



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MÉXICO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN SUR DISTRITO FEDERAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

*FRECUENCIA Y CARACTERÍSTICAS DE LA CANDIDOSIS ESOFÁGICA
EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES, CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO
XXI, IMSS*

TESIS DE POSTGRADO

DR. JOSÉ FROYLÁN RODRIGUEZ SANCHEZ
PARA OBTENER EL DIPLOMA
EN LA ESPECIALIDAD DE
GASTROENTEROLOGIA

ASESOR DE TESIS: Dr. Luis Javier Méndez Tovar

MEXICO D.F.

FEBRERO DEL 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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).

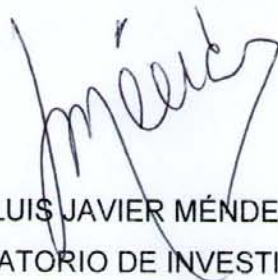
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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



DOCTORA DIANA G. MENEZ DIAZ
JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



DRA. NAYELI XOCHIQUETZAL ORTIZ OLVERA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN
GASTROENTEROLOGÍA, UMAE HE CMN SIGLO XXI



DOCTOR LUIS JAVIER MÉNDEZ TOVAR
ADSCRITO AL LABORATORIO DE INVESTIGACIÓN MÉDICA EN
DERMATOLOGÍA Y MICOLOGÍA, U.M.A.E. HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
"DR. BERNARDO SEPÚLVEDA", CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI,
IMSS.



"2015, Año del Generalísimo José María Morelos y Pavón".

Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3601
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI,
D.F. SUR

FECHA **21/07/2015**

DR. LUIS JAVIER MÉNDEZ TOVAR

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

FRECUENCIA Y CARACTERÍSTICAS DE LA CANDIDOSIS ESOFÁGICA EN PACIENTES DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES, CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI, IMSS.

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2015-3601-167

ATENTAMENTE

DR.(A). CARLOS FREDY CUEVAS GARCÍA

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3601

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

AGRADECIMIENTOS

Esta tesis la dedico a todas las personas que formaron parte en su elaboración, así como todas aquellas personas involucradas en mi formación como persona y médico.

A la Dra. Rosalba Moreno Alcantar y a la Dra. Nayeli Ortiz, gracias por sus enseñanzas; ha sido un orgullo haberlas tenido como profesoras.

Al servicio de endoscopia encabezado por el Dr. Juan Manuel Blancas por haberme dado todas las facilidades para la realización de esta tesis

Al servicio de gastroenterología incluyendo a sus médicos de base y compañeros residentes por haber hecho de esta etapa una de las más importantes de mi vida

Al Dr. Luis Javier Méndez Tovar, gracias por su ayuda incondicional en la elaboración de esta tesis y por su apoyo académico.

A mis abuelos por enseñarme la importancia de la unidad familiar, el respeto y el amor por la vida

Le doy gracias a mis padres Olga y Salvador por apoyarme en todo momento, por los valores que me han inculcado y por ser un ejemplo a seguir

A mis hermanos, tíos y primos que aunque no los veo con frecuencia por mi profesión siempre tengo su apoyo incondicional y buenos deseos

A la familia Pérez Prieto, por tratarme como uno más de su familia y recibir su apoyo en todo momento.

A Isa, por hacer de mi mejor persona, por ser mi compañera incondicional y mi apoyo permanente en este camino llamado residencia, gracias porque tomados de la mano lo logramos.

- **ÍNDICE**

Resumen	7
Marco Teórico (antecedentes)	10
Introducción.....	11
Objetivos.....	18
Justificación.....	19
Planteamiento del problema.....	19
Hipótesis.....	20
Material y Métodos	20
Tipo de estudio.....	20
Universo de estudio.....	21
Lugar de Desarrollo.....	21
Métodos.....	21
Variables y escala de medición.....	23
Definición de variables.....	24
Análisis Estadístico.....	28
Consideraciones éticas.....	28
Logística.....	28
Recursos Materiales.....	29
Recursos Financieros.....	30
Instalaciones y Personal Participante.....	30
Resultados	32
Discusión	50
Conclusiones	56
Referencias.....	56

- **ÍNDICE GRÁFICOS**

Gráfica No.1	Distribución de frecuencia por género.....	33
Gráfica No.2	Distribución de frecuencia por edad.....	34
Gráfica No.3	Indicación para realización de estudio endoscópico...	35
Gráfica No.4	Principal comorbilidad presente.....	36
Gráfica No.5	Pacientes con Antecedentes quirúrgicos.....	37
Gráfica No.6	Uso de fármacos en pacientes con candidosis.....	39
Gráfica No.7	Síntomas en pacientes con cándida.....	40
Gráfica No.8	Distribución de pacientes por clasificación Kodsi.....	41
Gráfica No.9	Representación de pacientes con cultivo positivo y sin desarrollo.....	42

• **ÍNDICE DE TABLAS**

Tabla No1	Agentes frecuentes y ocasionales de <i>Candida</i>	13
Tabla No2	Topografía de las infecciones por <i>Candida</i>	14
Tabla No3	Tipo y características de las variables.....	23
Tabla No4	Distribución por género.....	32
Tabla No5	Medida de la frecuencia de la edad de los pacientes.....	33
Tabla No6	Indicación de estudio endoscópico.....	35
Tabla No7	Frecuencia de antecedentes quirúrgicos.....	37
Tabla No8	Porcentaje de pacientes con prótesis dentarias.....	38
Tabla No9	Signos y síntomas en pacientes con candidosis.....	39
Tabla No10	Distribución de pacientes por grado de Kodosi.....	41
Tabla No11	Porcentaje de pacientes con cultivo positivo.....	43
Tabla No12	Tabla cruzada de síntomas y grado de Kodosi.....	44
Tabla No13	Chi cuadrada de síntomas y grado de Kodosi.....	47
Tabla No14	Tabla cruzada uso de antiácidos y candidosis.....	48
Tabla No15	Chi cuadrada de uso de antiácidos y candidosis.....	48
Tabla No16	Tabla cruzada entre grado de Kodosi y cultivo.....	49
Tabla No17	Chi cuadrada entre grado de Kodosi y cultivo.....	49

• **ÍNDICE DE FIGURA**

Figura No1	Imagen Endoscópica de un Kodosi grado I.....	42
Figura No2	Imagen Endoscópica de un Kodosi grado II.....	42
Figura No3	Imagen Endoscópica de un kodosi grado III.....	43
Figura No4	Examen directo con KOH.....	44
Figura No5	Cultivo Agar Dextrosa.....	45
Figura No6	Frotis teñido con Gram.....	45
Figura No7	Tarjeta de Auxonograma automatizado (VITEK).....	46

• **ÍNDICE DE ANEXOS**

Anexo No1	Carta de consentimiento informado.....	59
Anexo No2	Hoja de recolección de datos.....	61
Anexo No3	Clasificación de Kodosi.....	62

RESÚMEN

1.1 Antecedentes. La candidosis es la micosis oportunista más frecuente y puede afectar cualquier sitio de la economía. Las infecciones causadas por *Candida* pueden ser superficiales y fáciles de diagnosticar y tratar o profundas cuyo diagnóstico puede ser difícil y poner en peligro la vida del paciente o en el mejor de los casos aumentar los días de estancia hospitalaria de los pacientes.

1.2 Objetivos 1. Determinar la frecuencia de candidosis esofágica (CE); 2) sistematizar los aspectos clínicos y hallazgos endoscópicos; 3) Estudiar las características epidemiológicas y correlacionar éstas con el agente y la sintomatología de los enfermos; 4) En todos los casos, determinar la etiología precisa.

1.3 Material y Métodos. Tipo de estudio. Observacional analítico y descriptivo. Se incluyó a todos los pacientes enviados para estudio de endoscopia alta en el Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI (HECMNSXXI) durante los 12 meses de duración del estudio (1 de Junio del 2014 al 1 de junio del 2015). A los pacientes que se les documentaron placas blanquecinas en esófago se les realizó cepillado de las mismas con colocación de las muestras en solución salina isotónica estéril. A cada muestra se le realizó examen directo, frotis y cultivo en medio de agar dextrosa Sabouraud (ADS), Se evaluó la frecuencia de esta infección así como su relación con hallazgos clínicos y endoscópicos documentando factores de riesgo asociados por cuestionario de factores de riesgo aplicado a los pacientes. Todos los resultados se tabularon y se analizaron con

medidas de frecuencia y tendencia central. Para investigar las asociaciones entre presencia de candidosis, agente etiológico, aspectos clínicos, factores predisponentes dependientes del paciente como tratamientos previos y comorbilidad se utilizó la prueba de chi-cuadrado de Pearson.

1.4 Resultados. Se realizaron un total de 1763 endoscopias altas, diagnosticándose por endoscopia candidosis en 23 pacientes (1.13%), de éstos, 18 casos fueron confirmados con cultivo positivo para *Candida albicans/dublidensis* (78%), de los pacientes estudiados 10 fueron mujeres (43.5%), la indicación principal para realización de endoscopia fue estenosis esofágica en 5 pacientes (21.7%); la comorbilidad más documentada fue la cirrosis hepática en 7 pacientes (21.7%); 18 pacientes consumían algún tipo de fármaco (78.2%), de ellos en 17 se identificó el uso de antiácidos (73.9%); el síntoma más referido fue la disfagia en 10 pacientes (43.5%), por clasificación de Kodsí la más reportada fue la grado I en 14 pacientes (60.9%); la especie de más aislada fue la *Candida albicans/dublidensis* en 100% de los cultivos, se documentó correlación significativa entre el uso de antiácidos y la presencia de desarrollo de *Candida sp* .en cultivo con una $p < .019$. Se documentó correlación significativa entre la clasificación de KODSI a partir del grado II con la presencia de cultivo positivo para *Candida* con una $p < .000$, no hubo una relación estadísticamente significativa entre la presencia de síntomas con el grado de afección por clasificación de KODSI, tampoco existió correlación entre uso de inmunosupresores, antibióticos o prótesis dentales para la presencia de *Candida*.

1.5 Conclusiones:

La incidencia de candidosis en los pacientes del Hospital de Especialidades sometidos a endoscopia esofágica es de 1.13%

Los pacientes con KODSI I no tienen cultivos positivos de *Candida*, mientras que, a partir del KODSI II, todos los enfermos dan cultivos positivos

La sintomatología de los enfermos no tiene una relación directa con la evaluación de KODSI.

Se demostró una asociación estadísticamente significativa ($p = 0.048$) entre el uso de antiácidos y el desarrollo de candidosis. Sorprendentemente, el uso de antibióticos, inmunosupresores o prótesis dentarias no incrementó el número de casos de candidosis, probablemente se requiere ampliar el tamaño de la muestra para dar conclusiones definitivas en estas asociaciones.

1. Datos del alumno	1. Datos del Alumno
Apellido Paterno:	Rodríguez
Apellido Materno:	Sánchez
Nombre:	José Froylán
Teléfono:	55 4094 7925
Universidad:	Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad o escuela:	Facultad de Medicina
Carrera:	Gastroenterología
No. De cuenta:	513213463
2. Datos del asesor	3. Dato del asesor (es)
Apellido Paterno:	Méndez
Apellido Materno:	Tovar
Nombre (s):	Luis Javier
4. Datos la tesis	5. Datos de la tesis
Título:	FRECUENCIA Y CARACTERÍSTICAS DE LA CANDIDOSIS ESOFÁGICA EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES, CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI, IMSS
Subtítulo:	62 p
No. De páginas:	2016
Año:	R-2015-3601-167
Número Registro:	

INTRODUCCIÓN

Concepto: Con el término “candidosis” nos referimos a un grupo de infecciones oportunistas causadas por alguna de las cerca de 200 especies de levaduras del género *Candida*. La gravedad de la infección es variable y depende del estado inmunológico del paciente, así podemos encontrar infecciones superficiales y localizadas o infecciones profundas y diseminadas por vía hematológica que pueden causar la muerte.

Antecedentes históricos: La candidiasis, como entidad clínica, ha sido reconocida desde la antigüedad. Hipócrates en su tratado sobre "Epidemias" describió dos casos de afta oral o muguet (placas blancas) en pacientes debilitados, asociados con enfermedades agudas subyacentes, y la presencia de su cuadro clínico ha sido citada durante siglos^{1, 6}. Entre los escritos de Galeno hay numerosas descripciones de afta oral y su frecuente incidencia entre los niños, sobre todo a los denominados enfermizos². Rosen von Rosenstein en un texto pediátrico de 1771³, al igual que Underwood en 1784, reconoce las condiciones para una candidiasis oral y gastrointestinal⁴. En 1835, Véron postuló que se adquiría durante el paso a través del útero, describiendo los primeros casos de candidiasis esofágica en niños^{5, 7}.

Durante el siglo XIX era bien conocido que las enfermedades debilitantes predisponían a los pacientes a la candidosis. Trousseau sugirió que la candidiasis oral era una expresión local de una anomalía de todo el sistema⁸ y Parrot,

observando la asociación casi invariable de la enfermedad con un estado de debilidad subyacente, afirmó que la candidiasis es "siempre la consecuencia de un estado mórbido preexistente"^{9,11}.

El primer informe de candidiasis sistémica, en el que se pudo atribuir con entera confianza la identidad del organismo causal con el hongo, se debe a Zenker¹⁹ en 1861 describió la enfermedad generalizada causada por diseminación hematogena en un paciente inmunosuprimido con candidiasis bucal que falleció por infección cerebral. En 1870, Parrot describió una enfermedad intestinal y observó la primera infección pulmonar por el hongo en 1877⁹.

En la actualidad, se reconoce a *Candida* como el género de los hongos causante de la micosis oportunistas de mayor frecuencia y se le considera como la causa más común de enfermedades fúngicas graves^{2,13}.

Epidemiología

Es una infección cosmopolita. Se considera la infección micótica oportunistas más frecuente en seres humanos. Su incidencia ha aumentado considerablemente en los últimos 20 años. Las levaduras son causantes del 7,45% de todas las micosis, el 25% de las micosis superficiales y entre el 75 y 88% de las infecciones fúngicas nosocomiales¹⁴. En el caso de afección esofágica la incidencia de candidiasis varía según la población estudiada documentándose una frecuencia de la enfermedad entre 0.1 a 0.5% en la población en general hasta 40% en pacientes con VIH. Afecta

a individuos de cualquier edad, sexo o grupo étnico, las levaduras del género *Candida* existen en la naturaleza, en el suelo y agua dulce, vegetales, frutas, exudado de árboles, granos y en general toda sustancia rica en hidratos de carbono simples. Además, son habitantes habituales del aparato digestivo, respiratorio y regiones muco cutáneas del hombre y animales domésticos.

Agentes etiológicos. Aunque el número de especies del género *Candida* es de alrededor de 200, los agentes que se aíslan en la mayoría de los casos son tabla No.1:

FRECIENTES	OCASIONALES
<i>Candida albicans</i>	<i>C. dubliniensis</i>
<i>C. glabrata</i>	<i>C. famata</i>
<i>C. tropicalis</i>	<i>C. humícola</i>
<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. ciferrii</i>
<i>C. guilliermondii</i>	<i>C. lipolytica</i>
<i>C. kefyr</i>	<i>C. catenulata</i>
<i>C. lusitaniae</i>	

Tabla No.1 Agentes frecuentes y ocasionales de Candida

Determinar el agente etiológico es importante porque además de permitir establecer el perfil epidemiológico de las especies que afectan a una población determinada, algunos agentes tienen características especiales, por ejemplo: *C. krusei* es intrínsecamente resistente al fluconazol; *C. dubliniensis* es casi indistinguible de *C. albicans* y puede desarrollar resistencia secundaria a los antimicóticos con mayor rapidez que otras especies del género.

2.5 Clasificación clínica: La candidosis puede afectar cualquier parte del cuerpo, así por topografía se reconocen las siguientes localizaciones como las más frecuentes. Tabla No2:

CUTÁNEA	MUCOSAS	PROFUNDAS
<i>Intertrigo</i>	<i>Bucal: Pseudomembranosa aguda Aguda atrófica Atrófica crónica Crónica hiperplásica (leucoplaquia) Queilitis angular</i>	<i>Urinaria</i>
<i>Erosio interdigitalis</i>	<i>Vaginal</i>	<i>Pulmonar</i>
<i>Perianal</i>	<i>Balanitis</i>	<i>Esofágica</i>
<i>Candidides</i>	<i>Esofágica</i>	<i>Renal</i>
<i>Mucocutánea crónica</i>		<i>Cutánea por diseminación hematógena</i>
<i>Ungueal</i>		
<i>Paroniquia</i>		

Tabla No.2 Topografía de la localización de la infección por *Candida*

Candidosis esofágica

Las especies de *Candida* son la causa más común de esofagitis infecciosa; y después de la orofaringe, el esófago es el sitio más común de candidosis del tracto digestivo, siendo la mayoría de los casos causada por *C. albicans*. Una variedad de factores locales y sistémicos del hospedero aumentan la prevalencia de portación de *Candida* en el tracto gastrointestinal y aumentan la transformación de la fase de levadura a una fase hifal que tiene mayor¹⁵.

Basado en estudios epidemiológicos, los humanos están expuestos a *Candida* en forma repetida en la comida y en otras fuentes, sin embargo, uno podría concluir que la colonización por *Candida* es universal. Levaduras comensales existen y presentan relaciones simbióticas con bacterias del tracto digestivo. Existen diversos factores que mantienen controlado el número *Candida* en el tracto digestivo; como

ejemplo para dificultar la adherencia del hongo existen mecanismos de defensa de diversos tipos: **fisiológicos**: son la motilidad intestinal, producción de mucus; **ecológicos**: competencia con la microbiota intestinal por la adhesina a receptores, bloqueando el acceso a la mucosa; supresión del crecimiento por anaerobiosis causada por la microbiota endógena, prolongación de la fase de reposo, competencia por nutrientes, producción de inhibidores que limitan la disponibilidad de sustrato, inhibición de la transformación a fase hifal; y finalmente los **inmunológicos**: como péptidos microbicidas anticandida de la mucosa que contienen histidina e inmunoglobulinas principalmente de la clase IgA¹⁶.

La candidiasis esofágica se desarrolla en dos pasos consecutivos: una primera proliferación en la cavidad oral, la faringe y el esófago para posteriormente progresar a una infección epitelial, la cual requiere de un defecto adicional del sistema inmune. En pacientes susceptibles puede predisponer a una tercera fase denominada candidemia, denominación que recibe la circulación del hongo en el torrente sanguíneo, esta condición es el paso previo a una invasión sistémica que puede causar una mortalidad elevada¹⁷.

Factores predisponentes de CE. Cada vez es más común documentar casos de CE en individuos sanos, pero generalmente esta infección tiene factores predisponentes. Entre los grupos más afectados tenemos los enfermos con VIH, pacientes bajo tratamiento con antibióticos de amplio espectro, antagonistas de los receptores H₂, e inhibidores de la bomba de protones²⁰, aerosoles broncodilatadores, corticoesteroides sistémicos, inmunosupresores y

quimioterapia. De las enfermedades relacionadas es importante mencionar: diabetes mellitus, enfermedad de Sjorgen, hipoparatiroidismo, insuficiencia suprarrenal cáncer de cualquier tipo y pacientes postrasplantados. Trastornos motores esofágicos como esclerodermia y acalasia. También es importante considerar la desnutrición, el uso de prótesis bucales con mala higiene y la edad avanzada¹⁸.

Aspectos clínicos. Aunque la mayoría de los pacientes con candidosis esofágica están asintomáticos, algunos enfermos presentan odinofagia y dolor retroesternal de leve o moderado. En la práctica clínica la diferenciación entre colonización e infección se basa en la presencia de lesiones eritematosas cubiertas de una pseudomembrana blanquecina formada por las levaduras o hifas de *Candida*. La confirmación de este hallazgo endoscópico se puede documentar según la apariencia endoscópica de acuerdo a la clasificación de Kodsi en Tipo I: placas escasas grises o blanquecinas hasta de 2 cm de diámetro con hiperemia, sin edema, ni ulceración; Tipo II: múltiples placas y mayores de 2cm de diámetro con hiperemia y edema sin úlceras; Tipo III: placas confluentes lineales y nodulares, con hiperemia y franca ulceración; Tipo IV: grado III mas mayor friabilidad de la mucosa y ocasionalmente estrechez de la luz esofágica. En los casos de colonización estas placas estarían ausentes²¹.

La toma de muestra se realiza por medio de cepillado de las áreas afectadas. En el laboratorio, el examen directo o el frotis muestran levaduras abundantes y filamentos. Los aislados se identifican por pruebas bioquímicas¹⁸ mismas que

pueden hacerse manualmente o en los hospitales con gran número de pacientes como es el Hospital de Especialidades IMSS, con equipos automatizados (VITEK).

Durante los últimos años ha surgido como un problema de alta significación el desarrollo de resistencia a los azoles. Los factores de riesgo para ésta son: uso previo de estos fármacos (incluyendo la dosis total, duración del tratamiento y dosis media) inmunodeficiencia severa ($CD4 < 100$) y episodios recurrentes de candidiasis¹⁹. Como consecuencia del incremento de resistencia se presentan mayor número de casos con falla terapéutica hecho observado con frecuencia en este centro de atención aunque hasta el momento no ha sido debidamente registrado.

Por este motivo, sería deseable que todos los aislados micóticos de órganos profundos, sean sometidos a estudios de sensibilidad es para instaurar, corregir o ajustar la terapéutica adecuada²⁶. El tratamiento actual lo constituyen principalmente los derivados imidazólicos con absorción sistémica, como fluconazol, ketoconazol e itraconazol y en los últimos años el voriconazol. La droga de elección “por hábito” es el fluconazol administrado por vía oral, ya que de acuerdo a la literatura especializada internacional es el que presenta mayor actividad in vivo sobre *Candida*, una absorción intestinal adecuada y una vida media más prolongada.

En los pacientes refractarios al tratamiento por vía bucal, se opta por el tratamiento parenteral con anfotericina B. Actualmente se cuenta con poca información a nivel

hospitalario sobre que cepas y que respuesta existe a los antimicóticos entre los pacientes con diagnóstico de candidiasis esofágica, en primer lugar porque su diagnóstico muchas veces es clínico y los pacientes se tratan empíricamente²².

OBJETIVOS

Objetivo general

Objetivo: Evaluar la frecuencia de la candidosis esofágica en todos los pacientes sometidos a endoscopia en un Hospital de tercer nivel así como las características clínicas y endoscópicas de los pacientes.

Objetivos específicos

1. Determinar la frecuencia de candidosis esofágica en todos los pacientes sometidos a endoscopia
2. Determinar la frecuencia de las diferentes especies de *Candida*
3. Determinar las características clínicas de los pacientes
4. Determinar los factores de riesgo para la presencia de candidosis esofágica
5. Valorar la relación que existe entre los síntomas, grado de afección endoscópica.
6. Documentar otras etiologías que produzcan placas blanquecinas en esófago diferentes de *Candida* spp

JUSTIFICACIÓN

La candidosis esofágica es una patología que con frecuencia presentan los pacientes atendidos en el Hospital de Especialidades, sin embargo, desconocemos datos epidemiológicos generales como: frecuencia, etiología, relación de casos entre hombres y mujeres y las características generales de los pacientes asociados a la patología. La mayoría de las veces se hace el diagnóstico clínico durante la exploración endoscópica y se prescriben tratamientos empíricos basados en la experiencia del médico tratante. Un problema importante son las fallas terapéuticas y las recidivas que muchas veces presentan estos enfermos, por lo tanto, es importante estudiar más a fondo esta patología desde el punto de vista del paciente pero también investigar las características de los agentes.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Las fallas terapéuticas y las recidivas que se presentan con mucha frecuencia en los pacientes con candidosis esofágicas, estarán relacionadas de manera preponderante con las características del agente? v.g.: especie de *Candida* que causa el cuadro clínico; perfil de sensibilidad antimicótica del agente.

¿Habrá otras levaduras diferentes a *Candida* que ocasionen esofagitis y que estén clasificadas erróneamente?

¿Los casos de mala respuesta terapéutica estarán asociados a las características de los pacientes?

HIPÓTESIS

Los pacientes con esofagitis micótica con falla terapéutica o con recidivas frecuentes tendrán como agente etiológico a especies de *Candida* con resistencia antifúngica primaria (*C. glabrata*), o bien, con resistencia secundaria (*C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. guilliermondii*, *C. lusitaniae*, etc.) a los antimicóticos.

El uso de tratamientos inmunosupresores y antiácidos será el factor predisponente en algunos casos. Probablemente se aislarán otras levaduras diferentes a *Candida* en algunos casos de esofagitis

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de estudio

Prospectivo, observacional y analítico

Pacientes, material y métodos

Universo de estudio

Se incluyó a todos los pacientes enviados para estudio de Endoscopia Esofágica al HE SXXI durante los 12 meses de duración del estudio (1 de Junio del 2014 al 1 de junio

del 2015) (de acuerdo a los registros de número de endoscopias por año, esperamos reunir una muestra de \pm 1410 pacientes).

Lugar de desarrollo

El estudio presentado se realizó dentro del servicio de endoscopia gastrointestinal del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI con todos los pacientes en donde se documentaron lesiones blanquecinas en esófago, derechohabientes del IMSS, de la UMAE Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Métodos

1. Los pacientes que en la endoscopia se observó placas blanquecinas en la mucosa esofágica, se realizó cepillado y el material obtenido se envió en un recipiente con solución salina isotónica al Laboratorio Central (Micología Médica) para estudio microscópico y sembrado en medios especiales.
2. Las muestras se inocularon por duplicado en medio de agar dextrosa Sabouraud (ADS) y agar dextrosa Sabouraud con cicloheximida y cloranfenicol (ADS-A). Los cultivos se incubaron a 25°C y a 37°C. Se revisaron diariamente para detectar desarrollo.
3. Con la muestra restante se realizaron exámenes directos y frotis teñidos con Gram para detectar levaduras, hifas o pseudohifas

4. Los cultivos positivos a *Candida*, fueron identificados mediante pruebas fisiológicas en el sistema automatizado VITEK y aquellas en las que se tuvo duda se realizaron estudios de biología molecular PCR y variedades de la misma.

5. La correlación de las variables: Candidosis, edad, género, comorbilidad (diabetes mellitus, infección por VIH, cáncer, trastornos motores esofágicos), Medicamentos previos (esteroides, inmunosupresores, antibióticos de amplio espectro, antiácidos, antimicóticos, aerosoles broncodilatadores y aerosoles de esteroides) signos y síntomas (disfagia y dolor retroesternal, fiebre), hallazgos endoscópicos de acuerdo a la clasificación de Kodosi (Grado I: placas escasas grises o blanquecinas hasta de 2 cm de diámetro con hiperemia, sin edema, ni ulceración; Grado II: múltiples placas y mayores de 2cm de diámetro con hiperemia y edema sin úlceras; Grado III: placas confluentes lineales y nodulares, con hiperemia y franca ulceración; Grado IV: grado III mas mayor friabilidad de la mucosa y ocasionalmente estrechez de la luz esofágica) Se realizaron utilizando la prueba de CHI Cuadrada de de Pearson.

NOTA:

Los procedimientos endoscópicos se realizaron como es habitual bajo monitorización continua de signos vitales con sedación donde se utilizó lidocaína, midazolam, propofol o nalbufina regulados por el servicio de anestesiología del hospital.

Las endoscopias, se realizaron en sala con equipo de panendoscopia FujiFilm con visualización directa evaluada por dos endoscopistas certificados, con apoyo del servicio de enfermería y anestesiología.

Variables y escala de medición Tabla No.3

Variable	Tipo	Escala	Unidad de medición	Equipo
Edad	cuantitativa discreta	Numérica	Años	evaluador
Genero	cualitativa dicotómica	nominal dicotómica	Femenino Masculino	evaluador
Candidosis Esofágica	cualitativa dicotómica	nominal dicotómica	positivo negativo	cultivo
Kodsi	cualitativa ordinal	numérica	Grado I, II, III, IV	endoscopio
Tratamiento antibiótico	cualitativa dicotómica	nominal dicotómica	si no	evaluador
Cirugías	cualitativa dicotómica	nominal dicotómica	Si No	evaluador
Prótesis dentaria	cualitativa dicotómica	nominal dicotómica	si no	evaluador
Tratamiento inmunosupresor	cualitativa dicotómica	nominal dicotómica	si no	evaluador
Tratamiento antiácido	cualitativa dicotómica	nominal dicotómica	si no	evaluador
Síntomas	cualitativa nominal	numérica	Disfagia Dolor torácico Reflujo Sin síntomas	evaluador
Comorbilidades	cualitativa nominal	numérica	DM2 VIH Cirrosis Oncológicas Reumatológicas Otras	evaluador
Especie	cualitativa nominal	numérica	<i>Candida albicans</i> otra <i>candida</i>	Tarjeta VITEK

Tabla No.3 Tipo de variables y características de las mismas

Definición de variables

Variable independiente: Edad, género, comorbilidades, tratamientos, antibióticos, inmunosupresores, antiácidos, prótesis dentarias, cirugías

Variable dependiente: Candidosis esofágica, Kodosi, síntomas, especie, cultivo

EDAD:

Definición conceptual: Número de años cumplidos en un sujeto.

Definición operacional: Se considerarán años cumplidos transcurridos y once meses después del último año cumplido.

GÉNERO:

Definición conceptual: categoría a la cual se asigna un individuo según el sexo al que pertenece.

Definición operacional: se consideran el sexo femenino y el sexo masculino.

CANDIDOSIS ESOFÁGICA

Definición conceptual: infección fúngica del esófago caracterizada por la presencia de placas blanquecinas adheridas a la mucosa

Definición operacional: se documentara candidosis esofágica en cualquier paciente que durante el estudio endoscópico se documente la presencia de placas blanquecinas en la mucosa esofágica.

CLASIFICACIÓN DE KODSI

Definición conceptual: clasificación endoscópica que mide el grado de afección producida por el hongo a nivel de la mucosa esofágica

Definición operacional: clasificación endoscópica que divide la severidad de la afección por *Candida* en la mucosa esofágica que la divide en los siguientes grados
Grado I: placas escasas grises o blanquecinas hasta de 2 cm de diámetro con hiperemia, sin edema, ni ulceración; Grado II: múltiples placas y mayores de 2cm de diámetro con hiperemia y edema sin úlceras; Grado III: placas confluentes lineales y nodulares, con hiperemia y franca ulceración; Grado IV: grado III mas mayor friabilidad de la mucosa y ocasionalmente estrechez de la luz esofágica

CIRUGIAS

Definición conceptual: antecedente de intervención quirúrgica

Definición operacional: se incluye todo paciente que cuente con el antecedente de intervención quirúrgica abdominal o torácica.

PROTESIS DENTARIAS

Definición conceptual: es un elemento artificial destinado a restaurar la anatomía de una o varias piezas dentarias, restaurando también la relación entre los maxilares, a la vez que devuelve la dimensión vertical, y repone los dientes.

Definición operacional: Se incluye a todo paciente portador de prótesis dentarias al momento de la realización del estudio.

TRATAMIENTO

Definición conceptual: exposición a fármaco ingerido por el paciente en el último mes

Definición operacional: se documentará a los pacientes expuestos a fármacos inmunosupresores, antibióticos o antiácidos en el último mes previo al diagnóstico de candidosis esofágica.

SINTOMAS

Definición conceptual: referencia subjetiva que da un enfermo de la percepción que reconoce como anómala o causada por un estado patológico o una enfermedad.

Definición operacional: referencia subjetiva que presenten los pacientes desde hace un mes previo al diagnóstico los cuales se categorizaran en: 1. Disfagia si el paciente refiere dificultad para la deglución, 2. Dolor torácico si refiere malestar o sensación desagradable a nivel retroesternal 3. Reflujo referida por el paciente como regurgitación asociada o no a pirosis 4. Sin síntomas se catalogara a todo paciente que no refiera los síntomas previamente descritos

COMORBILIDAD:

Definición conceptual: presencia de una o más enfermedades además de la candidosis esofágica

Definición operacional. Se determinará como presencia o ausencia de enfermedad concomitante. Las cuales de presentarse se les darán un valor nominal 1. Diabetes Mellitus tipo 2, 2. Virus de la inmunodeficiencia humana. 3. Cirrosis Hepática. 4. Enfermedad oncológica 5. Reumatológica 6. Otras

Análisis estadístico

Empleamos la prueba Chi cuadrada y la prueba exacta de Fisher para las variables nominales y en la estadística analítica la T de student para variables cuantitativas. Se analizó la asociación entre comorbilidades, síntomas, exposición a fármacos, edad y género con la presencia de candidosis esofágica y su grado de afección endoscópica, Se utilizara para realizar los cálculos estadísticos el programa de IBM SPSS Statistics Editor versión 22 para windows.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Este protocolo de estudio está realizado bajo los lineamientos de la ley general de salud de México promulgada en 1986 (última modificación 2014) y a la Declaración de Helsinki de 1975, con modificación en el Congreso de Tokio, Japón en 1983. Toda la información obtenida de los pacientes incluidos se manejará de forma confidencial, Todo paciente contara con consentimiento informado para realización del estudio endoscópico donde se explicaran riesgos y beneficios del procedimiento así como de requerirlo realizar cepillado de mucosa esofágica para búsqueda intencionada de candidosis lo cual es un procedimiento de rutina del servicio, sin implicar esto algún riesgo para los participantes, basándonos en el artículo 13 de la Ley General de Salud. En todo momento se respetará la confidencialidad de los participantes en el estudio.

LOGÍSTICA

Recursos Humanos

Director de tesis: Dr. Luis Javier Méndez Tovar

Investigador: Dr. José Froylan Rodríguez Sánchez

Recursos Humanos: Se apoyara para realización del protocolo en el servicio de endoscopia por medio de personal adjunto al mismo calificado en la realización de los estudios de endoscopia y toma de cepillado en los que participaran el Dr. Juan Manuel Blancas Valencia y la Dra. Aracely Muños Bautista así mismo se realizará el cultivo de los especímenes en el Laboratorio de Investigación Médica en Dermatología y Micología y en el Laboratorio Central apoyados en el QFB Israel Silva González todos los antes mencionados pertenecen al Personal propio de la institución (médicos adscritos, Residente del Servicio de Gastroenterología y un Químico Fármaco-biólogo).

Recursos Materiales

- Expedientes clínicos.
- Material bibliográfico recopilado.
- Hojas de recolección de datos.

- Estudios endoscópicos y cepillado de las muestras
- Procesamiento de las muestras en el servicio de micología para cultivo
- Papelería, computadora, impresora, paquete para análisis estadístico

Recursos Financieros

No se destinaron recursos financieros especiales para la realización de este estudio por parte del Instituto Mexicano del Seguro Social fuera de los requeridos y que normalmente se emplean en pacientes donde se documentan estas infecciones. Se utilizaron los recursos impresos y electrónicos para la captura de los datos.

Instalaciones y personal participante

- La toma de muestras se realizara en el departamento de endoscopia, del Hospital de especialidades del Siglo XXI
- Las muestras de los pacientes, serán tomadas/transportadas a los laboratorios por el Dr. José Froylán Rodríguez Sánchez.
- Los estudios se realizarán en el Laboratorio de Investigación Médica de Dermatología y Micología de la U.M.A.E. Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda” y en el Laboratorio Central del mismo hospital.
- Para el procesamiento y la identificación de gérmenes contará con el apoyo del QFB. Israel Silva González en el Laboratorio Central, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

- La coordinación general del trabajo será responsabilidad del Dr. Méndez

RESULTADOS

GENERALIDADES

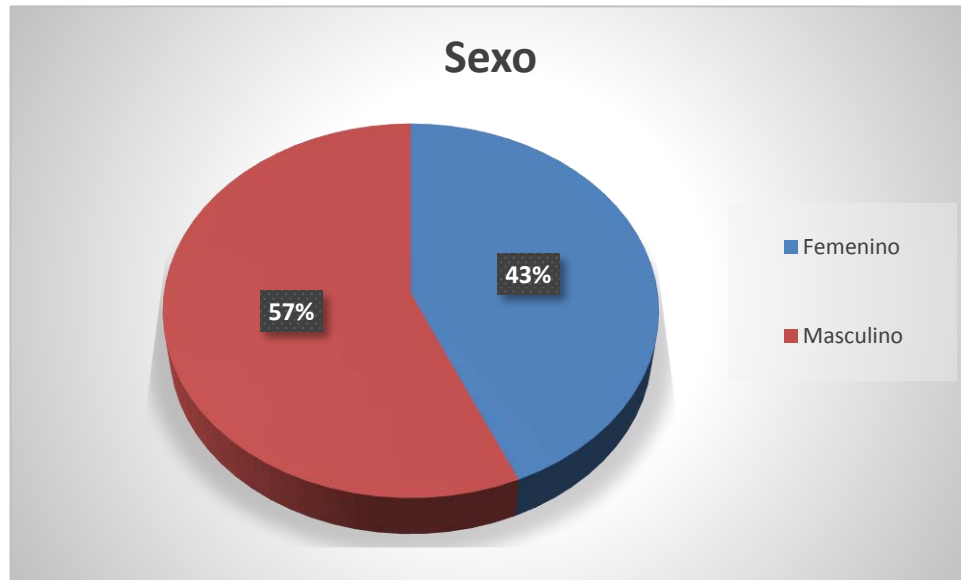
El presente estudio se realizó recabando información del periodo comprendido del 1° de junio del 2014 al 1 de junio del 2015.

En el servicio de Endoscopia del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social donde se realizaron un total de 1763 endoscopias, de las cuales 23 se reportaron como diagnóstico de candidosis esofágica de los cuales se realizó cepillado para confirmación diagnóstica, lo que corresponde al 1.13% del total de las panendoscopias realizadas. De ellos, en 18 casos se confirmó por cultivo la presencia de *Candida albicans/dublidensis* lo que representa el 78% de las muestras tomadas.

De los 23 pacientes donde se realizó el diagnóstico de candidosis esofágica de forma endoscópica 10 (43.52%) correspondían al sexo femenino y 13 (56.5%) al sexo masculino, como se muestra en la tabla y gráfica N°4

	Frecuencia	Porcentaje
Válido femenino	10	43.5
masculino	13	56.5
Total	23	100.0

Tabla N°4. Distribución por género.



Gráfica N°1. Distribución de frecuencia por género

El rango de edad de presentación fue de 22 a 83 años y la edad media al momento del diagnóstico de 56 años y una mediana de 55 años como se muestra en la tabla N°5.

Edad		
N	Válido	23
	Perdidos	0
	Media	56.4783
	Mediana	55.0000
	Moda	37.00 ^a
	Desviación estándar	16.06201

Tabla No.5 Medidas de frecuencia de la edad de los pacientes

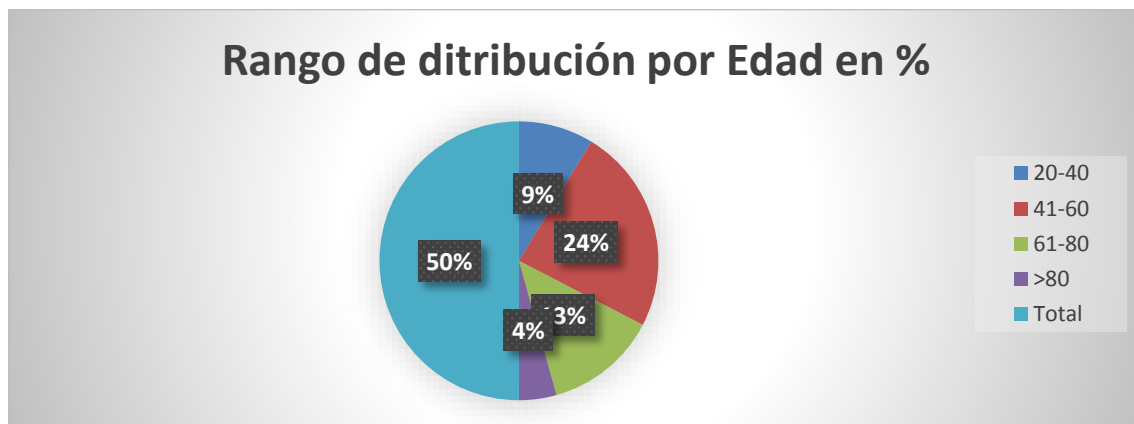
En el rango de 20 a 40 años de edad se encontraba 4 paciente (17.3%).

En el rango de 26 a 35 años de edad se encontraban 11 pacientes (47.8%)

En el rango de 36 a 45 años de edad se encontraban 6 pacientes (26%).

En el rango de 46 a 55 años de edad se encontraban 2 pacientes (8.6%).

Como se muestra en la gráfica N°2.

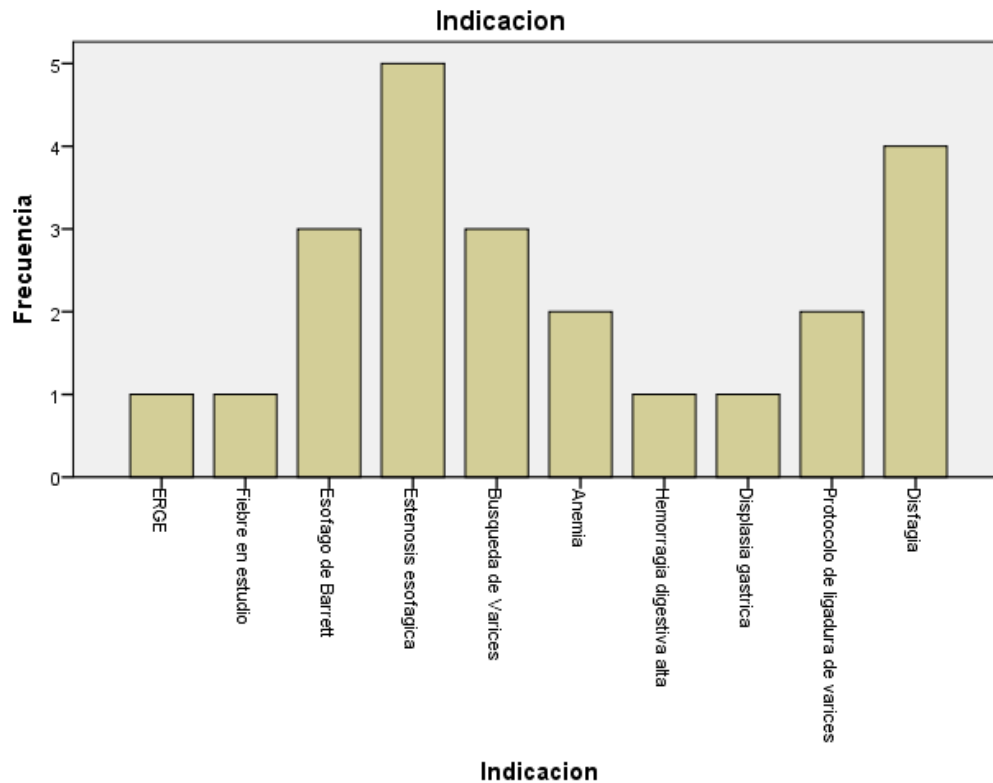


Gráfica N°2. Distribución de las edades de presentación al momento del diagnóstico

Dentro de los pacientes donde se realizó el diagnóstico de candidosis esofágica se documentó como indicación más común para la realización de estudio endoscópico la estenosis esofágica en 5 pacientes (21.7%) siguiéndole en segundo lugar la disfagia con 4 pacientes (17.4%) y tercer lugar el esófago de Barrett y la búsqueda de varices esofágicas con tres pacientes cada uno (13%), como se muestra en la tabla y grafica N°6

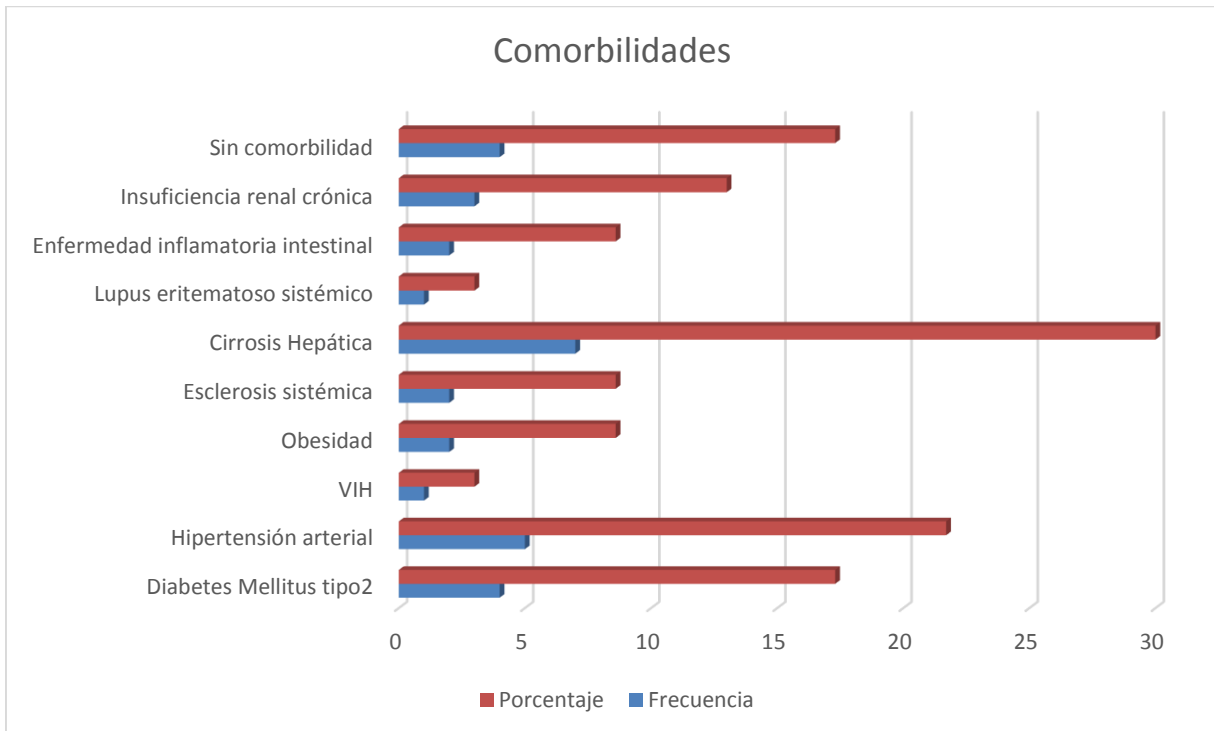
	Frecuencia	Porcentaje
Válido ERGE	1	4.3
Fiebre en estudio	1	4.3
Esófago de Barrett	3	13.0
Estenosis esofágica	5	21.7
Búsqueda de Varices	3	13.0
Anemia	2	8.7
Hemorragia digestiva alta	1	4.3
Displasia gástrica	1	4.3
Protocolo de ligadura de varices	2	8.7
Disfagia	4	17.4
Total	23	100.0

Tabla N°6 Indicaciones para realización de estudio endoscópico



Gráfica N°3 Principales indicaciones para realización de estudio endoscópico

Dentro de las comorbilidades la que se presentó con mayor frecuencia fue la cirrosis hepática en 7 pacientes (30%), Hipertensión arterial sistémica en 5 pacientes (21.7%), Diabetes Mellitus Tipo 2 en 4 pacientes (17.3%) e Insuficiencia Renal Crónica en 3 (13%), en 4 pacientes (17.3%) no se documentó ninguna comorbilidad como se observa en la Gráfica N°4.

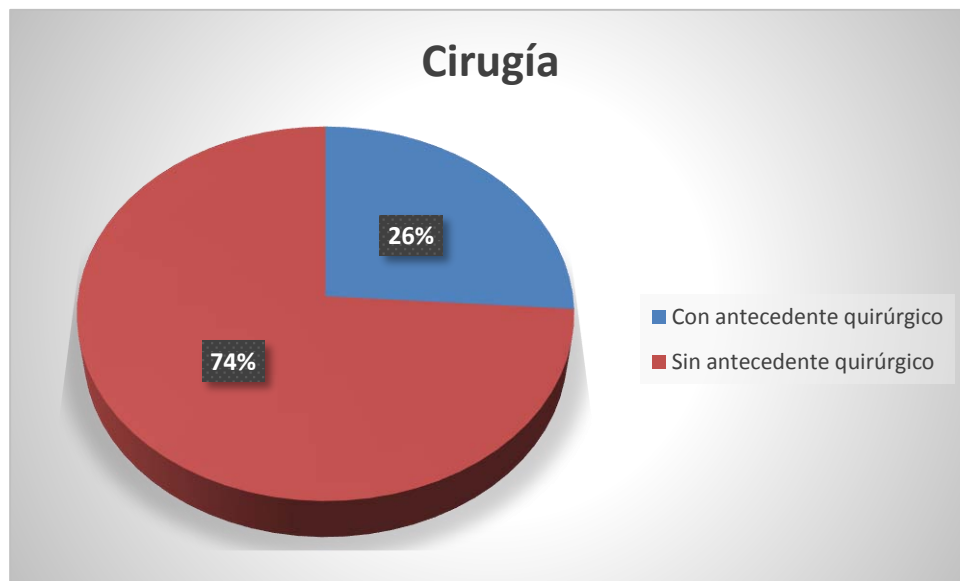


Gráfica N°4 Principales comorbilidades presentes

Se documentó en 6 (26.1%) de los 23 pacientes con diagnóstico endoscópico de candidosis esofágica antecedentes quirúrgicos siendo el más frecuente la funduplicatura registrada en 4 pacientes (66.6%) (Tabla N°.7, Gráfica N°.5), se registró un paciente con antecedente de histerectomía y otro con antecedente de drenaje de absceso hepático.

Antecedentes quirurgicos	Frecuencia	Porcentaje
si	6	26.1
no	17	73.9
Total	23	100.0

Tabla No 7. Frecuencia de antecedentes quirúrgicos



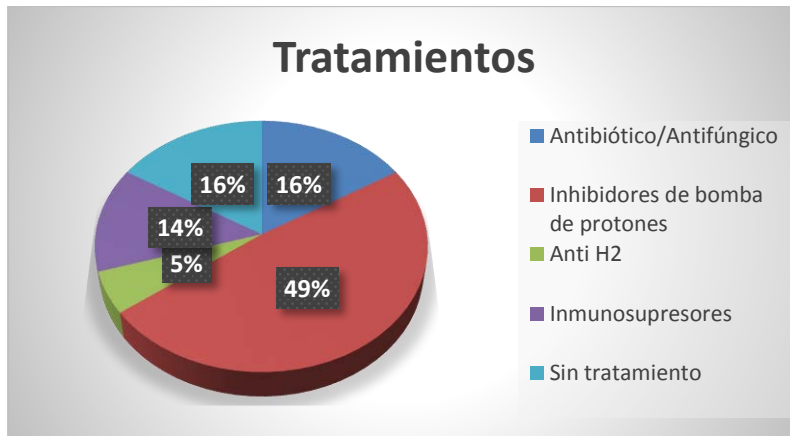
Gráfica No.5 Representación esquemática de los pacientes con antecedentes quirúrgicos

En cuanto a la presencia de prótesis dentarias se observó presente en 9 pacientes (39.1%) mientras que 14 pacientes (60.9%) no presentaban ese antecedente como lo muestra la Tabla N°.8

	Frecuencia	Porcentaje
Válido si	9	39.1
no	14	60.9
Total	23	100.0

Tabla No.8 Porcentaje de pacientes con presencia de prótesis dentarias

De los 23 pacientes estudiados, en 5 pacientes (21.7%) no se documentó el uso concomitante de ningún fármaco, así mismo 18 pacientes (78.2%) consumían algún tipo de fármaco al momento de la realización del estudio endoscópico. De los pacientes donde se reportó el uso concomitante de fármacos 6 de ellos (26%) utilizaban antibióticos/antifúngicos de los cuales destacaron trimetropim sulfametoxazol, amoxicilina, fluconazol, eritromicina, ceftriaxona y tigeciclina en cada uno de ellos. Por otro lado el uso de Inhibidores de la bomba de protones se registró en 17 pacientes lo cual representa el 73.9% del total de los mismos, en 5 pacientes (21.7%) se registró el uso de inmunosupresores de los cuales 3 utilizaban prednisona, 2 micofenolato y 2 pacientes azatioprina, el uso de antihistamínicos H2 se reportó en solo 2 pacientes (8.6%) como se muestra en la Gráfica N°.6

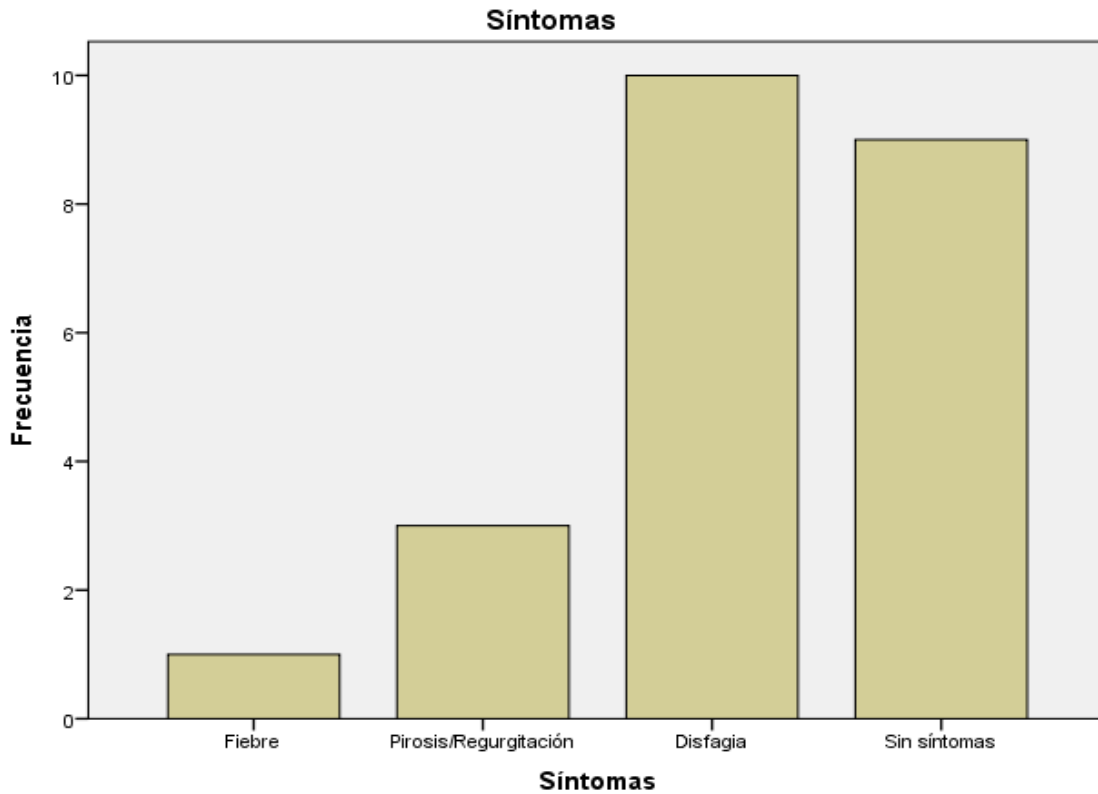


Gráfica No. 6 Representación del uso de fármacos en pacientes estudiados

La presencia de síntomas o signos se documentaron en 14 pacientes (60%), mientras que en 9 pacientes (39%) no presentaban síntomas o signos clínicos al momento de la realización del estudio endoscópico, dentro de los pacientes que presentaron síntomas el más frecuente fue la disfagia con 10 pacientes (43.5), 3 pacientes (13%) presentaron síntomas en relación a pirosis y regurgitación así como 1 paciente presentaba fiebre (4.3%) como se representa en la Tabla N°9 y Gráfica N° 7.

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido Fiebre	1	4.3	4.3	4.3
Pirosis/Regurgitación	3	13.0	13.0	17.4
Disfagia	10	43.5	43.5	60.9
Sin síntomas	9	39.1	39.1	100.0
Total	23	100.0	100.0	

Tabla N°9 Signos y síntomas reportados en los pacientes con candidosis

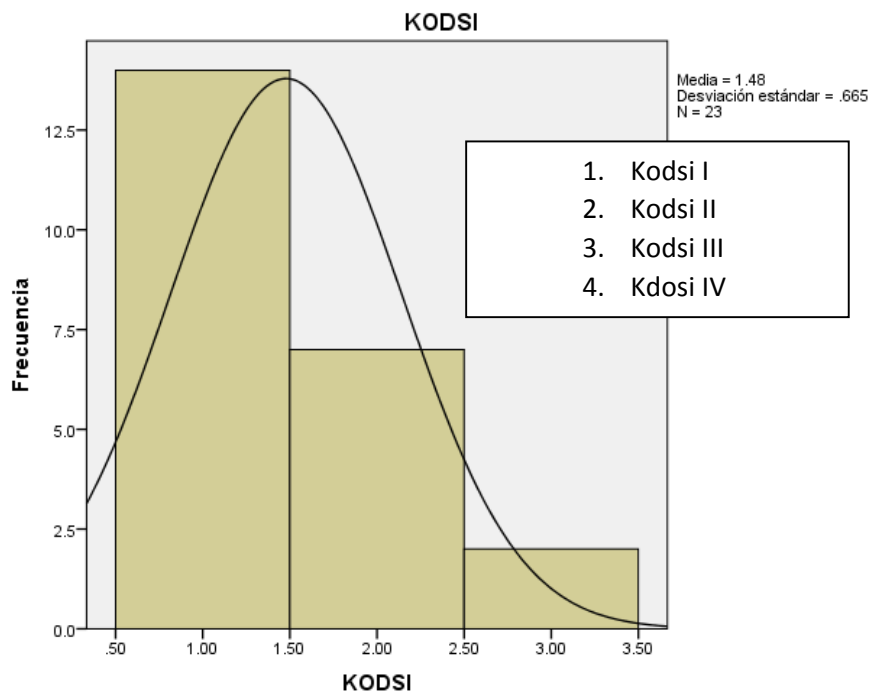


Gráfica No7 Representación gráfica de la presencia de síntomas en pacientes con candidosis esofágica.

De los 23 pacientes con diagnóstico endoscópico de candidosis esofágica se documentó por la clasificación de Kodosi para severidad de la infección por *Candida* en 14 pacientes 60.9% un Kodosi grado I, en 7 pacientes (30.4%) se reportó un Kodosi grado II, en 2 pacientes (8.7%) un Kodosi grado III mientras que no se registró en ninguno de los pacientes un Kodosi grado IV como se observa en la Tabla No.10 y Gráfica No.8

		Frecuencia	Porcentaje
Válido	Grado I	14	60.9
	Grado II	7	30.4
	Grado III	2	8.7
	Total	23	100.0

Tabla No.10 Distribución de los pacientes por grado de Kodosi



Gráfica No.8 Representación gráfica de la distribución de los pacientes por escala de Kodosi.

A continuación en las siguientes Figuras N° 1, 2,3, se observan imágenes endoscópicas de los estudios representativas de los 3 grados de Kodosi que fueron reportados en los pacientes con diagnostico endoscópico de Candidosis Esofágica.

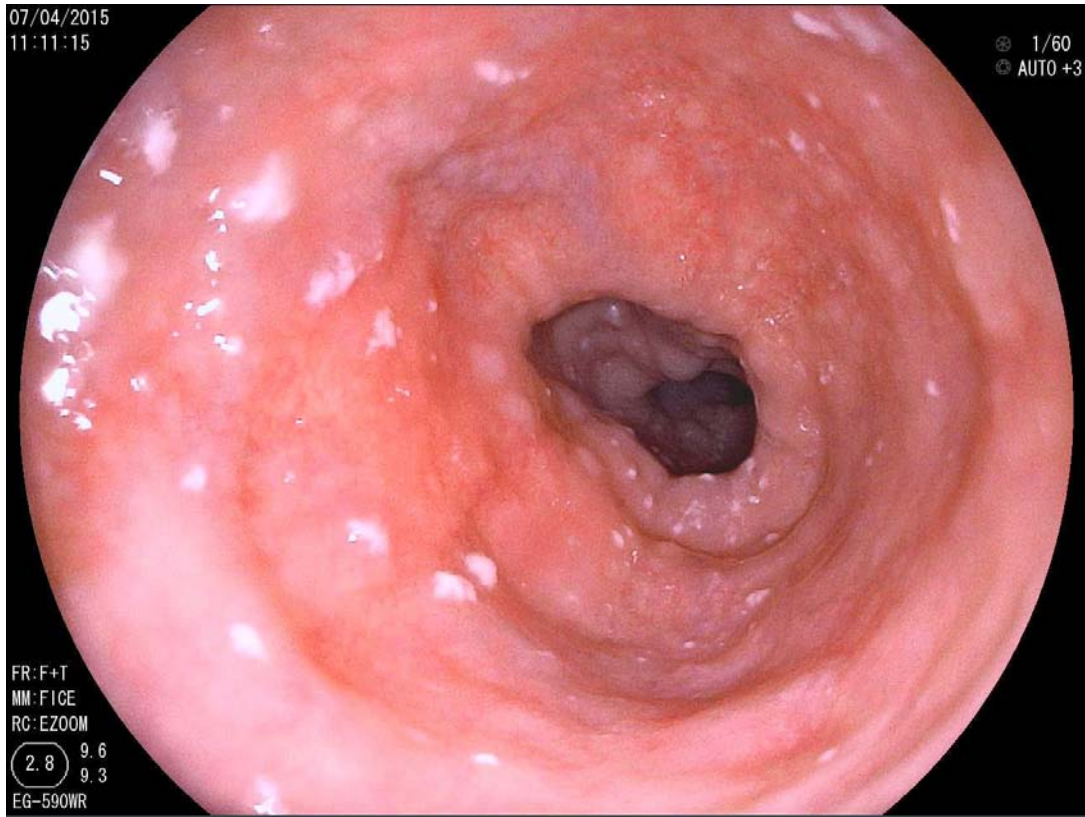


Figura No1 Se observan lesiones blanquecinas menores de 2mm que no cubren más del 50% de la superficie del esófago sin presencia de úlceras catalogada como un Kodsi I



Figura Nº 2 Se observan placas blanquecinas de más de 2mm que abarcan más del 50% de la superficie de la mucosa pero que no se acompaña de ulceraciones de la mucosa.

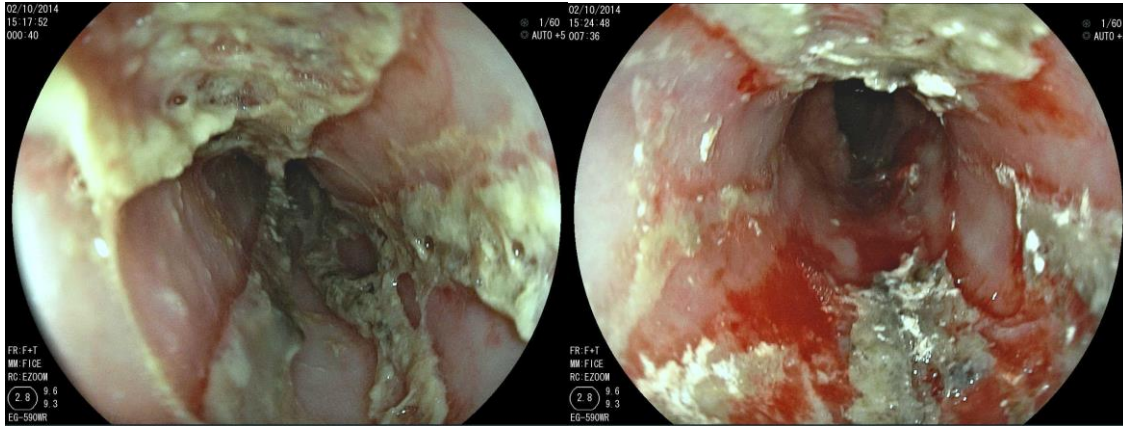
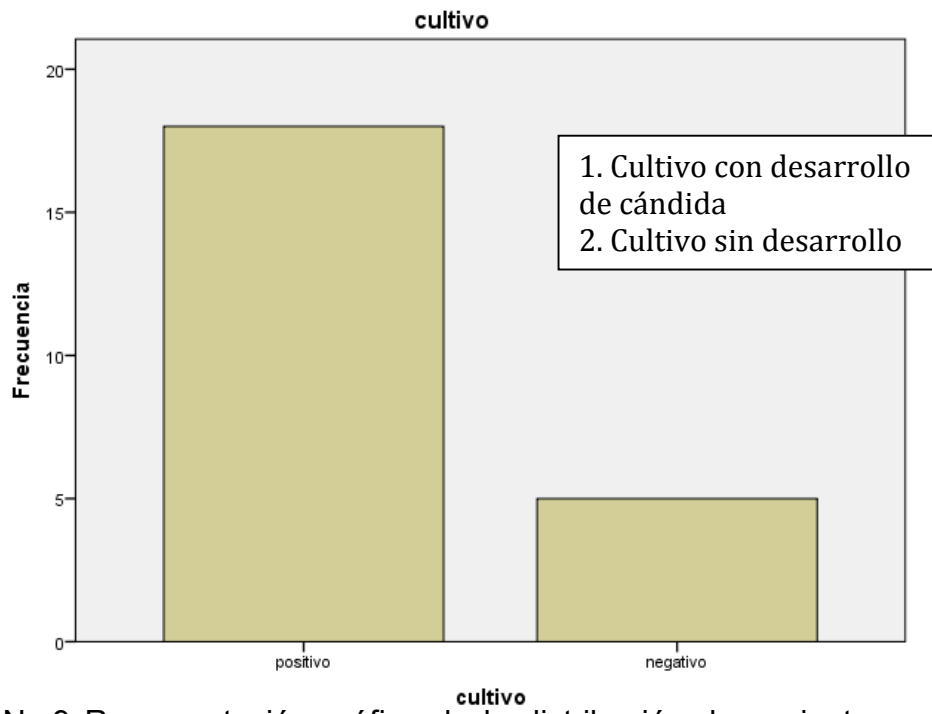


Figura N°3. En la imagen de la izquierda se aprecian placas blanco amarillentas mayores de 2mm que confluyen entre sí que cubren más del 50% de la luz del esófago con áreas de ulceración de la mucosa, en la imagen de la derecha destaca la friabilidad de la mucosa posterior a realización del cepillado de la mucosa.

De los 23 pacientes a los que se les realizó cepillado de la mucosa esofágica para cultivo se reportó crecimiento de *Candida* en 18 pacientes (78.3%), mientras que en 5 pacientes (21.7%) el cultivo fue sin desarrollo como se muestra en la tabla N° 11 y Grafica N° 9, a todos los pacientes se les realizó examen directo FiguraN°4, cultivo agar dextrosa Sabouraud FiguraN°5, Tinción de Gram en frotis Figura N°.6, así como tarjeta VITEK Figura N°.7.

	Frecuencia	Porcentaje
Válido positivo	18	78.3
negativo	5	21.7
Total	23	100.0

Tabla No 11 Número y porcentaje de pacientes con cultivo positivo para *Candida* spp



Gráfica No.9 Representación gráfica de la distribución de pacientes con cultivo positivo y sin desarrollo.

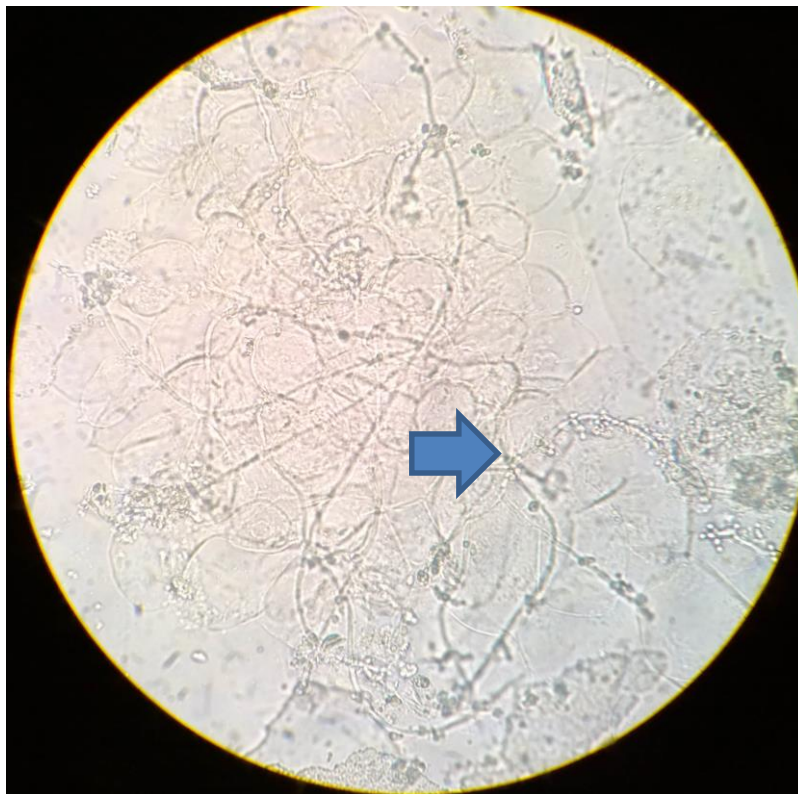


Figura N°.4 Examen directo con KOH donde se observan la presencia de filamentos y levaduras (flecha azul)



Figura N°.5 Cultivo en agar dextrosa Sabouraud donde se observan abundantes colonias blanco amarillentas suaves al tacto y brillantes a la luz

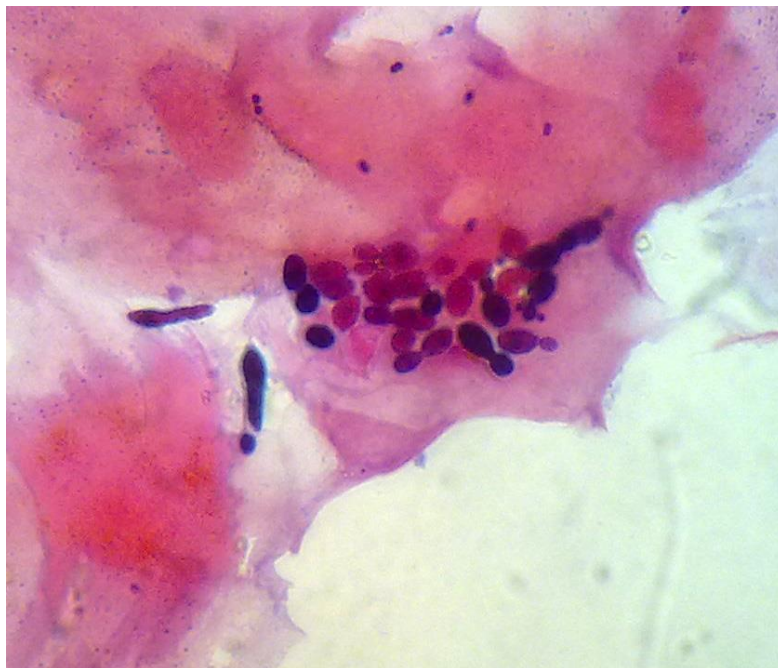


Figura N°.6 Frotis teñido con Gram donde se observan levaduras Gram (+) algunas gemantes y otras en proceso de formar esporas



Figura N°.7 Tarjeta de auxanograma automatizado (Vitek) de un aislado de *Candida albicans*

De los 18 pacientes con cultivo positivo la tipo de cándida más aislada fue la albicans/dublinensis en el 100% de los casos sin poder hacer diferenciación entre las mismas al no contarse con estudios genéticos para lograr su diferenciación como se muestra en la tabla No.12

CORRELACIONES

Al realizar por medio del método estadístico de chi-cuadrado la correlación entre la presencia de síntomas y el grado de KODSI se encontró una P no significativa de .495 como se muestra en la Tabla N°. 13 y 14

		Síntomas		Total
		si	no	
KODSI	Grado I	9	5	14
	Grado II	6	1	7
	Grado III	1	1	2
Total		16	7	23

Tabla N°. 12 Tabla cruzada que muestra la relación entre la presencia de síntomas y el grado de KODSI

	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)
Chi-cuadrado de Pearson	1.408 ^a	2	.495
Razón de verosimilitud	1.504	2	.471
Asociación lineal por lineal	.056	1	.813
N de casos válidos	23		

Tabla N° 13. No se observa significancia estadística al correlacionar la presencia de síntomas con el grado de KODSI.

Al realizar por medio del método estadístico de chi-cuadrado la correlación entre la presencia de cultivo positivo para cándida con el uso de antiácidos se encontró una P significativa de .019 como se muestra en la Tabla N°. 15 y 16

		Candidosis		Total
		si	no	
Antiácido	si	16	2	18
	no	2	3	5
Total		18	5	23

Tabla. No 14 Tabla cruzada de la relación del uso de antiácidos con la presencia de candidosis

	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)	Significación exacta (2 caras)	Significación exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	5.497 ^a	1	.019		
Corrección de continuidad	2.999	1	.083		
Razón de verosimilitud	4.797	1	.029		
Prueba exacta de Fisher				.048	.048
Asociación lineal por lineal	5.258	1	.022		
N de casos válidos	23				

Tabla No 15 Se muestra el valor de Chi-cuadrada para la presencia de candidosis y uso de antiácidos

Al realizar por medio del método estadístico de chi-cuadrado la correlación entre el grado de Kodosi mayor a uno y la presencia de candidosis esofágica confirmada por cultivo con el uso de antiácidos se encontró una P significativa de .000 como se muestra en la Tabla N°. 17 y 18.

		Candidosis		Total	Sensibilidad	Especificidad
		si	No			
KODSI	Grado I	9	5	14	64.2%	35.7%
	Grado II	7	0	7	100%	100%
	Grado III	2	0	2	100%	100%
Total		18	5	23		

Tabla N° 16 tabla cruzada que muestra la relación entre el grado de KODSI y la presencia de cultivo positivo así como sensibilidad y especificidad de cada grado

		Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)	Significación exacta (2 caras)	Significación exacta (1 cara)
Chi-cuadrado	de	9.000 ^a	1	.000		
Pearson	de	17.498	1	.000		
Corrección continuidad ^b	de	24.085	1	.000		
Razón verosimilitud	de					
Prueba exacta	de				.000	.000
Fisher						
Asociación lineal por lineal		22.000	1	.000		
N de casos válidos		23				

Tabla N° 17 Se muestra el valor de Chi-cuadrada para la presencia de candidosis y grado de KODSI mayor a I

En el resto de correlaciones no se encontró significancia estadística entre el uso de inmunosupresores, antibióticos o prótesis dentarias en relación con la presencia de candidosis esofágica.

DISCUSIÓN

En la actualidad y debido a la existencia de gran número de factores de oportunismo el número y variedad de cuadros de candidosis se ha incrementado de manera notable. En relación a la candidosis esofágica patología subdiagnosticada en México en nuestro estudio se obtuvo una prevalencia de candidosis esofágica diagnosticada por endoscopia del 1.13% la cual disminuyó a un 1.02% cuando se tomó como forma diagnóstica el crecimiento del hongo por cultivo, hasta el momento no existe algún estudio en México de este tipo, existiendo escasa información sobre la frecuencia de este hongo en otros países de Latinoamérica, aunque en países como Argentina existen publicaciones que reportan un 2.57% de prevalencia²³, por otro lado probablemente Asia sea el continente donde más publicaciones existen acerca de la frecuencia de esta patología reportándose en Corea una prevalencia de 0.32 al 0.4%²⁰, Japón del 1.17%²⁴ o en India donde se han reportado con una frecuencia de hasta el 6%¹⁸, todo esto tomando población general ya que se reporta en pacientes con VIH una mayor frecuencia de la enfermedad que va del 30 al 40% en algunas series¹⁹, por lo que podríamos concluir que por la literatura en general la frecuencia va de 0.5 a 0.6% encontrando en nuestro trabajo una frecuencia que se mantiene dentro de lo documentado hacia límite inferior lo cual podría ser infraestimado por tratarse de un hospital de tercer nivel, donde no se tiene pacientes oncológicos así mismo no se realizan con frecuencia estudios endoscópicos a pacientes con VIH ya que muchos son tratados en segundo nivel y otros tratados ante la sospecha de candidosis esofágica de forma empírica como se propone en guías de recomendaciones internacionales.

La edad media en los pacientes con candidosis esofágica documentada fue de 56.47 años \pm 16.06, con una prevalencia mayor en el sexo masculino de 56.5% contra 43.5%, lo cual coincide con lo documentado con la mayoría de las series reportadas a nivel mundial^{24, 21}.

En nuestro estudio la indicación de realización de estudio endoscópico donde se encontró el hallazgo candidosis esofágica más referida, fue la de estenosis esofágica en pacientes que eran referidos para evaluación o tratamiento con dilatación sabiéndose ya con este problema descartándose que el origen de la estenosis fuera causada por la infección micótica lo que supera la prevalencia de la mayor de las series reportadas donde el hallazgos de estenosis y candidosis se reporta en 1.1%²⁰, esto podría también explicar por qué el síntomas más relacionado en nuestro estudio fue el de la disfagia lo cual se presentó en el 43.5% de los pacientes algo que sobrepasa de forma significativa lo reportado en otras series donde apenas alcanza una prevalencia del 3.2%²⁰ esto probablemente a que la disfagia sea consecuencia de la estenosis y no un síntoma asociado con la presencia de *Candida*.

Dentro de las comorbilidades más asociadas encontramos en primer lugar a la cirrosis hepática en 30%, hipertensión arterial sistémica en 21.7%, diabetes mellitus en 17.3% así como IRC en 13%, encontrándose en 17.3% la presencia de candidosis en pacientes sin comorbilidades esto difiere de la literatura documentada donde la diabetes mellitus es la principal comorbilidad documentada, así mismo en nuestra serie por lo comentado anteriormente no contamos con

pacientes oncológicos en nuestro hospital y los pacientes referidos con HIV son escasos así mismo al tratarse de un hospital de tercer nivel es sitio de referencia para el manejo endoscópico de pacientes cirróticos así como de pacientes con estenosis esofágica lo cual podría explicar la alta prevalencia de estas dos patologías, así mismo cada vez es más común encontrar candidosis esofágica en pacientes sin comorbilidades como en nuestra serie donde se reportó en el 17.3% de los casos lo cual se mantiene dentro de lo encontrado en otras series donde se reporta desde 10% hasta 50% de candidosis esofágica en pacientes sin comorbilidades ^{20,21}.

Se analizaron 6 pacientes con antecedentes quirúrgicos de los cuales se encontró en 4 el antecedente de funduplicatura, al momento existe poca evidencia en la literatura para determinar este antecedente como factor de riesgo al igual que en pacientes con cambios en la anatomía por cirugías derivativas por lo que en este aspecto se necesitan más estudios en relación a este grupo de pacientes para determinar los antecedentes quirúrgicos como un factor de riesgo para colonización o infección por este hongo, así mismo la presencia de prótesis dentarias es un factor de riesgo ya conocido para la colonización oral de candidosis esofágica y de esta forma predisponer la infección esofágica en nuestra serie se encontró 39.1% de pacientes con el uso de las mismas lo cual varía en la literatura de 11 a 50% aunque al momento del estudio no se mostró significancia al hacer las correlaciones por chi-cuadrada ²⁵.

En cuanto al uso de fármacos como factor de riesgo se encontró que 21.7% no consumía fármacos al momento del estudio lo cual es muy inferior a lo reportado

en la literatura donde hasta en 81.7% no se documenta la ingesta de fármacos, drogas a herbolaria²⁰, esto probablemente en base a la automedicación y prescripción de fármacos sin indicación aparente, en nuestro estudio se encontró que el 82.5% de los pacientes consumían al algún tipo de antiácido de forma regular lo que fue estadísticamente significativo con un $p < 0.05$, y que concuerda con lo publicado en otros trabajos ^{25,26} así mismo no se encontró relación en el uso de antibióticos o inmunosupresores como en otros trabajos donde se reportó correlación significativa con una frecuencia de 3.1 y 4.1% respectivamente con $p < 0.05$ ²⁰, así mismo en nuestro estudio por el tipo de hospital no se realizó ningún estudio endoscópico en pacientes por tratamiento de cáncer de cualquier índole lo cual ya se tiene documentado como factor de riesgo en pacientes con cáncer de cabeza cuello o tórax sometidos a radioterapia²⁷.

En cuanto a los hallazgos endoscópicos del grado de candidosis el grado más común encontrado fue el grado I en el 60.4% de los pacientes, siguiendo el grado II en 30.4% y grado III en 8.7% sin existir pacientes con grado IV, lo cual correlaciona en cuanto a frecuencia con otras series, así mismo llama la atención que en la literatura desde el artículo original del Dr. Kodsi de 1976²⁹ no existe presentada la sensibilidad y especificidad así como en muchas series de casos no la utilizan para evaluar el grado de afección endoscópica de la cándida, en nuestro trabajo llamo la atención la baja sensibilidad y especificidad para la clasificación de Kodsi que existe en el grado I en cuanto con la correlación con un cultivo positivo el cual es de 64.2% y 35.7% respectivamente,. Así mismo cuando se evaluó por separado cada grado de Kodsi se encontró que para el grado II y III se encontró

una correlación positiva $p < 0.00$, para la presencia de cultivo positivo así mismo la sensibilidad y especificidad fue de 100% en ambos grupos lo que muestra que la mayoría de los falsos positivos al encontrarse en el grupo I deberían de esperarse a la confirmación del cultivo para estar seguro de la presencia de *Candida* así mismo en los pacientes con un Kodsi mayor de II puede darse por hecho que existe la presencia del hongo en 100% de los casos por otro lado en nuestro trabajo no existió una correlación significativa entre la presencia de síntomas y el grado de Kodsi al contrario de lo que se describe en el trabajo de Asayama *et al*, donde sí se encontró una correlación aunque cabe mencionar que en su serie se incluyó una gran cantidad de pacientes con HIV donde se sabe que presentan mayor sintomatología y grados de afección de Kodsi²⁸ a diferencia de nuestra serie donde solo un paciente contaba con el diagnóstico de HIV-SIDA.

En esta serie de casos en 18 pacientes (78.3%) se obtuvo un cultivo positivo llamando la atención que en 100% de los casos se aisló *C. albicans/dublinskiensis* haciendo esta distinción ya que se requieren de pruebas fenotípicas para poder identificar a *C. dublinskiensis* aunque por estudios previos realizados en esta unidad se ha encontrado una frecuencia baja de 1.2% de esta cepa³⁰.

CONCLUSIONES

- La prevalencia de candidosis esofágica documentada por cultivo en nuestra población fue de 1.02% cifra inferior a lo publicado internacionalmente
- Se documentó una edad media de los pacientes con candidosis esofágica de 56.47años \pm 16.06, con una prevalencia mayor en el sexo masculino de 56.6%
- El síntoma más asociado con la presencia de la candidosis esofágica fue la disfagia en 43.5%
- Las comorbilidades asociadas a la presencia de candidosis esofágica fueron la cirrosis hepática 30%, HTA 21.7%, DM" 17.5% e IRC 13%
- Existió una correlación significativa entre el consumo de fármacos antiácidos (IBP, AntiH2) y la presencia de candidosis esofágica confirmada por cultivo
- Se identificó una baja sensibilidad del 64.2% y especificidad de 35.7% para el grado I de Kodsi y la confirmación por cultivo de *Candida*
- Se identificó a partir de un grado II de la clasificación de Kodsi para candidosis esofágica 100% de correlación con la presencia de cándida por cultivo
- El único agente etiológico aislado fue *Candida albicans*
- Las fortalezas de nuestro estudio incluyen el ser el primer estudio en nuestra población enfocado a determinar la frecuencia y características clínicas de la candidosis esofágica en nuestra población

REFERENCIAS

1. William and Wilkins. In: Epidemics of infectious disease, book 3. Baltimore 1939.
2. C.G. Kuhn. George Olms. De remediis parabilibus I-III, Opera Omnia. Hildesheim, Germany, 1965.
3. Rosen von Rosenstein N. Underrattelse om Barns Sjukdomar och Deras Botemedal. Estocolmo: Wenneberg & Nordstrom. 1771.
4. Underwood M. A treatise on the disease of children. J Mathews, London 1784. pp43.
5. Véron. Memoire sur le Muguet. Arch Gen Med 1835. P. 8-466.
6. Gruby D. Recherches anatomiques sur une plante eryptogame qui constitue le vrai muguet des enfants. C R Acad Sci (Paris) 1842. p.634-636.
7. Wilkinson J. Some remarks upon the development of epiphytes with the description of new vegetable formation found in connection with the human uterus. Lancet 1849. p. 2-448.
8. Trousseau A. Lectures on Clinical Medicine, delivered at the Hotel-Dieu, Paris. Trans by Cormack J.R. New Sydenham Society, London 1869. p 2.
9. Parrot J. Clinique des nouvea-nés. L'athrepsie. Lecons recueillies par le Dr. Troisier. Paris, G Massoon et cie 1877.
10. Zenker W Jahrb Ges Natur-u-Heik. Encephalitis mit Pilzentwicklung im Gehrin. Dresden, Germany 1862. p. 51-52.
11. Berkhout C. De Schimmelgeschlachten Monilia. Oidium, Oospora en Torula. Dissertation, Univ of Utrecht 1923.
12. Winner HJ, Hurley R. Candida albicans. Londres: Churchill. 1964.
13. Rippon JW. Infecciones oportunistas. Levaduras: Candidiasis y levaduras patógenas. Tratado de Micología Médica. 3ª edición. Interoamericana McGraw-Hill. 1988. pp 574-628.
14. del Palacio A., Villar J. y Alhambra A. Epidemiología de las candidiasis invasoras en población pediátrica y adulta. Rev Iberoam Micol. 2009; 26(1):2-7.

15. Vásquez JA, Sobel JD. Mucosal candidiasis. *Infect Dis Clin N Am* 2002; 16(4):793-820.
16. Kennedy MJ. Regulation of *Candida albicans* populations in the gastrointestinal tract. *Curr Top Med Mycol* 1989; 3:315-402.
17. McDonald G. Esophageal diseases caused by infection, systemic illness, medications and trauma. Sleisenger, Fordtran eds. *Gastrointestinal Disease*. WB Saunders CO, Philadelphia. 1993;1:427:455.
18. Badarinarayanan G, Gowrisankar R, Muthulakshmi K. Esophageal candidiasis in non-immune suppressed patients in a suburban town, southern India. *Mycopathologia* 2000; 149(1):1-4.
19. Lee DH, Loudon R, Guthrie WG, et al. Occurrence of gastrointestinal opportunistic disorders in AIDS despite use of highly active antiretroviral therapy (HAART). *Dig Dis Sci*. 2005 ;50(2):230-4.
20. Jae Hyeuk Choi, Chang Geun Lee, Yun Jeong Lim, Prevalence and Risk Factors of Esophageal Candidiasis in Healthy Individuals: A Single Center Experience in Korea, *Yonsei Med J*. 2013; 54(1):160-165.
21. Kattiparambil Gangadharan Sajith & Amit Kumar Dutta & Rani Diana Sahni. ¿Es apropiado el uso de fluconazol como terapia empírica para la candidiasis esofágica? *Indian Society of Gastroenterology* 2014;16(20) :118-123.
22. Pappas PG, Kauffman CA, Andes Det al. Clinical Practice Guidelines for the Management of Candidiasis: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases* 2009; 48(5): 503-35.
23. Martín Alejandro Olmos, Valentina Araya, Hugo Concetti, Candidiasis esofágica: análisis clínico y micológico, *Acta Gastroenterol Latinoam* 2005;35(4):211-218.
24. Yoshikawa T, Naito Y, Oyamada H, et al. Esophageal candidiasis. *Gastroenterol J*. 1988;23(4):363–70.

25. Al Groosh D, Roudsari GB, Moles DR, The prevalence of opportunistic pathogens associated with intraoral implants. *Lett Appl Microbiol.* 2011 May;52(5):501-5.
26. Jacobs C, Coss Adame E, Attaluri Dysmotility and proton pump inhibitor use are independent risk factors for small intestinal bacterial and/or fungal overgrowth, *Aliment Pharmacol Ther.* 2013 Jun;37(11):1103-11.
27. Clarkson JE¹, Worthington HV, Eden OB, Interventions for preventing oral candidiasis for patients with cancer receiving treatment, *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Jan; 24(1):CD003807.
28. N. Asayama,1 N. Nagata,1 T. Shimbo, Relationship between clinical factors and severity of esophageal candidiasis according to Kodsi's classification, *Diseases of the Esophagus* 2014; 27(3): 214–219.
29. Kodsi BE, Wickremesinghe C, Kozinn PJ, Candida esophagitis: a prospective study of 27 cases, *Gastroenterology.* 1976;71(5):715-9
30. Patricia Manzano-Gayosoa,b,*, Luis Javier Méndez-Tovar, Roberto Arenas, Levaduras causantes de onicomicosis en cuatro centros dermatológicos mexicanos y su sensibilidad antifúngica a compuestos azólicos, *Rev Iberoam Micol.* 2011;28(1):32–35

ANEXO No.1 Consentimiento informado



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
“Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez”
Servicio de Dermatología y Micología Médica

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN

NOMBRE DEL ESTUDIO: FRECUENCIA Y CARACTERÍSTICAS DE LA CANDIDOSIS ESOFÁGICA EN PACIENTES DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES, CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI, IMSS.
NOMBRE DE LA PERSONA A CARGO DEL ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN (MEDICO DEL ESTUDIO O INVESTIGADOR PRINCIPAL: Dr. Luis Javier Méndez Tovar

DIRECCIÓN DEL CENTRO DEL ESTUDIO: Hospital de Especialidades Bernardo Sepúlveda. Centro Médico Nacional SIGLO XXI, México, Ciudad de México.

NÚMEROS TELEFÓNICOS 56276900 EXT 21480 o 22563.

No. De Registro de protocolo: _____

Fecha y Hora: _____

JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS DEL ESTUDIO

La candidosis esofágica es una infección causada por hongos frecuente y que afecta la mucosa del esófago. Esta puede afectar de forma superficial la mucosa del esófago sin causar síntomas al paciente, pero al mismo tiempo también puede afectar de forma más profunda y diseminarse al resto del cuerpo comprometiendo la vida del paciente o aumentando los días de hospitalización del mismo, por lo buscamos orientar con este estudio el pido de hongo que más frecuentemente afecta a los pacientes de esta unidad así como poder determinar cuáles son los factores de riesgo para presentar esta infección.

Procedimiento. Se realizara durante el estudio de endoscopía en los pacientes donde se documenta lesiones en la mucosa del esófago sugerentes de candidosis un cepillado con un instrumento que se introduce en el endoscopio y puede por contacto directo con la mucosa tomar muestras de la mucosa.

Riesgos del estudio: El instrumento con el que se toman la muestra de la mucosa del esófago es flexible y no daña la mucosa del esófago al tomar muestras del mismo, por lo que no existen riesgos ni molestias asociadas a la toma de la muestra.

Los Beneficios del estudio son diversos ya que se puede confirmar una infección por hongos en el esófago así como la identificación del tipo de hongo que afecta a los pacientes por lo que se puede orientar a los médicos a dirigir un tratamiento específico para esta patología que disminuya las complicaciones y días de estancia hospitalaria en los pacientes infectados.

Información de resultados: Se informara a los pacientes si los hallazgos del estudio de endoscopia coinciden con una infección por hongos así mismo se les informara el tipo de hongo y se les dará tratamiento en base a guías internacionales.

Usted está siendo invitado a participar en un estudio de investigación, haga las preguntas que considere necesarias posterior a leer este documento antes de decidir si quiere participar en el estudio así mismo si desea abandonar el estudio lo puede realizar en cualquier momento del mismo.

Se mantendrá en todo momento durante el estudio y la publicación de datos y resultados del mismo la identidad del paciente manteniéndose confidencialidad de los datos en todo momento.

Autorizo que se me tome una muestra de cepillado de la mucosa del esófago (Anotar con una X).

No autorizo que se tome la muestra _____

Autorizo que se tome muestra para este estudio _____

Autorizo que se tome muestra para este estudio y estudios posteriores _____

En caso de confirmarse la infección de la mucosa del esófago se le ofrecerá el tratamiento dirigido al tipo de hongo al paciente, por lo que el beneficio del estudio ayuda a determinar qué tan común se presenta la infección en el hospital así como ayuda a disminuir las complicaciones de los pacientes infectados.

PERSONAL DE CONTACTO PARA DUDAS O ACLARACIONES SOBRE SUS DERECHOS COMO PARTICIPANTE EN ESTE ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN

Si usted tiene preguntas, dudas o quejas sobre este estudio, o para reportar una lesión relacionada con el estudio contacte por favor al: Dr. Luis Javier Méndez Tovar al teléfono **56276900 ext. 21480** (investigador principal).

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque “B” de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: comision.etica@imss.gob.mx

Una vez que haya tenido todas sus preguntas contestadas y que se sienta seguro con su participación en este estudio, firme por favor aquí abajo.

Nombre completo y Firma del paciente

Nombre Completo y Firma del Médico Investigador

Nombre Completo, dirección, firma, relación del Testigo No.1

Nombre Completo, dirección, firma, relación del Testigo No.2

ANEXO No.2 Hoja de recolección de datos

Consecutivo: _____



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPÚLVEDA"

LABORATORIO DE INVESTIGACIÓN MÉDICA EN DERMATOLOGÍA Y MICOLOGÍA

Tel. 56276900 ext. 21480

FRECUENCIA Y CARACTERÍSTICAS DE LA CANDIDOSIS ESOFÁGICA EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES, CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI, IMSS

Hospital: _____ Unidad: _____ Fecha: _____

Nombre: _____ Afiliación: _____

Edad: _____ Sexo: M F Diagnóstico principal: _____

Indicación de estudio endoscópico _____ Tabaquismo _____ Etilismo _____

Enfermedades crónicas degenerativas y duración: _____

Antecedentes oncológicos: _____

Infectocontagiosos _____ CD4 _____

Cirugías _____ Prótesis dentarias _____

Manometría: _____

Medicamentos empleados en el último mes: _____

Antibióticos o Antifungicos SI__ No__ Cual _____ IBPs SI__ No__ Cual _____

AntagonistaH2 SI__ No__ Cual _____ Inmunosupresores SI__ No__ Cual _____

Sintomatología gastrointestinal _____

Diagnostico Endoscópico: _____ Kodsi: _____

Cultivo: _____ Especie: _____

ANEXO No.3 Clasificación de Kodosi

Candidosis Esofágica de Kodosi

Grado I

Algunas placas elevadas de hasta 2 mm, con hiperemia, sin edema, ni ulceración.

Grado II

Múltiples placas elevadas, mayores de 2mm con hiperemia y edema, sin úlceras.

Grado III

Placas lineales y nodulares, elevadas y confluentes, con hiperemia y úlceras.

Grado IV

Grado III + friabilidad de la mucosa y puede estar asociado a estenosis.