas y signos de IVU y el número de colonias desarrolladas a partir de la orina. La mayoría de los estudiosos de la UCI consideran un cultivo de orina positivo para *Candida spp.* con  $10^3$  UFC/mL, y la candiduria intensa con la obtención de  $10^4$  UFC/mL. La detección de candiduria en pacientes internados en la UCI se asocia a tres veces la probabilidad de muerte, además de la duración de la estancia hospitalaria, edad del paciente, administración de antibióticos. La mortalidad secundaria a la candiduria se ha calculado en más de 50 % <sup>(69)</sup>.

En el cuadro 8 se resumen algunas de las publicaciones que especifican la cuenta de UFC/mL en la orina de pacientes con IVU por *Candida spp.* Los valores aceptados son de 10,000 a 15,000UFC/mL <sup>(71)</sup>. Otro parámetro que deberá tomarse en cuenta es el género del paciente.

Cuadro 8. Diversas publicaciones sobre las cuentas de UFC/mL e infección de vías urinarias por levaduras.

Autor/Año	Número de UFC/mL	Diagnóstico
Tokunaga <i>et al.</i> <sup>(68)</sup> 1992.	10,000	Infección de vías urinarias
Majoros <i>et al.</i> <sup>(39)</sup> 2002.	10,000	Colonización
De Oliveira <i>et al.</i> <sup>(18)</sup> 2001.	10,000	Colonización
	20,000	Infección de vías urinarias
Achkar <i>et al.</i> <sup>(1)</sup> 2010.	1000 a 10,000	Colonización
Bonifaz TA. <sup>(9)</sup> 2012.	1000	Infección de vías urinarias
Manzano-Gayosso <i>et al.</i> <sup>(41)</sup> 2008.	>10,000	Infección de vías urinarias

El aislamiento de las colonias levaduriformes se da en diferentes medios de cultivo como agar McConkey®, agar Sangre®, agar Uriselect®, CHROMagar Candida™; los dos últimos permiten la identificación presuntiva de los hongos levaduriformes uropatógenos.

Con el sedimento de la orina se deberá realizar los siguientes procedimientos de laboratorios: A) examen directo con hidróxido de potasio (KOH) al 10 o 20 %; frotis y teñir con Gram, Wright, Giemsa, PAS y Papanicolaou, para la observación de blastoconidios incontables, pseudohifas e hifas. B) Cultivo en agar dextrosa Sabouraud con y sin la adición de cloranfenicol y cicloheximida, ya que algunas especies de *Candida* no crecen en presencia de cicloheximida (*C. glabrata* y *C. parapsilosis*). C) Medios de cultivo selectivos útiles para el trabajo de rutina y para el aislamiento primario como agar Biggy® (Nickerson®) (Biggy, de las siglas en inglés bismuth glucosa glycine yeast) los cuales contienen gran cantidad de citratos, cuyo fundamento es eliminar la biota bacteriana habitual; así como la presencia de sulfitos que son reducidos a sulfuros, las colonias son de color marrón claro y oscuro. Los cultivos cromogénicos permiten la identificación presuntiva de diversos microorganismos. CHROMagar Candida™, la composición de este medio incluye sustratos artificiales cromogénicos que liberan compuestos de diversos colores al ser degradados por enzimas ( $\beta$ -galactosaminidasa). La identificación de algunas especies de *Candida* son: *C. albicans*, verde claro, *C. dubliniensis*, verde oscuro, *C. tropicalis*, azul metálico, *C. krusei*, rosado, *C. glabrata*, morado. Además, se pueden visualizar asociación de especies. Otros medios son Candiselect y Candida ID,

los cuales permiten la identificación de las especies, sin embargo, los colores son diferentes en cada uno de los medios, los resultados se comparan con el inserto <sup>(36)</sup>.

La identificación fenotípica de las levaduras se lleva a cabo mediante pruebas fisiológicas y morfológicas, las más comunes son <sup>(47)</sup>:

1. Filamentación en suero. Se realiza con suero humano, agar Mueller-Hinton® <sup>(58)</sup>. Prueba presuntiva para *C. albicans* y *C. dubliniensis* en el que se forma un tubo germinativo de aproximadamente 5 a 15 µm de longitud.
2. Producción de pseudohifas y clamidoconidios <sup>(42)</sup>. En medios nutricionalmente pobres con un tensoactivo (Tween 80 al 1 %) como agar harina de maíz o arroz. Las especies que forman pseudohifas y clamidoconidios son *C. albicans* y *C. dubliniensis*; solo pseudohifas *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. krusei*, *C. guilliermondi* a excepción de *C. glabrata*, que solo genera blastoconidios.
3. Pruebas bioquímicas. Fermentación (zimograma) y asimilación (auxanograma) de carbohidratos y otros sustratos. Existen diversos métodos comerciales como el sistema API 20 AUX®, API C32®, Auxacolor® y Vitek®, los cuales permiten la identificación de la mayoría de las levaduras patógenas (Fig. 3) (Fig.4).

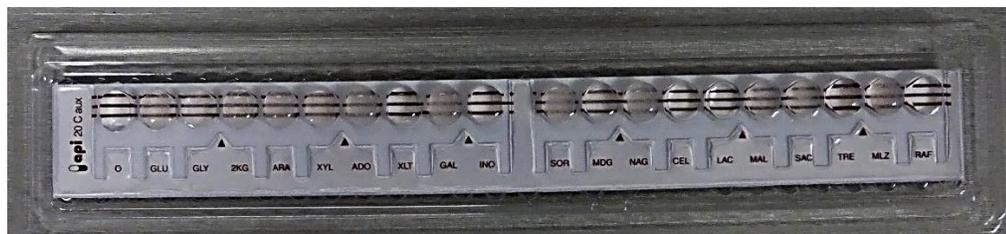


Figura 3. Galería de API 20 C AUX® que corresponde al desarrollo de *C. parapsilosis* (Clave 75785) en diferentes sustratos que asimiló.



Figura 4. Equipo Vitek 2<sup>®</sup>. Sistema automatizado para la identificación de levaduras.

### I.1.8 Tratamiento

La presencia de levaduras en la orina debe ser valorada para tomar la decisión apropiada y así establecer el tratamiento antifúngico adecuado y oportuno. El antifúngico más utilizado para el tratamiento en los pacientes con cistitis causada por *Candida* spp. ha sido fluconazol, debido a la buena eliminación del fármaco; éste se administra en los pacientes con candiduria sintomática y que presentan el riesgo de infección ascendente. En los recién nacidos, el tratamiento con fluconazol da una biodisponibilidad del 90 %; se difunde por todo el organismo, se concentra en la orina y en la piel <sup>(11)</sup>. Por otro lado, en general en la candiduria asintomática causada por especies de *Candida*, no se administra tratamiento, excepto en pacientes con los siguientes factores predisponentes: neutropénicos, trasplantados renales y en aquellos con manipulación intensa del sistema genitourinario <sup>(31, 62)</sup>.

Otro dato que debe ser tomada en cuenta durante el tratamiento de las candidurias es el recambio del catéter, procedimiento que por sí sólo lleva a una mejoría de la candiduria hasta en el 40 % de los casos. Las recaídas son relativamente frecuentes en los pacientes a los que no se les retira el catéter urinario, a pesar de la administración del antifúngico <sup>(64, 68)</sup>. Una de las indicaciones para retirar el catéter urinario es por la presencia de biopelícula, ya que no se garantiza el éxito al tratamiento establecido <sup>(68)</sup>.

Las equinocandinas tienen un resultado exitoso en las IVU's persistentes causadas por *C. glabrata* resistente <sup>(64)</sup>; sin embargo, las guías de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas en América (IDSA, siglas en inglés) no recomiendan la administración de este fármaco para el tratamiento de las IVU's causadas por especies de *Candida* diferentes a *C. albicans*, debido a que los datos clínicos

disponibles son muy limitados <sup>(52)</sup>. La caspofungina es un derivado sintético de la neumocandina B que actúa a nivel de la pared celular (inhibe la 1,3-β-D-glucano sintetasa), es efectivo contra *Candida spp.* en infecciones de vías urinarias, principalmente en pacientes inmunosuprimidos que no responden a la terapia convencional.

Estudios comparativos entre la administración de fluconazol y anfotericina B en pacientes con IVU's han demostrado una curación de IVU a las 24 h después de la administración de anfotericina B, que con fluconazol <sup>(70)</sup>. Existen otros estudios similares en población de ancianos, aunque hubo una menor supervivencia en los pacientes que fueron tratados con anfotericina B <sup>(30)</sup>. La IDSA sugiere no utilizar anfotericina B liposomal como primera opción en pielonefritis debido a los niveles bajos del fármaco en el tejido renal y al fracaso en el tratamiento de la pielonefritis causado por *Candida spp.* en animales <sup>(2)</sup>.

Los pacientes con IVU's causadas por especies de *Candida* resistentes a los azoles como *C. glabrata*, *C. krusei* y *C. tropicalis* se les indican tratamientos alternativos, en algunos pacientes se presentan complicaciones, especialmente en pacientes diabéticos, es cuando se modifica el tratamiento, ya que puede poner en riesgo la vida del paciente <sup>(73)</sup>.

Otro de los azoles indicados en la IVU's es itraconazol con menores efectos colaterales. En los casos de mayor gravedad de la IVU y/o que el agente aislado sea *C. glabrata* o *C. krusei* se indica voriconazol, posaconazol y ravuconazol, triazoles de segunda generación y de amplio espectro que resultan exitosos en casos donde las especies de *Candida* son altamente resistentes a los otros azoles.

## II. Planteamiento del problema

Actualmente las infecciones de vías urinarias causadas por hongos levaduriformes son un problema importante de salud pública mundial, la trascendencia radica en el aumento de estas infecciones, debido al mayor número de factores de riesgo que presentan los pacientes hospitalizados, como el uso de catéter urinario, administración de antimicrobianos de amplio espectro, factores que incrementan las IVU's del 22 al 40 %. En México, este tipo de infecciones se ha identificado en 1 de cada 4 pacientes con infecciones nosocomiales y la aplicación de catéter urinario. La frecuencia de IVU por especies de *Candida* es de 5 al 12 % asociada a DM2, trasplantes renales y a factores iatrogénicos.

El diagnóstico es casi siempre oportuno cuando el patógeno causal es una bacteria, pero en caso de las levaduras, el diagnóstico a menudo es tardío, aunado a que el hallazgo de cualquier levadura en el cultivo de orina aún es controvertido, así como el consenso de los parámetros más adecuados para identificar la infección de vías urinarias, la colonización y la contaminación. Ésto va a afectar el inicio de la terapia antifúngica y podría ser un foco de diseminación de la levadura a otros órganos. Por lo tanto, el diagnóstico tardío podría dar la oportunidad a que la levadura se desarrolle, aumente su resistencia a los antifúngicos, quizá por la formación de biopelículas.

Es fundamental conocer la situación de las IVU's que se presentan en los hospitales generales que atienden a este tipo de pacientes, con la finalidad de realizar un diagnóstico temprano y la administración de un tratamiento oportuno para evitar que el desenlace sea fatal para el paciente.

### III. Objetivo General

Identificar género y especie de las levaduras causantes de infección de vías urinarias en pacientes ingresados en diferentes servicios de un Hospital General de 2014 a 2017.

#### III.1 Objetivos Particulares

Identificar los aislados levaduriformes obtenidos en los cultivos de orina y causantes de infección de vías urinarias en los pacientes hospitalizados.

Relacionar los cultivos positivos a levaduras y los factores de riesgo de los pacientes con infección de vías urinarias.

Revisar la base de datos de los cultivos de orina positivos a hongos levaduriformes y procesados en el laboratorio de Microbiología del Hospital General "Dr. Darío Fernández" de 2014 a 2017.

#### IV. Material y Método

Estudio observacional, descriptivo y retrospectivo de 2014 a 2017 de los aislados levaduriformes obtenidos de los cultivos de orina de pacientes atendidos en los servicios de Medicina interna, Cirugía, Ginecología y la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital General “Dr. Darío Fernández Fierro”, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado.

De la base de datos del laboratorio se obtuvieron el número total de estudios realizados en el periodo de estudio, los datos demográficos (edad y género) y servicio de atención de los pacientes con urocultivo positivo a levaduras.

##### A. Recolección de las muestras de orina.

Las condiciones de obtención de la orina juegan un papel fundamental en la confiabilidad de los resultados del análisis microbiológico, ya que la microbiota habitual del tercio distal de la uretra y de los genitales externos puede contaminar la muestra de orina.

Todas las muestras de orina se recolectaron en frascos estériles usando técnicas asépticas adecuadas de acuerdo a la descripción de Landman <sup>(34)</sup>, mediante una jeringa, la cual se introduce directamente en la pared del tubo de goma y se aspira la orina; la jeringa deberá estar estéril para evitar contaminación del catéter urinario para prevenir infecciones en vías urinarias.

##### B. Aislados levaduriformes

Todas las muestras fueron inoculadas mediante un asa calibrada en medios de agar sangre<sup>®</sup>, agar chocolate<sup>®</sup> y agar McConkey<sup>®</sup>, se incubaron a 37 °C durante 24 h. Las colonias levaduriformes fueron consideradas positivas con cuentas de  $\geq 100,000$  UFC/mL <sup>(60)</sup>.

##### C. Purificación de los cultivos levaduriformes

A las colonias crecidas de aspecto levaduriforme se les realizó frotis y tinción Gram, para observar y diferenciar la morfología microscópica de las levaduras (blastoconidios de aproximadamente 2 a 4  $\mu\text{m}$ , pseudohifas cortas y largas e hifas) <sup>(7)</sup>. Las colonias levaduriformes fueron purificadas e inoculadas en CHROMagar Candida™ por estría de agotamiento para la obtención de cultivos monospóricos <sup>(50)</sup>.

#### D. Identificación Fenotípica

Una vez purificadas las colonias se sembraron en agar dextrosa Sabouraud (ADS) se incubaron a 30 °C por 48 h. A partir de ese crecimiento se inocularon en ADS adicionado con cloranfenicol y cicloheximida. *Candida albicans*, *C. dubliniensis* y *C. tropicalis* se desarrollan de manera eficiente, sin embargo, especies como *C. parapsilosis* y *C. glabrata* son inhibidas en este medio por la presencia de cicloheximida. Las características de las colonias son de aspecto cremoso, de superficie lisa, blanquecinas, bordes regulares. Algunas de superficie rugosa como *C. parapsilosis* y *C. krusei* <sup>(7)</sup>.

Las otras pruebas fenotípicas realizadas a todos los aislados fueron a) la formación de tubo germinativo en agar Mueller-Hinton® <sup>(58)</sup> y b) producción de clamidoconidios, hifas y pseudohifas en agar harina de maíz adicionado en tween 80 al 1 %® por la técnica de Dalmau <sup>(42)</sup>. a) Para la formación de tubo germinativo se tomó una pequeña porción de la colonia de 24 h de crecimiento en ADS y se sembró por estría en el centro y sobre la superficie de la placa de agar Mueller-Hinton®, inmediatamente después se colocó un cubreobjeto estéril y se incubó a 37 °C por 2 h. Posteriormente se observaron directamente al microscopio, dos especies forman estas estructuras: *C. albicans* y *C. dubliniensis*. b) Producción de pseudohifas y clamidoconidios en agar Harina de Maíz® (AHM) y agar Tabaco (AT); el primero se inoculó por la técnica de Dalmau <sup>(42)</sup>, la cual consistió en tomar con el asa bacteriológica una pequeña cantidad de la colonia, se sembró por dos líneas separadas por 1 cm, sobre el AHM; posteriormente, se colocó un cubreobjetos cubriendo la estría de siembra; las placas se incubaron a 28 °C durante 72 h. El segundo por puntillero, con un palillo estéril se tomó una pequeña porción de la colonia y se colocó sobre la superficie del agar, se incubó a 30 °C durante 72 h. Del crecimiento colonial se valoró el aspecto de la colonia rodeada por un halo filamentoso; la morfología microscópica por examen directo con azul de algodón. *C. albicans* y *C. dubliniensis* forman clamidoconidios. Todas las especies de *Candida spp.* desarrollan pseudohifas; excepto *C. glabrata*.

La inoculación de las placas de CHROMagar Candida™ (CH-A), se llevó a cabo con las colonias desarrolladas en ADS por 24 h, se sembraron por estría de aislamiento, se incubaron a 37 °C por 48 h. La identificación presuntiva de alguna de las especies y la evidencia de asociación de dos o más especies de levaduras del género *Candida spp.* y *Trichosporon spp.* por la coloración y el aspecto de las colonias <sup>(25, 47, 55)</sup>. (Cuadro 9)

Cuadro 9. Color y aspecto de las colonias de *Candida* spp, y *Trichosporon* spp. en el medio CHROMagar Candida™ (7, 42, 50).

Especie	Aspecto de la colonia	Color de las colonias
<i>C. albicans</i>	Cremosa	Verde claro
<i>C. tropicalis</i>	Cremosa	Azul metálico
<i>C. krusei</i>	Rugosa, seca	Rosa pálido con un margen blanco
<i>C. glabrata</i>	Cremosa	Purpura
<i>C. dubliniensis</i>	Cremosa	Verde oscuro
<i>C. parasilopsis</i>	Cremosa y/o rugosa	Rosa pálido
<i>Trichosporon</i> spp.	Rugosa, seca y/o húmeda	Azul

Métodos de asimilación de diversos sustratos por los sistemas manuales (API 20 AUX®) o automatizado (Vitek 2®), para identificar 34 especies de levaduras diferentes de importancia médica. Las galerías de API 20 AUX® se inocularon a partir de un cultivo levaduriforme de 24 h de crecimiento en ADS, se realizó una suspensión en 2 mL de solución salina estéril hasta obtener una turbidez igual a 2 de Mcfarland ( $1 \times 10^8$  UFC); de la cual se transfirieron 100  $\mu$ L a la ampolleta C Medium, se homogenizó evitando generar burbujas; se llenaron los pozos con la suspensión, se incubaron a 30 °C durante 48 h. La observación de la turbidez en el pozo se consideró positiva, en comparación con la del pozo control negativo. Las lecturas se realizaron formando tripletes para obtener el perfil numérico de siete cifras, el cual se comparó con el catálogo analítico o programa informático de identificación proporcionado por el fabricante.

Sistema automatizado Vitek 2®: este sistema es automatizado para la detección del metabolismo fúngico que puede identificar levaduras y organismos afines en 15 h. Está basado en tecnología de fluorescencia y se compone con tarjetas de análisis con 63 pocillos, y una computadora satélite para la obtención de información, un módulo de incubación y el módulo principal, el cual procesa la información mediante un software de análisis. El sistema Vitek 2® permite la identificación de 51 especies diferentes y al igual que los sistemas semi automatizados requieren pruebas morfológicas adicionales. Para llevar a cabo la identificación de la levadura patógena involucrada, primero se debe tener un crecimiento colonial de 24 h y preparar una suspensión en solución salina, ajustándola a la escala de 2 de McFarland. La inoculación de las tarjetas, el sellado y la incubación se realiza de forma

automatizada a 30 °C por 15 h. La lectura y la interpretación de los resultados es automática. Las identificaciones menores al 85 % de confiabilidad deben ser evaluadas, valorando las características morfológicas, que no sean cultivos mixtos en CHROMagar Candida™ y otras pruebas complementarias necesarias para la identificación aceptable de la levadura problema <sup>(36)</sup>.

#### E. Análisis estadísticos.

Para el análisis de resultados se obtuvieron porcentajes de urocultivos positivos a levaduras; relación entre urocultivos positivos y género, grupo de edad, los años de estudio, factores de riesgo, agentes etiológicos y asociaciones de especie.

La prueba binomial de una muestra (prueba no paramétrica) se realizó para valorar la diferencia entre el género de los pacientes. Los datos se analizaron el programa IBM® SPSS® v20.0, con valor significativo de  $p < 0.05$ .

## Resultados

Del 1<sup>o</sup> de enero de 2014 a 31 de diciembre del 2017 se procesaron 21,438 muestras de orina, de las cuales 4,335 (20.22 %) fueron cultivos positivos; 4,145 (95.89 %) de los aislamientos correspondieron a bacterias y 178 (4.11 %) a colonias levaduriformes. Todos los cultivos positivos presentaron >100,000 UFC/mL y fueron causantes de infección de vías urinarias. (Fig. 5). En 28 de las muestras se realizó repetición en dos a tres e incluso en un caso cuatro ocasiones con la obtención del mismo uropatógeno.



Figura 5. Aislamiento primario de colonias levaduriformes sobre agar chocolate y agar sangre de muestras de orina de dos pacientes con IVU por levaduras (izq. 1701230193 y der. 1703220254).

Los 178 aislados levaduriformes se obtuvieron del procesamiento de la orina de 125 pacientes atendidos en diversos servicios como: Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), Medicina Interna (MI), Cirugía, Consulta externa (CE) y Nefrología (Nefro). La distribución por género de los pacientes se muestra en la figura 6, donde hubo ligero predominio de las mujeres (73 pacientes). Esta diferencia no fue significativa ( $p=0.74$ ).



Figura 6. Distribución por género de los 125 pacientes con IVU por levaduras.

El rango de edad fue de 23 a 95 años con un promedio de 65 años. El mayor número de pacientes se presentó entre los 50 a 89 años (82.4 %) (Cuadro 10).

Cuadro 10. Rango de edad en 125 pacientes con IVU incluidos en el estudio.

Intervalo de edad	Número de Pacientes	Porcentaje
> a 30	2	1.6
30 a 39	5	4.0
40 a 49	12	9.6
50 a 59	31	24.8
60 a 69	21	16.8
70 a 79	26	20.8
80 a 89	25	20.0
90 a <	3	2.4

En la Figura 7 se muestra la distribución de los pacientes atendidos en los diferentes servicios, donde fue recolectada la orina. Principalmente de los pacientes hospitalizados en la UCI (de 57 (46 %) pacientes), seguido por los pacientes de MI (49 (39 %) pacientes).

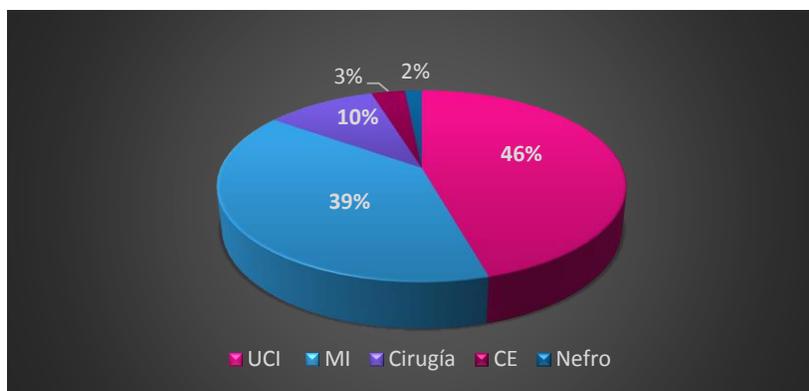


Figura 7. Distribución de los 125 pacientes con IVU en diferentes servicios de atención hospitalaria.

Los cultivos de orina positivo a levaduras por año de estudio se presentan en el cuadro 11. En los años 2015 y 2016 se aislaron el menor (2.43 %) y el mayor (7.76 %) número de levaduras causantes de IVU en los pacientes hospitalizados.

Cuadro 11. Número y porcentaje de urocultivos positivos por año de 125 pacientes con IVU causados por hongos levaduriformes.

Año	Urocultivos positivos >100,000UFC/mL	Hongos levaduriformes	Porcentaje de muestras positivas a levaduras
2014	950	41	4.32
2015	1235	30	2.43
2016	606	47	7.76
2017	1564	60	3.84
Total	4335	178	4.11

En la figura 8 se muestra los aislamientos por mes y año, en general se observó variabilidad, aunque fue evidente la tendencia de coincidencia en el mes de julio en dos años (2014 y 2017); y en octubre en dos años (2014 y 2016).

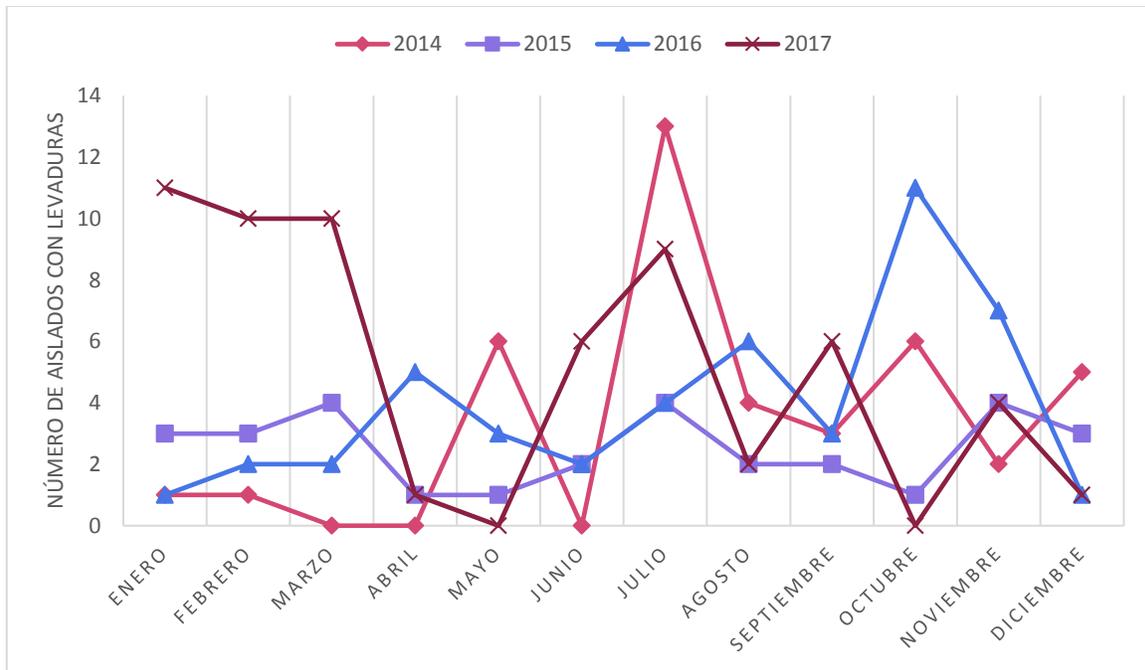
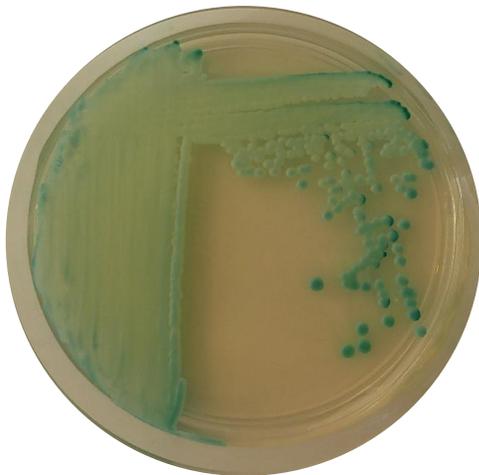


Figura 8. Frecuencia de tiempo del número de levaduras aisladas por mes y año en el periodo de 2014 a 2017.

De los 178 hongos levaduriformes aislados, 168 (94.4 %) correspondieron a especies del género *Candida* y 10 (5.6 %) aislados a *Trichosporon* spp. Las tres especies de *Candida* más frecuentes fueron *C. albicans* en el 48.8 %, seguida de *C. tropicalis* en el 24.1 % y *C. glabrata* en el 10.6 %. *Trichosporon asahii* fue el más común en el 5.1 % (Fig. 9) (Cuadro 12).

A)



B)



C)

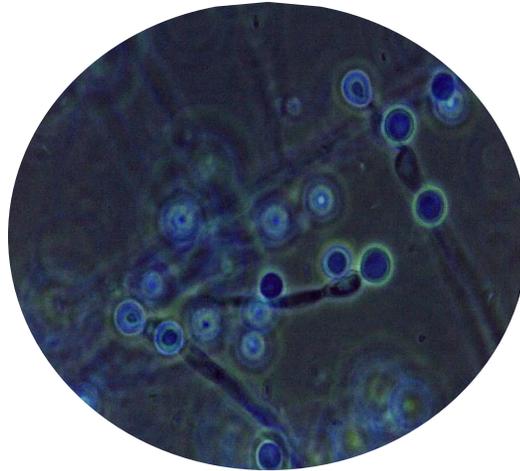


Figura 9. A) Crecimiento de un aislado de *C. albicans* (clave 12420) en CHROMagar Candida®; B) Formación de tubo germinativo en agar Mueller-Hinton®. y C) Clamidoconidios desarrollados en agar tabaco.

Cuadro 12. Aislamiento de levaduras en los urocultivos de 125 pacientes estudiados.

Especie	Número de aislados	Porcentaje
<i>C. albicans</i>	87	48.8
<i>C. tropicalis</i>	43	24.1
<i>C. glabrata</i>	19	10.6
<i>C. parapsilosis</i>	8	4.5
<i>C. krusei</i>	6	3.4
<i>C. lusitaniae</i>	1	0.6
<i>C. utilis</i>	2	1.1
<i>C. norvegensis</i>	1	0.6
<i>C. kefyr</i>	1	0.6
<i>T. asahii</i>	9	5.1
<i>T. mucoides</i>	1	0.6
Total	178	100.0

En las muestras de orina de 21 pacientes (16.8 %) con IVU se aislaron la asociación de 2 o 3 especies de hongos levaduriformes, lo que representó 44 aislados. De *Candida* spp. 40 aislados, donde la asociación más común fue *C. albicans/C. glabrata* (13 asociaciones) y *C. albicans/C. tropicalis* (2 asociaciones); mientras que *Trichosporon* spp. (4 asociaciones), en dos se presentó la asociación de tres especies: 1) *T. mucoides*, *C. albicans* y *C. glabrata*; 2) *T. asahii*, *C. albicans* y *C. parapsilosis* (Fig. 10) (Cuadro 13).

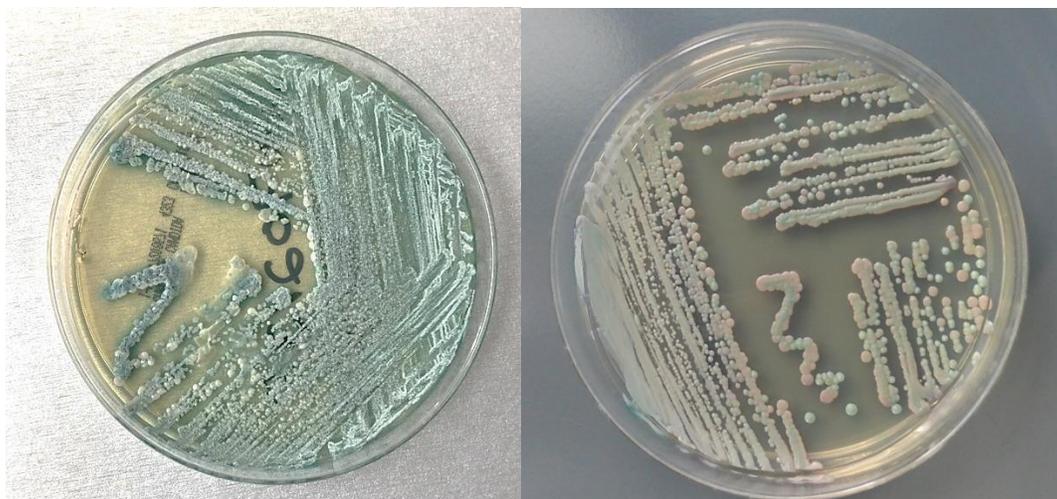


Figura 10. Izq. Asociación de *T. asahii/C. albicans/C. parapsilosis* (Clave 1605160245). Der. Asociación *C. albicans/C. glabrata* (Clave 1604060234).

Cuadro 13. Asociación de géneros y especies en las muestras de orina de 21 pacientes hospitalizados con IVU.

Número de patógenos	Pacientes con infección en vías urinarias	Porcentaje	Especies asociadas	Número de repetición de asociación
2	19	15.2	<i>C. albicans</i>	17
			<i>C. glabrata</i>	15
			<i>C. tropicalis</i>	3
			<i>C. krusei</i>	1
			<i>T. asahii</i>	2
3	2	1.6	<i>C. albicans</i>	2
			<i>C. glabrata</i>	1
			<i>C. parapsilosis</i>	1
			<i>T. asahii</i>	1
			<i>T. mucoides</i>	1

*Candida albicans* fue la especie que presentó más asociaciones en las infecciones de vías urinarias (en 19 muestras), seguida de *C. glabrata* en 16 muestras, *C. tropicalis* en 3 muestras y *T. asahii* en 3 muestras (Fig. 11).

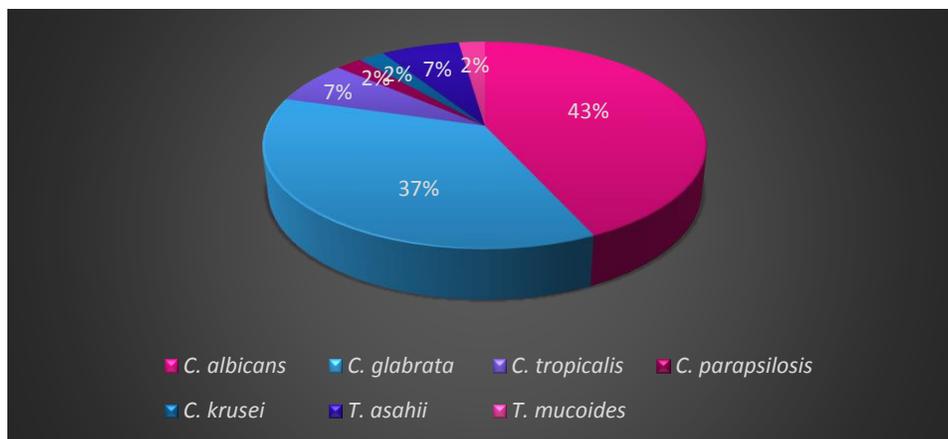


Figura 11. Porcentaje de especies levaduriformes asociadas y que fueron aisladas de los pacientes con IVU causada por levaduras.

Finalmente, otros de los microorganismos relacionados con las IVU fueron las bacterias, en total 4,145 (95.89 %). En el cuadro 14 se muestra las bacterias más comunes, *E. coli* representó el 59.18 % de los casos.

Cuadro 14. Bacterias aisladas y causantes de IVU en los pacientes hospitalizados durante el período 2014-2017.

Bacteria	Numero de Aislamientos	Porcentaje
<i>Escherichia coli</i>	2453	59.18
<i>Klebsiella pneumoniae</i> spp. <i>pneumoniae</i>	225	5.43
<i>Proteus mirabilis</i>	106	2.56
<i>Enterococcus faecalis</i>	99	2.39
<i>Morganella morganii</i> spp. <i>morganii</i>	57	1.37
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	54	1.30
<i>Klebsiella oxytoca</i>	53	1.28
<i>Citrobacter freundii</i>	48	1.16
<i>Streptococcus agalactiae</i>	37	0.89
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	22	0.53
Otras	991	23.91

Los tres factores de riesgo más comunes observados en los pacientes fueron: aplicación de catéter urinario en 63 (50.4 %), el uso prolongado de antibióticos en 61 (48.8 %) pacientes y diabetes mellitus en 51 (40.8 %) (Cuadro 15). En el cuadro 16 se muestra la relación entre los factores de riesgo y la levadura causante de IVU, en 125 pacientes. En 33 (26.4 %) de ellos se presentó la asociación de dos factores principalmente septicemia y la aplicación de catéter urinario, relacionados con el grupo de edad entre los 50 a 59 años. La especie levaduriforme causante de IVU fue *C. albicans* en 18 pacientes y *C. tropicalis* en 10 de los pacientes; otro de los hallazgos de interés fue la asociación de especies levaduriformes, donde *C. albicans* y *C. glabrata* se aislaron en 4 pacientes. En 23 (18.4 %) de los pacientes con tres factores de riesgo (septicemia, diabetes mellitus y la aplicación de catéter urinario), en el grupo de edad de los 70 a 79 años; las principales levaduras aisladas fueron *C. albicans* en 16 pacientes y *C. glabrata* en 8 pacientes, las asociaciones observadas fueron *C. albicans* y *C. glabrata* en 7 pacientes y 2 asociaciones de 3 uropatógenos de especies levaduriformes (*C. albicans*, *C. glabrata* y *T. mucoides*; *C. albicans*, *C. parapsilosis* y *T. asahii*) en 2 pacientes. En este grupo de pacientes se presentó el mayor número de fallecimientos de 8/23, los aislamientos de levaduras fueron de una a tres especies. En 21 (16.8 %) pacientes presentaron la asociación de septicemia y neumonía, en el grupo de edad de 50 a 59 años, donde *C. albicans* se aisló en 15 pacientes y *C. tropicalis* en 6 pacientes. Por otro lado, en 21 (16.8 %) pacientes incluidos en el grupo de edad de los 50 a 59 años mostraron la relación de diabetes mellitus, la administración de antimicrobianos y neumonía, con el aislamiento de *C. albicans* en 10 pacientes y *C. tropicalis* en 7 pacientes, con una sola asociación entre *C. albicans* y *C. glabrata*. Finalmente, en 5 (4.0 %) pacientes en el rango de edad de 60 a 69 años con 4 factores de riesgo (septicemia, DM, aplicación de catéter urinario y uso prolongado de antibióticos) observado en 2 pacientes, la principal levadura aislada fue *C. albicans* en 3 pacientes, y las asociaciones fueron *C. albicans* y *C. glabrata*; *C. albicans* y *C. krusei*; el rango de variación de la edad prevalece entre los 60 a 69 años.

La mortalidad observada fue en 21/125 pacientes (16.8 %), las dos especies levaduriformes aisladas más comunes fueron *C. albicans* en 13 pacientes y *C. tropicalis* en 6 pacientes, además en 3 la asociación de *C. albicans* y *C. glabrata*. Otro hallazgo interesante es la diseminación de las mismas especies a la sangre, debido al aislamiento de las mismas en 9 hemocultivos.

Cuadro 15. Principales factores de riesgo presentes en los 125 pacientes hospitalizados con IVU causadas por levaduras.

Factor de riesgo	Co-morbilidad	No. de pacientes
Catéter urinario	Insuficiencia renal crónica, Trasplante renal, Diálisis peritoneal continua ambulatoria	63
Uso prolongado de antibióticos	EPOC, Neumonía	61
Diabetes mellitus	Cetoacidosis, absceso renal y perianal	51
Septicemia	-----	36
Cirugías	Laparotomías, quiste de endometrio y páncreas	20
Edad avanzada	Atrofia de vías urinarias como prostática	8
Enfermedad Vascular Cerebral	-----	4
Neoplasias	Mielomas, Metástasis	4
Anormalidades anatómicas en el tracto urinario	Divertículos, Fistulas uretrales	3
Síndrome febril	-----	1
Pielonefritis	-----	1
Retención de orina	-----	1

Cuadro 16. Relación de factores de riesgo y/o co-morbilidades de 125 pacientes con IVU por levaduras y la especie causal.

Factor riesgo/co-morbilidad	No. de Pacientes	Total de pacientes	Uropatógeno levaduriforme	No. de pacientes con el desarrollo del uropatógeno
Septicemia y Catéter	10	33	<i>C. albicans</i>	18
			<i>C. tropicalis</i>	10
			<i>C. glabrata</i>	5
DM2 y Catéter	7		<i>T. asahii</i>	3
			<i>C. parapsilosis</i>	1
			<i>C. krusei</i>	1
Otros	16		<i>C. norvegensis</i>	1
			<i>C. albicans</i>	16
			<i>C. glabrata</i>	8
Septicemia, DM2 y Catéter	9	23	<i>C. tropicalis</i>	4
			<i>C. parapsilosis</i>	2
			<i>T. asahii</i>	2
DM2, Catéter y Uso prolongado de antibióticos	6		<i>C. kefyi</i>	1
			<i>T. mucoides</i>	1
			<i>C. albicans</i>	7
Otros	8		<i>C. tropicalis</i>	3
			<i>C. krusei</i>	2
			<i>T. asahii</i>	2
Catéter	11	15	<i>C. glabrata</i>	1
			<i>C. lusitaniae</i>	1
			<i>C. albicans</i>	15
DM2	3		<i>C. tropicalis</i>	6
			<i>C. parapsilosis</i>	1
			<i>C. albicans</i>	10
Edad Avanzada	1		<i>C. tropicalis</i>	7
			<i>C. glabrata</i>	2
			<i>C. parapsilosis</i>	1
Septicemia/Neumonía	7	21	<i>C. utilis</i>	1
			<i>C. krusei</i>	1
			<i>T. asahii</i>	1
DM2/Cetoacidosis	3		<i>C. albicans</i>	10
			<i>C. tropicalis</i>	7
			<i>C. glabrata</i>	2
Otros	11		<i>C. parapsilosis</i>	1
			<i>C. utilis</i>	1
			<i>C. krusei</i>	1
DM2 y Uso prologado de antibióticos/Cetoacidosis	6	21	<i>T. asahii</i>	1
			<i>C. albicans</i>	5
			<i>C. tropicalis</i>	2
Septicemia y Uso prologado de antibióticos/Neumonía	4		<i>C. glabrata</i>	1
			<i>C. parapsilosis</i>	1
			<i>C. utilis</i>	1
otros	11		<i>C. krusei</i>	1
			<i>C. albicans</i>	5
			<i>C. tropicalis</i>	2
Septicemia, DM2, Uso prologado de antibióticos/Neumonía	4	7	<i>C. glabrata</i>	1
			<i>T. ashaii</i>	1
			<i>C. albicans</i>	3
Septicemia, Catéter y Uso prologado de antibióticos/Neumonía	1		<i>C. tropicalis</i>	2
			<i>C. glabrata</i>	1
			<i>T. ashaii</i>	1
Otros	2		<i>C. albicans</i>	3
			<i>C. tropicalis</i>	2
			<i>C. glabrata</i>	1
Septicemia, DM2, Catéter y Uso prologado de antibióticos	2	5	<i>C. krusei</i>	1
			<i>C. albicans</i>	3
			<i>C. tropicalis</i>	2
Septicemia, Catéter, Uso prologado de antibióticos y Edad avanzada	1		<i>C. glabrata</i>	1
			<i>C. albicans</i>	3
			<i>C. krusei</i>	1
Otros	2		<i>C. albicans</i>	3
			<i>C. tropicalis</i>	2
			<i>C. glabrata</i>	1

## Discusión

La infección de vías urinarias es una enfermedad de amplia distribución mundial, la cual va en aumento, debido al incremento de los factores de riesgo asociados a los pacientes hospitalizados en áreas críticas lo que favorece este tipo de infecciones. De acuerdo con la Dirección General de Epidemiología en México, las IVU's ocuparon el tercer lugar de las 20 causas de morbilidad en el período de 2003 a 2008. Algunos autores mexicanos consideraron que las IVU's se identificaron en uno de cada cuatro pacientes con infección nosocomial, cuyo factor de riesgo primario fue el uso de catéter urinario en el 2 % de todas las muestras de pacientes hospitalizados <sup>(35)</sup>. En EUA en el 2005, reportaron que el 15.5 % de los pacientes hospitalizados por IVU, se presentaron en la edad mayor a 65 años, en cambio en el presente estudio la mayoría de los pacientes se ubicaron en el grupo de edad de los 50 a 89 años. Por otro lado, Pavanello *et al.* <sup>(54)</sup> consideraron que la IVU fue la primera causa de hospitalización en los pacientes de su estudio, cuyo principal factor de riesgo asociado fue la aplicación de catéter urinario. La candiduria asociada a catéter es un evento común en los pacientes hospitalizados en la UCI <sup>(32)</sup>. Este hallazgo coincide con el presente trabajo, ya que el 50.4 % de los pacientes tuvieron ese factor de riesgo, seguido del uso prolongado de antimicrobianos de amplio espectro en el 48.8 % de los pacientes.

Las IVU's afectan a hombres y mujeres, sin embargo, en la literatura se muestra que las mujeres son más susceptibles a padecer estas infecciones, debido a condiciones anatómicas propias de la mujer <sup>(38)</sup>. Pigrau *et al.* <sup>(56)</sup> estimaron que del 10 al 30 % de las mujeres presentaron IVU causada por levaduras, con un aumento en las últimas dos décadas. En el presente estudio las mujeres estuvieron más afectadas hasta en el 58 % de los casos, aunque sin diferencia estadística.

En este trabajo la distribución de los pacientes con diagnóstico de IVU causada por hongos levaduriformes mostraron variaciones por año. En el 2014, la frecuencia fue del 4.32 %; en el 2015 se observó un decremento a 2.43 %, mientras que en el año 2016 se incrementó al 7.76 %; y en el 2017 disminuyó nuevamente al 3.84 %. En la encuesta realizada por Bouza *et al.* <sup>(10)</sup> en 228 hospitales de 29 países europeos demostraron que las IVU's causadas por *Candida spp.* se presentaron en el 9.4 % de las infecciones; mientras que en países como Israel se encontró del 0.14 al 0.77 % de IVU por estos patógenos, por lo que su tasa fue baja. Sin embargo, es importante tomar en cuenta los servicios de hospitalización, ya que van asociados a los factores de riesgo de los pacientes. La National Nosocomial Infections Surveillance System (NINISS) de EUA durante 1989 a 1998 reportó que los aislamientos urinarios obtenidos de los pacientes hospitalizados en la UCI, el 15 %

correspondió a hongos levaduriformes <sup>(56)</sup> comparado con el 45.6 % de las levaduras aisladas de la orina de los pacientes hospitalizados en la UCI del hospital de segundo nivel durante el periodo de este estudio (2014 a 2017). Diversos autores han descrito los factores de riesgo que predominan en los pacientes que cursan con IVU causado por uropatógenos levaduriformes, los más comunes son la diabetes mellitus debido a la gran cantidad de nutrientes (glucógeno); el uso prologado de antibióticos, ya que disminuyen la biota bacteriana habitual y como consecuencia rompen con el equilibrio propiciando la colonización y la infección por *Candida*; el catéter urinario se considera un importante reservorio de microorganismos multirresistentes a los efectos físicos y químicos causando dificultad en el tratamiento de los pacientes; y en menor proporción a la anomalía anatómica en el tracto urinario, la edad avanzada y cirugías <sup>(8, 14, 17, 29, 37, 43, 49, 51, 63, 66, 72, 74)</sup>.

En México la DM2 es la tercera causa de muerte y el porcentaje de padecer esta enfermedad va en incremento; los cambios en el aumento de glucógeno y/o la cetoacidosis contribuyen a la persistencia y al desarrollo de los hongos levaduriformes en las vías urinarias, aunado al desequilibrio en el microambiente provocando la rápida infección del tracto urinario por microorganismos oportunistas como *Candida* spp.

En este estudio los principales factores de riesgo fueron DM2 en 51 pacientes, la aplicación de catéter urinario en 63 y el uso prolongado de antibióticos en 61 pacientes, es relevante tomar en cuenta que el catéter urinario interfiere con el vaciado completo de la vejiga favoreciendo la proliferación de microorganismos, además la respuesta inflamatoria facilita la adherencia de especies de *Candida* a las células epiteliales <sup>(56)</sup>. En pacientes inmunocomprometidos el único indicador de candidosis invasiva ha sido la candiduria, además el cateterismo prolongado se ha considerado como el factor de riesgo más importante seguido del uso de antimicrobianos y DM2 <sup>(4)</sup>. Algunos autores han reportado que la aplicación de catéter urinario por corto plazo condiciona mayormente la proliferación monomicrobiana, en cambio el cateterismo prologado favorece la infección polimicrobiana <sup>(56)</sup>. Por otra parte, en EUA en el periodo de 1992 a 1997 llevaron a cabo la vigilancia de infecciones nosocomiales en 112 unidades, el 40 % de los aislados de *C. albicans* estuvo asociado a la aplicación de catéter urinario <sup>(1)</sup>, lo que fue evidente que en ese país el principal factor de riesgo de IVU's fue el catéter urinario y no por diabetes mellitus, dato que es similar al presente estudio.

Otro hecho relevante a destacar y similar a lo descrito por diversos autores fue el aislamiento de bacterias consideradas la principal causa de IVU's en especial *E. coli*, ya que el diagnóstico es más

rápido por la velocidad de crecimiento de las bacterias y el uso de medios enriquecidos que favorecen su desarrollo, el tratamiento es más rápido y oportuno; en cambio cuando la infección es causada por un uropatógeno levaduriforme las condiciones cambian, así como la relación simbiótica bacteria-levadura dentro de una IVU polimicrobiana. En estos casos los criterios de diagnóstico y tratamiento cambian en el paciente <sup>(3)</sup>.

Dentro de las especies levaduriformes *Candida* spp. son las más comunes, principalmente *C. albicans* (24.0 al 68.0 %). En este trabajo *C. albicans* se identificó en el 48.8 % de los 178 aislados levaduriformes obtenidos en la orina de los pacientes con diagnóstico de IVU, seguida de *C. tropicalis* en el 24.1 % de los casos, a diferencia de las casuísticas de otros hospitales, en donde esta especie se encuentra entre la tercera y la quinta posición de la frecuencia; seguida de *C. glabrata* en el 10.6 %, la cual está ubicada como la segunda causa de IVU por hongos levaduriformes <sup>(1, 27, 40)</sup>. Mientras que, en Wisconsin, EUA no se aisló a *C. tropicalis* de las muestras de orina de pacientes con IVU <sup>(1)</sup>. Sin embargo, *C. tropicalis* es la segunda especie más aislada, la cual ha aumentado en Israel y en España, mientras que en la India es la especie aislada con mayor frecuencia hasta en el 31 %.

*Candida glabrata* es la especie que en la mayoría de los casos de este estudio estuvo asociada en las infecciones polimicrobianas en 16 de las muestras analizadas y solo en dos causó infección monomicrobiana, esto puede deberse a que *C. glabrata* no posee cambio morfológico, ya que no produce pseudohifas e hifas, estructuras relacionadas a la invasión y extensión a los tejidos <sup>(74)</sup>, o posiblemente que es mayormente una especie nosocomial exógena. Sin embargo, *Candida glabrata* posee un gen EPA1 (de la familia de EPA que contiene 23 genes) que codifica una proteína glicosilfosfatidilinositol anclada a la pared celular, la cual se ha demostrado el papel importante que juega en la adhesión a células uroepiteliales en el modelo murino <sup>(22)</sup>.

En el presente estudio, el 16.8 % de las infecciones de vías urinarias estuvieron en asociación levadura-levadura, aisladas de 21 pacientes. En el hospital de Bellvitge <sup>(56)</sup> durante 1999 mostraron que el 27 % de los urocultivos fueron polimicrobianos, donde el 15 % de la frecuencia correspondió a *C. albicans*; comparado con el 43 % de las levaduras aisladas en los pacientes con IVU's seguida de *C. glabrata* en el 37 % del presente trabajo. De los 19 pacientes (15.2 %) con infección polimicrobiana se encontró la asociación de dos uropatógenos levaduriformes, siendo el más común *C. albicans/C. glabrata* en 13 pacientes y en dos pacientes (1.6 %) con tres uropatógenos levaduriformes. Por otra parte, Pouladfar *et al.* <sup>(57)</sup> analizaron las muestras de 389 pacientes, de las cuales solo 63 pacientes (16.2 %) presentaron IVU. El 79.75 % de las infecciones fue monomicrobiana

y el 20.25 % polimicrobiana, solo 9 fueron microorganismos levaduriformes representando el 11.4 % de total de los aislados, diferente a lo obtenido en el presente estudio que fue del 16.8 %, posiblemente esta diferencia se deba, por un lado a la relación de múltiples factores de riesgo, los cuales contribuyen al incremento en las áreas hospitalarias y por el otro, al mayor número de factores de virulencia identificados en los uropatógenos como adhesinas, la formación de pseudohifas, cambio fenotípico, producción de enzimas proteolíticas y desarrollo de biopelículas; este último factor es una propiedad de la mayoría de los microorganismos, en el 68 % se clasifican como fuertes formadores de biopelículas capaces de colonizar y formar agregados con otras especies. *Candida* spp. generan biopelículas en la mucosa de vías urinarias o el lumen de catéter promoviendo la persistencia de la infección fúngica. Además, es importante tomar en cuenta que estas especies forman parte de la biota habitual de las mucosas genito-urinarias del humano en asociación a múltiples factores de riesgo en pacientes hospitalizados, hacen el terreno propicio para el incremento en la colonización de *Candida* spp. descrito del 30 al 75 % <sup>(14, 57)</sup>

En este estudio, la frecuencia de riesgo multifactorial que más presentaron los pacientes fueron dos factores de riesgo y un uropatógeno en 36 pacientes, seguido de tres factores de riesgo y un uropatógeno en 29 pacientes. Tres de las especies, *C. albicans*, *C. tropicalis* y *C. glabrata*, estuvieron relacionadas con el fallecimiento de los pacientes en 13, 6 y 4, respectivamente. Esta relación fue tomada en cuenta debido al asilamiento de *Candida* spp. de otros sitios anatómicos y múltiples factores de riesgo que le favorecieron las condiciones de desarrollo y diseminación.

La asociación que presenta levadura-levadura dentro de las IVU's es la formación de biopelículas como principal factor de virulencia, debido a que migran del catéter urinario hacia la vejiga estableciéndose de manera simbiótica dentro de las vías urinarias causando la persistencia de la infección y su difícil tratamiento. En el estudio en Bardia, India analizaron 150 catéteres urinarios, presentando en 130 desarrollo microbiano, de los cuales se aislaron 225 microorganismos, de éstos en 109 catéteres solo un microorganismo y más de un agente etológico en 21 catéteres. Del total solo se aislaron 4 organismos levaduriformes, esta investigación demostró que el 89.33 % de los aislados microbianos formaron biopelículas, lo que causó la colonización mono y polimicrobiana en los catéteres <sup>(14)</sup>. Es por ello que en la literatura se ha descrito que el recambio de catéter lleva a una mejoría hasta del 40 % de los casos y las recaídas son frecuentes en los pacientes en los que no hay recambio de catéter urinario, a pesar de administrar el antifúngico. En la IVU relacionada a catéter, las bacterias y las levaduras se adhieren a la superficie y migran hacia la vejiga. Ante este hecho

Farber y Wolff <sup>(24)</sup>, sugirieron recubrir la luz del catéter con ácido salicílico, compuesto que aparentemente inhibe la adherencia de bacterias y levaduras y evita el desarrollo de una simbiosis entre multiespecies en la biopelícula.

Actualmente del 19 al 44 % de las muestras de orina procesadas se ha aislado una especie de *Candida*, sin embargo, su diagnóstico es difícil de establecer y debe tomarse en cuenta diversos criterios para la interpretación de IVU, tanto datos clínicos y factores de riesgo de los pacientes, como el número de UFC desarrolladas en estudios repetidos, estructuras parasitarias del hongo causal. La finalidad es un diagnóstico temprano y oportuno, para disminuir la mortalidad de los pacientes con este tipo de infección, por ser un foco de diseminación a otros órganos.

## Conclusión

- Las infecciones de vías urinarias son principalmente causadas por bacterias, sin embargo, el diagnóstico de las IVU's por hongos levaduriformes sigue siendo un problema difícil de establecer por las limitaciones en el consenso.
- La distribución de las infecciones de vías urinarias fue ligeramente mayor en las mujeres, sin evidencia de diferencia significativa entre los géneros de los pacientes.
- El rango de edad de los pacientes con IVU's fue de los 23 a 95 años con un promedio de 65 años. La mayor frecuencia se observó entre los 50 a 89 años (82.4 %).
- Las dos principales especies causantes de IVU's fueron *Candida albicans* en el 43 %, seguida por *C. glabrata* en el 37 % de los casos. La asociación de especies se presentó entre *C. albicans* y *C. glabrata* en los pacientes con IVU's polimicrobianas.
- Los principales factores de riesgo que presentaron los pacientes hospitalizados fueron el uso de catéter urinario (50.4 %), administración de antimicrobianos por tiempo prolongado (48.8 %) y diabetes mellitus tipo 2 (40.8 %). El 71.2 % de los pacientes con IVU's presentaron más de dos factores de riesgo.
- Para establecer el diagnóstico oportuno de IVU's es importante tomar en cuenta los diferentes factores de riesgo de los pacientes, realizar los estudios microbiológicos adecuados para el aislamiento e identificación de las levaduras con la finalidad de indicar el tratamiento dirigido y evitar la diseminación del microorganismo a otros órganos.

## Bibliografía

- 1.- Achkar JM, Fries BC. *Candida* infections of the genitourinary tract. Clin Microbiol Rev. 2010;23:253-273.
- 2.- Agustin J, Lacson S, Raffalli J, Agüero-Rosenfeld ME, Wormser GP. Failure of a lipid amphotericin B preparation to eradicate candiduria: preliminary findings based on three cases. Clin Infect Dis. 1999;29:686-687.
- 3.- Albu S, Voidazan S, Bilca D, Badiu M, Truță A, Ciorea M, Ichim A, Luca D, Moldovan G. Bacteriuria and asymptomatic infection in chronic patients with indwelling urinary catheter: The incidence of ESBL bacteria. Medicine (Baltimore). 2018;97(33):e11796. doi: 10.1097/MD.00000000000011796.
- 4.- Alfouzan WA, Dhar R. Candiduria: Evidence-based approach to management, are we there yet? J Mycol Med. 2017;27:293-302.
- 5.- Asscher AW. Las infecciones de vías urinarias. Ed. Manual moderno. México. 1983. pp.1-7.
- 6.- Bailey DA, Feldmann PJ, Bovey M, Gow NA, Brown AJ. The *Candida albicans* HYR1 gene, which is activated in response to hyphal development, belongs to a gene family encoding yeast cell wall proteins. J Bacteriol. 1996;178:5353-5360.
- 7.- Barnett JA, Payne W, Yarrow D. Yeast: Characteristics and Identification. Ed. Cambridge University Press. 2000. pp. 7-21
- 8.- Birse CE, Irwin MY, Fonzi WA, Sypherd PS. Cloning and characterization of ECE1, a gene expressed in association with cell elongation of the dimorphic pathogen *Candida albicans*. Infect Immun. 1993;61:3648-3655.
- 9.- Bonifaz A. Micología médica básica. Ed. Mc Graw Hill. Cuarta Edición. México DF. 2012. pp. 331-342.
- 10.- Bouza E, San Juan R, Muñoz P, Voss A, Kluytmans J. A European perspective on nosocomial urinary tract infections II. Report on incidence, clinical characteristics and outcome (ESGNI-004 study). European Study Group on Nosocomial Infection. Clin Microbiol Infect. 2001;7:532-542.
- 11.- Brammer KW, Farrow PR, Faulkner JK. Pharmacokinetics and tissue penetration of fluconazole in humans. Rev Infect Dis. 1990;Supp3:S318-S326.
- 12.- Bucay MLC. Evaluación de la actividad antimicrobiana *in vitro* de mentha frente a *Candida albicans*. Universidad Regional Autónoma de los Andes. Programa de maestría en farmacia clínica y hospitalaria. Ecuador. 2018. pp. 33-34. <http://dspace.uniandes.edu.ec/bitstream/123456789/8795/1/PIUAMFCH027-2018.pdf>
- 13.- Castaño I, Pan M, Zupancic SJ, Hennequin C, Dujon B, Cormack BP. Telomere length control and transcriptional regulation of subtelomeric adhesins in *Candida glabrata*. Mol Microbiol. 2005;55:1246-1258.
- 14.- Chatterjee S, Maiti P, Dey R, Kundu A, Dey R. Biofilm on indwelling urologic devices: microbes and antimicrobial management prospect. Ann Med Health Sci Res. 2014;4:100-104.
- 15.- Dalet F, Del Rio G. Infecciones urinarias. Ed. Panamericana. España. 1998. pp.3-36.

- 16.-De Las Peñas A, Pan SJ, Castaño I, Alder J, Cregg R, Cormack BP. Virulence-related surface glycoproteins in the yeast pathogen *Candida glabrata* are encoded in subtelomeric clusters and subject to RAP1- and SIR-dependent transcriptional silencing. *Genes Dev.* 2003;17:2245-2258.
- 17.-De Lira Torres MA, Flores Santos A, Frago Morales LE, Oliva Ramírez BY, López López E, Márquez Serna ML, Martínez Castellanos AY, Velarde del Río LT. Infecciones del tracto urinario asociado a catéter vesical. Áreas de cirugía y medicina interna de dos hospitales del sector público. *Enf Inf Microbiol.* 2012;33:13-18.
- 18.-De Oliveira RD, Maffei CM, Martínez R. Nosocomial urinary tract infections by *Candida* species. *Rev Assoc Med Bras.* 2001;47:231-235.
- 19.-Del Rio G. Exploración funcional del riñón antes y después de la constante de Ambard-Moreno. *Medicamenta* 1965;43.414.225:228.
- 20.-Desnos ME. Histoire de "urologie En: A pousson ME Desnos "Enciclopedia francesa d'Urologie" Ed. Doin. Paris. 2014, tomo IV. pp. 3-294.
- 21.-Dirección General de Epidemiología, Secretaría de Gobernación Mexicana. Presencia de infecciones de vías urinarias causadas por *Candida spp.* en México. México, CDMX. 2015. <http://www.epidemiologia.salud.gob.mx/doctos/boletin/2009/sem51.pdf>
- 22.-Domergue R, Castaño I, De Las Peñas A, Zupancic M, Lockatell V, Hebel JR, Johnson D, Cormack BP. Nicotinic acid limitation regulates silencing of *Candida* adhesins during UTI. *Science* 2005;308:866-870.
- 23.-Drake MJ, Morris N, Apostolidis A, Rahnama'i M, Marchesi JR. The urinary microbiome and its contribution to lower urinary tract symptoms: ICI-RS 2015. *Neurourol Urodyn.* 2017;36:850-853.
- 24.-Farber BF, Wolff AG. Salicylic acid prevents the adherence of bacteria and yeast to silastic catheters. *J Biomed Mater Res.* 1993;27:599-602.
- 25.-García-Martos P, Hernández-Molina JM. Procesamiento de muestras genitourinarias. En Pemán J, Martín-Mazuelos E, Rubio-Calvo MC. Guía práctica de identificación y diagnóstico en micología clínica. *Rev Iberoamer Micol.* 2a ed. 2007. ISBN: 978-84-611-8776-8.
- 26.-González Buitrago JM. Breve historia del análisis de la orina. Ed. Química Farmacéutica Bayer. México. 1994. pp.5-23.
- 27.-Holá V, Ruzicka F, Horka M. Microbial diversity in biofilm infections of the urinary tract with the use of sonication techniques. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2010;59:525-528.
- 28.-Hoyer LL, Payne TL, Hecht JE. Identification of *Candida albicans* ALS2 and ALS4 and localization of als proteins to the fungal cell surface. *J. Bacteriol.* 1998;180:5334-5343.
- 29.-Iraqi I, Garcia-Sanchez S, Aubert S, Dromer F, Ghigo JM, d'Enfert C, Janbon G. The Yak1p kinase controls expression of adhesins and biofilm formation in *Candida glabrata* in a Sir4p-dependent pathway. *Mol Microbiol.* 2005;55:1259-1271.
- 30.-Jacobs LG, Skidmore EA, Freeman K, Lipschultz D, Fox N. Oral fluconazole compared with bladder irrigation with amphotericin B for treatment of fungal urinary tract infections in elderly patients. *Clin Infect Dis.* 1996;22:30-35.
- 31.-Kauffman CA. Candiduria. *Clin Infect Dis.* 2005; 41:S371-376

- 32.-Kauffman CA, Vazquez JA, Sobel JD, Gallis HA, McKinsey DS, Karchmer AW, Sugar AM, Sharkey PK, Wise GK, Mangi R, Mosher A, Lee JY, Dismukes WE. Prospective multicenter surveillance study of funguria in hospitalized patients. The National Institute for Allergy and Infectious Diseases (NIAID) Mycoses Study Group. *Clin Infect Dis*. 2000;30:14-18.
- 33.-Lachke SA, Joly S, Daniels K, Soll DR. Phenotypic switching and filamentation in *Candida glabrata*. *Microbiology* 2002;148:2661-2674.
- 34.-Landman NC. Manual de técnicas de toma de muestras para exámenes de laboratorio. Universidad de Valparaíso. Chile. 2015. [https://es.slideshare.net/laboratorio\\_001/manual-de-tecnicas-de-toma-de-muestras-para-examenes-de-laboratorio](https://es.slideshare.net/laboratorio_001/manual-de-tecnicas-de-toma-de-muestras-para-examenes-de-laboratorio)
- 35.-Lifshitz GA, Arredondo GJ, Amabile CA, Pacheco GC. Diagnóstico y tratamiento antimicrobiano de infecciones de vías urinarias. Acad Nac Med. Primera Actualización. México. 2010. [https://cmu.org.mx/media/cms\\_page\\_media/57/GUIAS\\_MAPPA\\_IVU.pdf](https://cmu.org.mx/media/cms_page_media/57/GUIAS_MAPPA_IVU.pdf)
- 36.-Linares SMJ, Solís CF. Guía práctica de identificación y diagnóstico en micología clínica. Rev Iberoamer Micol. 2 Ed. 2007. ISBN: 978-84-611-8776.
- 37.-López MJ, Cortés JA. Urinary tract colonization and infection in critically ill patients. *Med Intensiva*. 2012;36:143-51.
- 38.-Magill SS, Swoboda SM, Johnson EA, Merz WG, Lipsett PA, Hendrix CW. The association between anatomic site of *Candida* colonization, invasive candidiasis, and mortality in critically ill surgical patients. *Diag Microbiol Infect Dis*. 2006; 55:293–301
- 39.-Majoros L, Kardos G, Pócsi I, Szabó B. Distribution and susceptibility of *Candida* species isolated in the Medical University of Debrecen. *Acta Microbiol Immunol Hung*. 2002;49:351-361.
- 40.-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;33:104–109.
- 41.-Manzano-Gayosso P, Hernández-Hernández F, Zavala-Velásquez N, Méndez-Tovar LJ, Naquid-Narváez JM, Torres-Rodríguez JM, López-Martínez R. Candiduria in type 2 diabetes mellitus patients and its clinical significance. *Candida* spp. antifungal susceptibility. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2008;46:603-610.
- 42.-McGinnis MR. Laboratory handbook of medical mycology. Ed. Academic Press. New York E.U.A. pp. 357-359.
- 43.-Méndez-Fandiño YR, Caicedo-Ochoa EY, Guío-Guerra SA, Fernández-Niño DS, Urrutia-Gómez JA, Prieto AC. Caracterización clínica de infecciones de vías urinarias producidas por enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido en Duitama (Colombia), durante 2010-2015. *Asociación colombiana de infectología*. Colombia. 2015. DOI: 10.1016/j.infect.2015.12.001.
- 44.-Merz WG. *Candida lusitanae*: frequency of recovery, colonization, infection, and amphotericin B resistance. *J Clin Microbiol*.1984; 20:1194-1195.
- 45.-Merz WG, Hay RJ. Topley & Wilson's microbiology & microbial infections. Medical Mycology. Ed. Hodder Arnold. Gran Bretaña. 2005. pp. 579-581.

- 46.-Mitchell TG. Kingdom fungi: fungal phylogeny and systematics. En Merz WG, Hay RJ. Medical Micrology. Topley and Wilson's microbiology and microbial Infections 10 Ed. Londres. ASM Press. 2005. pp. 43-68.
- 47.-Negroni R, Guelfand L, Perrone MC. Manual y medios de reactivos del laboratorio de micología. Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires Red de Micología. 2da Versión. Argentina. 2008. pp.24-41.
- 48.-Nicolle LE. Urinary catheter-associated infections. Infect Dis Clin North Am. 2012;26:13-27.
- 49.-Nobile CJ, Andes DR, Nett JE, Smith FJ, Yue F, Phan QT, Edwards JE, Filler SG, Mitchell AP. Critical role of Bcr1-dependent adhesins in *C. albicans* biofilm formation in vitro and in vivo. PLoS Pathog. 2006;2:e63.
- 50.-Odds FC, Bernaerts R. CHROMagar *Candida*, a new differential isolation medium for presumptive identification of clinically important *Candida* species. J. Clin. Microbiol. 1994;32:1923-1929.
- 51.-Pallarés J, López A, Cano A, Fábrega J, Mendive J. La infección urinaria en el diabético. Aten Primaria. 1998;21:630-637.
- 52.-Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin Jr. DK, Calandra TF, Edwards JE, Filler SG, Fisher JF, Kullberg BJ, Ostrosky-Zeichner L, Reboli AC, Rex JH, Walsh TJ, Sobel JD. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2009;48:503-535.
- 53.-Parsons JK, Parsons CL. The historical origins of interstitial cystitis. J Urol. 2004;171:20-22.
- 54.-Pavanello RC, Frota MSH, Romero AC, Soares de Silva AF, Malacchia JL, Campos CA, Ferreira REF, De Almeida S. Principales factores de riesgo de infección del tracto urinario (ITU) en pacientes hospitalizados: propuesta de mejoras. Enferm Glob. 2009. ISSN 1695-6141.
- 55.-Perry JD, Butterworth LA, Nicholson A, Appleby MR, Orr KE. Evaluation of a new chromogenic medium, uriselect 4, for the isolation and identification of urinary tract pathogens. J Clin Pathol. 2003;56:528-531.
- 56.-Pigrau C. Infecciones del tracto urinario nosocomiales. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2013;31:614-624.
- 57.-Pouladfar G, Jafarpour Z, Firoozifar M, Malek Hosseini SA, Rasekh R, Khosravifard L, Janghorban P. Urinary tract infections among hospitalized adults in the early post-liver transplant period: prevalence, risk factors, causative agents, and microbial susceptibility. Exp Clin Transplant. 2017;15:190-193.
- 58.-Rimek D, Fehse B, Göpel P. Evaluation of Mueller-Hinton agar as a simple medium for the germ tube production of *Candida albicans* and *Candida dubliniensis*. Mycoses. 2008;51:205-208.
- 59.-Růžička F, Holá V, Mahelová M, Procházková A. Yeast colonization of urinary catheters and the significance of biofilm formation. Klin Mikrobiol Infekc Lek. 2012;18:115-9.
- 60.-Ruíz APC, Perea LB. Indicaciones y valoración clínica de urocultivo y coprocultivo. Medicine. 2010;10:3317-3320.
- 61.-Sanglard D, Hube B, Monod M, Odds FC, Gow NA. A triple deletion of the secreted aspartyl proteinase genes SAP4, SAP5, and SAP6 of *Candida albicans* causes attenuated virulence. Infect Immun. 1997;65:3539-3546.

- 62.-Schuster MG, Edwards Jr. JE, Sobel JD, Darouiche RO, Karchmer AW, Hadley S, Slotman G, Panzer H, Biswas P, Rex JH. Empirical fluconazole versus placebo for intensive care unit patients: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2008;149:83-90.
- 63.-Schweizer A, Rupp S, Taylor BN, Rollinghoff M, Schröppel K. The TEA/ATTS transcription factor CaTec1p regulates hyphal development and virulence in *Candida albicans*. *Mol Microbiol.* 2000;38:435-445.
- 64.-Sobel JD, Bradshaw SK, Lipka CJ, Kartsonis NA. Caspofungin in the treatment of symptomatic candiduria. *Clin Infect Dis.* 2007;44:e46-e49.
- 65.-Sobel JD, Kauffman CA, McKinsey D, Zervos M, Vazquez JA, Karchmer AW, Lee J, Thomas C, Panzer H, Dismukes WE. 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.
- 66.-Staab JF, Sundstrom P. Genetic organization and sequence analysis of the hypha-specific cell wall protein gene HWP1 of *Candida albicans*. *Yeast* 1998;14:681-686.
- 67.-Teichman JM, Thompson IM, Taichman NS. Joseph Parrish, tic douloureux of the bladder and interstitial cystitis. *J Urol.* 2000;164:1473-1475.
- 68.-Tokunaga S, Ohkawa M, Nakashima T, Yamaguchi K, Nishikawa T, Matsushita T, Mikawa I, Hirano S, Kawaguchi S, Miyagi T, *et al.* Clinical evaluation of flucytosine in patients with urinary fungal infections. *Jpn J Antibiot.* 1992;45:1060-1064.
- 69.-Toya SP, Schraufnagel DE, Tzelepis GE. Candiduria in intensive care units: association with heavy colonization and candidemia. *J Hosp Infect.* 2007;66:201-206.
- 70.-Tuon FF, Amato VS, Penteadó Filho SR. Bladder irrigation with amphotericin B and fungal urinary tract infection-systematic review with meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2009;13:701-706.
- 71.-Voss A, Meis JF, Hoogkamp-Korstanje JA. Fluconazole in the management of fungal urinary tract infections. *Infection.* 1994;22:247-251.
- 72.-Wehbi E, Patel P, Kanaroglou N, Tam S, Weber B, Lorenzo A, Pippi Salle JL, Bagli D, Koyle M, Farhat WA. Urinary tract abnormalities in boys with recurrent urinary tract infections after hypospadias repair. *BJU Int.* 2014;113:304-308.
- 73.-Wheat LJ. Infection and diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1980;3:187-197.
- 74.-Whiteway M, Bachewich C. Morphogenesis in *Candida albicans*. *Annu Rev Microbiol.* 2007;61:529-553.
- 75.-Zaoutis TE, Argon J, Chu J, Berlin JA, Walsh TJ, Feudtner C. The epidemiology and attributable outcomes of candidemia in adults and children hospitalized in the United States: a propensity analysis. *Clin Infect Dis.* 2005;41:1232-1239.

## IX. Abreviaturas

ADS	Agar dextrosa Sabouraud
AHM	Agar harina de maíz
AT	Agar tabaco
BA	Bacteriuria asintomática
CE	Consulta externa
CH-A	CHROMagar Candida
cm	Centímetro
CuSO <sub>4</sub>	Sulfato de cobre II ó Sulfato cúprico
DM	Diabetes mellitus
EUA	Estados Unidos de América
EPOC	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
g	Gramo
h	Hora
IDSA	Sociedad de enfermedades infecciosas en América
IVU	Infección de vías urinarias
IVU-A	Infección de vías urinarias altas
IVU-B	Infección de vías urinarias bajas
IVU's	Infecciones de vías urinarias
KOH	Hidróxido de potasio
MI	Medicina interna
mL	Mililitro
ND	No descrito
Nefro	Nefrología
NNISS	National nosocomial infections surveillance system
PA	Pielonefritis aguda
UCI	Unidad de cuidados intensivos
UFC/mL	Unidades formadoras de colonia por mililitro

$\text{mm}^3$       Milímetro cúbico

$\mu\text{m}$       Micrómetro

## X. Anexo

- Agar Sangre

Composición por 1000 mL de agua destilada.

Hidrolizado Pancreático de Caseína	14.5 g.
Hidrolizado Pancreático de harina de Soja	5.0 g.
Cloruro sódico	5.0 g.
Factores de crecimiento	1.5 g.
Agar	14.0 g.
Sangre desfibrina de carnero	5 %.
pH : 7.3 +/- 0.2.	

Suspender 40 g de polvo en agua destilada. Dejar reposar 5 minutos y mezclar hasta obtener una suspensión homogénea. Calentar y mantener en agitación continua. Llevar a punto de ebullición por un minuto hasta disolver todos los componentes. Esterilizar en autoclave a 121 °C durante 20 minutos. Distribuir en placas de Petri estériles.

- Agar McConkey

Composición por 1000 mL de agua destilada.

Peptona de carne	1.5 g.
Peptona de gelatina	17.0 g.
Tripteína	1.5 g.
Lactosa	10.0 g.
Mezcla de sales biliares	1.5 g.
Cloruro de sodio	5.0 g.
Rojo neutro	0.03 g.
Cristal violeta	0.001 g.
Agar	13.5g.
pH: 7.1 +/- 0.2.	

Suspender 50 g de polvo en agua destilada. Reposar 5 minutos. Calentar con agitación constante y llevar a ebullición 1 o 2 minutos hasta disolver los componentes. Esterilizar en autoclave a 121 °C durante 15 minutos. Distribuir en cajas de Petri.

- Agar Chocolate

Composición por 1000 mL de agua destilada.

Pluripeptona	15.0 g.
Almidón	1.0 g.
Fosfato dipotásico	4.0 g.
Fosfato monopotásico	1.0 g.
Cloruro de sodio	5.0 g.
Agar	15.0 g.

pH: 7.2 +/- 0.2.

Preparación de solución de hemoglobina al 2 %:

Suspender 2 g de hemoglobina en polvo en 10 mL de agua: mezclar 2 g de hemoglobina con 2 o 3 mL de agua destilada caliente hasta la formación de una pasta uniforme. Agregar el agua gradualmente y en agitación constante hasta aforar a 100 mL, quedando así una solución homogénea. Distribuir en recipientes apropiados.

En recipientes separados, esterilizar la composición de la fórmula anterior y la solución de hemoglobina al 2 % en autoclave a 121 °C durante 15 minutos. Enfriar las soluciones estériles a 45-50 °C.

Agregar por cada 100 mL de agar base (fórmula de la composición por litro), con 100 mL de solución de hemoglobina al 2 %. Reconstituir con 2.1 mL de solvente estéril. Agitar suavemente y distribuir en cajas de Petri estériles.

- CHROMagar Candida

Composición por 1000 mL de agua destilada.

Peptona	10.2 g.
Mezcla Cromogénica	22.0 g.
Cloranfenicol	0.5 g.
Agar	15.0 g.
pH: 6.1 +/- 0.2.	

Suspender 60 g de polvo en el agua destilada. Dejar reposar 5 minutos y mezclar hasta obtener una suspensión homogénea. Calentar en agitación constante hasta disolver los componentes. Esterilizar por ebullición durante tres minutos. Distribuir en placas de Petri estériles.

- Agar Sabouraud

Composición por 1000 mL de agua destilada.

Peptona de carne	5.0 g.
Peptona de caseína	5.0 g.
Glucosa	40.0 g.
Cloranfenicol	0.05 g.
Agar	15.0 g.
pH: 5.6 +/- 0.2.	

Suspender 65 g de polvo en el agua destilada. Reposar 5 minutos y mezclar hasta disolver los componentes. Calentar agitando constantemente y llevar a punto de ebullición por 1 minuto hasta disolver completamente. Distribuir en tubos y esterilizar en autoclave a 121 °C, durante 15 minutos. Colocar los tubos en posición inclinada para que solidifique el medio de cultivo (pico de flauta).

- Agar Sabouraud adicionado con antibióticos

Composición por 1000 mL de agua destilada.

Peptona de carne	5.0 g.
Peptona de caseína	5.0 g.
Glucosa	40.0 g.
Cloranfenicol	0.05 g.
Cicloheximida	0.4 g.
Agar	15.0 g.

pH: 5.6 +/- 0.2.

Suspender 65 g de polvo en agua destilada. Reposar 5 minutos y mezclar hasta disolver los componentes. Calentar agitando constantemente y llevar a punto de ebullición por 1 minuto hasta disolver completamente. Distribuir en tubos y esterilizar en autoclave a 121 °C, durante 15 minutos. Colocar los tubos en posición inclinada para que solidifique el medio de cultivo (pico de flauta).

- Agar Mueller-Hinton

Composición por 1000 mL de agua destilada.

Extracto de carne bovina	2.0 g.
Hidrolizado ácido de caseína	17.5 g.
Almidón	1.5 g.
Agar	17.0 g.

pH: 7.3 +/- 0.2.

Suspender 37.0 g del polvo en un litro de agua destilada. Dejar reposar durante 10 a 15 minutos. Calentar con agitación continua y llevar a punto de ebullición durante un minuto para su disolución total. Esterilizar en autoclave a 121 °C, durante 15 minutos. Enfriar a 45-50 °C y distribuir en cajas de Petri estériles

- Agar harina de maíz con Tween 80 al 1 %

Composición por 1000 mL de agua destilada.

Extracto de harina de maíz	2.0 g.
Agar	15.0 g.

pH: 6.0 +/- 0.2.

Disolver 65 g en agua destilada; añadir 10 mL de Tween 80 al 1 %. Calentar hasta ebullición para su completa disolución. Esterilizar a 121 ° C, durante 15 minutos.

- Agar tabaco modificado

Composición por 100 mL de agua destilada.

Tabaco	10.0 g.
Agar	1.5 g.

pH: 5.4 +/- 0.2.

Agregar 10 g de tabaco en agua destilada y llevar a punto de ebullición durante 20. Filtrar a través de gasa y aforar a 100 mL. Agregar el agar y disolver. Calentar hasta ebullición para su completa disolución. Ajustar el pH a 5.4 +/- 0.2. Esterilizar en autoclave a 121 °C, durante 15 minutos y verter en placas de Petri estériles.