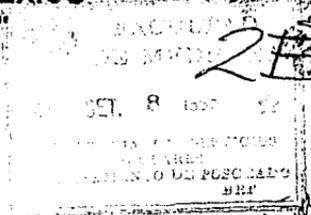


UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO
"FEDERICO GOMEZ"

11210
12
25



CANDIDIASIS ESOFAGICA EN EL PACIENTE
INMUNOCOMPROMETIDO
UTILIDAD DEL DIAGNOSTICO ENDOSCOPICO

TESIS PARA OBTENER EL TITULO DE:
CIRUJANO PEDIATRA

PRESENTA:
DR. VICTOR YURI LEON VILLANUEVA

TESIS DIRIGIDA POR:
DR. CECILIO BELIO CASTILLO

México, D.F.

FALLA DE ORIGEN

febrero 1995.



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 está 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.

A MIS PADRES

QUE EN PAZ DESCANSEN

**A LOURDES POR SU GRAN
APOYO TODOS ESTOS AÑOS Y
SOBRE TODO A MONICA Y YURITO
POR SU PACIENCIA, APOYO, Y
CARIÑO. GRACIAS
A RICARDO GRACIAS.**

INDICE

| | |
|--------------------|----|
| INTRODUCCION | 1 |
| OBJETIVOS | 11 |
| MATERIAL Y METODOS | 12 |
| RESULTADOS | 14 |
| FIGURAS | 18 |
| DISCUSION | 27 |
| CONCLUSIONES | 32 |
| BIBLIOGRAFIA | 34 |

INTRODUCCION

Las infecciones gastrointestinales son una entidad patológica muy extensa pudiendo ser causadas por varios agentes etiológicos, desde etiologías virales, bacterianas, parasitarias como fúngicas. En los últimos años se ha observado una mayor morbimortalidad asociada a las infecciones por hongos, principalmente las causadas por *Cándida albicans* y otras especies relacionadas (1). La localización gastrointestinal de candidiasis mas frecuentemente encontrada es la esofágica, la cual tiene una importancia indiscutible que recae sobre el diagnóstico oportuno y su tratamiento, principalmente en el paciente inmunocomprometido. Esto último ya que las infecciones en este grupo de pacientes son causadas por hongos como *Cándida*, *Aspergillus*, y *Mucoraceae*. En contraste, en el huésped inmunocompetente, el 71% de las infecciones por hongos son debidas a *Coccidioides* e *Histoplasma* (1,2,3).

El término candidiasis originalmente se utilizó para describir infecciones causadas por una sola especie de levadura: *Cándida albicans*; sin embargo se han descubierto otras especies causantes de cuadros clinicos similares, aunque menos frecuentes.

Esta entidad fué descrita ya desde Hipócrates, quien en su escrito "Epidemics" describió 2 casos de "aftas" orales asociadas a patologías subyacentes graves. Asimismo Galeno describió estas lesiones remarcando su alta frecuencia en niños. Antes de que se descubriera *C. albicans*, clínicamente ya se había descrito la candidiasis intestinal; en 1771 Rosen von Rosenstein en su texto sobre pediatría, describió algunas condiciones reconocidas como candidiasis oral y gastrointestinal. En 1835, Verón describió una perforación esofágica fatal en un niño de 3 días de vida con presencia de "algodoncillo" oral, siendo el primer caso de candidiasis esofágica reportado. Sin embargo, no fué sino hasta 1839 en que se descubrió el organismo causante del "algodoncillo" que era como describían a las placas blanquecinas, por Lángebeck; pero el primero en describir formalmente la relación entre el algodoncillo causado por hongos y la localización oral de las lesiones fué Berg en 1846. Poco tiempo después en el mismo siglo XIX Parrot describió por primera vez la candidiasis en estómago y colon. Asimismo la primera descripción de localización ileal fué por Ludeam y Henderson en 1942. Desde entonces se han reportado varios estudios en relación a la candidiasis de localización esofágica abarcando desde su diagnóstico clínico hasta su documentación histopatológica (1,2,4). Historicamente cabe recalcar que en la era moderna del estudio de *Cándida* como patógeno coincide con el advenimiento del uso de antibióticos que lleva a una supresión de la flora normal y sobrecrecimiento

de *Cándida*, ésto a su vez, coadyuvado en los pacientes inmunocomprometidos con granulocitopenia que permite que sobrepase las defensas del huésped.

ETIOLOGIA

Cándida es un hongo dimórfico que puede o no tener estado sexual. Inclusive *C. albicans* está clasificado como hongo imperfecto o deuteromiceto ya que carece de estado sexual. Las especies de *Cándida* son pequeñas, midiendo la forma de levadura de 4 a 6 micras, es oval, con pared celular delgada. Posee 3 estados morfológicos en el tejido: levadura o blastospora, pseudohifa e hifa o clamidospora (solo en *C. albicans*). Crece en medios de cultivo comunes como el agar sangre y medios para hemocultivo a 37 grados centígrados. Puede crecer en medio aerobio o anaerobio. La reproducción asexual se lleva a cabo mediante extensión en tallos. Se tiñe gram positivo parcialmente. Aunque existen más de 80 especies de *Cándida*, solo 8 tienen importancia clínica, siendo estas especies *C. albicans*, *C. guilliermondii*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. stellatoidea*, *C. tropicalis*, *C. pseudotropicalis* y *C. (Toluropsis) glabrata*. *C. albicans* es el de mayor importancia clínica y representa el 40% de los casos de fungemia. Es un comensal normal del hombre, localizándose en tracto gastrointestinal, tracto genital femenino y orofaringe. En individuos sanos existe un índice de colonización de 5 a 25% y éste se incrementa a 50% en niños hospitalizados. Sus factores de virulencia incluyen su variabilidad morfológica, producción de enzimas extracelulares y su habilidad para interferir con el sistema inmune del huésped. Asimismo, tiene capacidad para adherirse a las células epiteliales de las mucosas del huésped, ésto mediante manoproteínas expresadas en los tubos germinales que tienen receptores en el huésped, básicamente fibronectina. La formación de estos tubos germinales permite su invasión directa a través de las células epiteliales y también mediante la producción de fosfolipasas y proteasas. Existen 4 formas de adherencia de *Cándida albicans* al esófago: fijación, inserción subepitelial celular, cavitación e invasión (5). La superficie celular es la estructura de mayor interés como fuente de factor de virulencia y como evocador de la respuesta del huésped.

En el huésped normal existen factores que evitan la colonización e invasión por *Cándida* como son la flora bacteriana normal gastrointestinal, principalmente la anaerobia, el sistema del complemento íntegro que activa la fagocitosis por polimorfonucleares y macrófagos tisulares. Los neutrófilos, monocitos y eosinófilos fagocitan y asesinan las blastosporas de *Cándida* y las formas en hifa. Es de esperarse por lo tanto que los candidatos para sufrir infección invasiva por *Cándida*, son aquellos con

defectos en el número y función de leucocitos, siendo el principal ejemplo el paciente leucémico pediátrico severamente neutropénico secundariamente a la administración de agentes antineoplásicos en quienes se observa un mayor riesgo de candidiasis sistémica(1,4). En estos pacientes aunque el riesgo de infección bacteriana es mayor durante la primera semana cuando la cuenta absoluta de neutrófilos disminuye a menos de 500 células por mm³, el riesgo de fungemia es mayor conforme aumenta la duración de la neutropenia, especialmente en pacientes que reciben antimicrobianos en forma empírica. Después del 7to. día de neutropenia el riesgo de candidemia incrementa en forma dramática(1). La inmunidad mediada por células ocupa el segundo lugar en importancia como mecanismo de defensa contra la infección por levaduras. Por lo tanto, los pacientes con defectos importantes en este tipo de inmunidad, tales como los receptores de trasplante en quienes la frecuencia de candidiasis sistémica es del 9 al 15% y los pacientes con Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), asimismo los pacientes que reciben tratamiento esteroideo crónico, están en un riesgo significativo de sufrir infección invasiva por *Cándida*(1,6). En el paciente con cáncer las lesiones mucosas en orofaringe y esófago pueden diseminarse, sin embargo en el paciente con SIDA es raro que ésto suceda; no obstante en este tipo de pacientes existe una relación directa del grado de lesión esofágica y el grado de severidad de la inmunodeficiencia(7). Finalmente debemos considerar que estos pacientes usualmente requieren maniobras terapéuticas que comprometen las barreras mucocutáneas normales y que predisponene a la invasión por *Cándida*. Es por lo tanto importante en el contexto de este grupo de pacientes con neutropenia o alguna otra alteración en el sistema inmune con sospecha de candidiasis esofágica, abatir todos los recursos para llegar al diagnóstico, básicamente mediante comprobación histopatológica por endoscopia, ya que esta infección puede ser un paso hacia la forma sistémica altamente letal.

INCIDENCIA

Aunque el número de casos individuales de candidiasis esofágica es relativamente pequeño, es evidente que esta condición no es poco común. La prevalencia de candidiasis esofágica en pacientes con cáncer reportada tanto en series prospectivas como retrospectivas es de 2.8% a 6.7%(1,2). En un análisis de 204 500 registros de autopsias en Japón realizado por Kanda y col., encontraron una incidencia mínima de 0.1% de candidiasis esofágica en pacientes con enfermedad letal de cualquier tipo. En series grandes endoscópicas se ha observado una incidencia de 1 a 7% de esofagitis por *Cándida* en todos aquellos pacientes sometidos a este procedimiento(4). Esta cifras se incrementa a 13% en pacientes que fallecen por leucemia(1,2).

Existe actualmente un cambio en el patrón de incidencia de esta patología ya que es altamente prevalente en pacientes con SIDA estimándose una incidencia de 9.4%. Asimismo se ha observado una alta prevalencia en niños con enfermedades neoplásicas hematológicas ya desde 1960(8). No hay predominio por ninguna raza, y se ha observado un predominio en el sexo masculino.

PATOGENIA

La mayoría de los casos de candidiasis esofágica es producida por *C. albicans*, sin embargo otros patógenos observados ocasionalmente son *C. krusei*, *C. stellatoidea*, y *C. tropicalis*, ésta última asociada más en pacientes con candidiasis sistémica. La vía de infección puede ser hematogena o a través de la superficie mucosa gastrointestinal, siendo ésta la más frecuente, aunque en casos de candidiasis sistémica las dos formas pueden estar implicadas. Se han encontrado anomalías inmunológicas como anergia cutánea a antígenos de *Cándida* y defectos en la actividad asesina de polimorfonucleares contra *Cándida*, mecanismos de defensa del huésped que evitan la colonización e invasión epitelial. A excepción de los casos más severos, las lesiones de candidiasis esofágica se asemejan a las orales, observándose una asociación entre ambas en un 20 hasta un 80% de los casos. Cabe mencionar que aun cuando se cree que la candidiasis esofágica es una extensión de la localización orofaríngea, la mayoría de las veces las lesiones esofágicas se encuentran en la porción distal del esófago (2,9).

FACTORES PREDISPONENTES

Fuera del contexto del paciente inmunocomprometido por una neoplasia hematológica, otros factores que predisponen a la invasión esofágica por *Cándida* son: diabetes mellitus, hipotiroidismo, hipoparatiroidismo, enfermedad de Cushing, carcinoma esofágico, acalasia, hernia hiatal, esofagitis por reflujo, SIDA, uso de esteroides inhalados para el manejo del asma. Sin embargo, en la edad pediátrica la leucemia o linfoma con manejo quimioterapéutico con neutropenia secundaria a éste siguen siendo los principales factores predisponentes(10,11,12).

HISTOPATOLOGIA

Las lesiones causadas por candidiasis deben identificarse en forma precisa ya que esto tiene gran importancia en el diagnóstico. Macroscópicamente las lesiones son prácticamente las encontradas en la

mucosa oral, esto es, placas blancoamarillentas sobre un fondo eritematoso, puede existir un patrón reticular, inclusive se han reportado lesiones exofíticas, así como ulceraciones únicas o múltiples, y esofagitis pseudomembranosa consistente en una membrana gris-verdosa que yace sobre ulceraciones de forma irregular(2,4). Microscópicamente la pieza biopsiada muestra formas en levadura e hifas en gran número infiltrando el epitelio mucoso acompañado de una reacción inflamatoria principalmente por polimorfonucleares(2,4,13). También se puede observar espongiosis, hiperplasia basal, y edema del citoplasma de las células epiteliales(4). *C. tropicalis* tiene mayor penetración en la mucosa esofágica que *C. albicans* y genera fisuras lineales profundas y lesiones puntiformes sin la respuesta inflamatoria esperada para estas lesiones(1). Estos cambios histopatológicos son de gran importancia ya que permiten distinguir entre la presencia de *Cándida* como comensal o como patógeno. Para poder documentar la esofagitis por *Cándida* debe encontrarse el microorganismo infiltrando el epitelio.

CUADRO CLINICO

La esofagitis producida por *Cándida* se presenta en la mayoría de los casos como disfagia, siendo éste el síntoma principal. Le siguen en frecuencia la odinofagia y el dolor retroesternal, asociándose la candidiasis oral hasta en el 80% de los casos(1,8,14). Estos síntomas pueden presentarse en conjunto o en forma aislada. En una serie de 70 pacientes reportada el principal síntoma fué la hematemesis, sin embargo este estudio fué realizado en revisiones de autopsia de pacientes terminales, encontrándose que en 20 de estos pacientes, 17 tenían plaquetopenia menor a 20 mil por mm³(4). Otros síntomas que pueden observarse son dolor epigástrico, fiebre, náusea y vómito, éste último síntoma principalmente en el neonato, mismo que puede presentarse en forma aislada(15). En el 25% de los casos pueden ser asintomáticos, principalmente en pacientes con SIDA, en los cuales además el cuadro clínico puede modificarse en forma importante(4,12). Asimismo, dentro del cuadro clínico debemos agregar la sintomatología propia de la patología subyacente. La edad de presentación solo ha sido descrita en adultos donde se observa que el 50% de los pacientes son mayores de 50 años, un menor grupo de menos de 30 años de edad, y no hay reportes de grandes series en niños menores de 10 años de edad para poder hacer un análisis de la edad de presentación.(1).

COMPLICACIONES

Las complicaciones producidas por la candidiasis esofágica no son comunes e incluyen la formación de puentes de mucosa esofágica, masas ocupativas en la luz esofágica, abscesos paraesofágicos, perforación esofágica, formación de fistula aorto-esofágica, y lesiones necróticas destructivas masivas de toda la mucosa esofágica.

DIAGNOSTICO

El diagnóstico de la candidiasis esofágica tiene como primera premisa el considerar que el aislamiento de levaduras en muestras tomadas de esófago no establece el diagnóstico por si solo, ya que las levaduras habitan normalmente como comensales en el intestino de individuos asintomáticos y que, por lo tanto, la biopsia es la única forma directa de demostrar la invasión por Cándida(1,13,16). Uno de los estudios utilizados inicialmente para el diagnóstico de la esofagitis por Cándida es el esofagograma con bario. Los hallazgos radiológicos que sugieren este diagnóstico son un patrón mucoso irregular, defectos de llenado de aspecto nodular; conforme aumenta la severidad de la enfermedad, el patrón nodular se hace más extenso dando una apariencia de empedrado. Esto último es buen indicador de esofagitis por Cándida, sin embargo las formas leves no son específicas. Es frecuente encontrar alteraciones asociadas en la motilidad o peristalsis esofágica, principalmente hipomotilidad. En un 25% de los casos se observan ulceraciones o estenosis esofágica. En el paciente con SIDA, se puede observar una ulceración esofágica aislada (17,18).

Por otro lado, existen varios estudios donde el esofagograma con bario es normal no obstante exista candidiasis esofágica demostrada por biopsia(8,15,18,19). Esto es un indicador absoluto sobre la importancia de la comprobación histopatológica, por lo que, la endoscopia del tubo digestivo alto es el estándar de oro como estudio diagnóstico.

La principal aplicación de la endoscopia en la esofagitis por Cándida es, además de visualizar directamente las lesiones, la toma de biopsias para documentar el diagnóstico histopatologicamente. Las lesiones macroscópicas son las ya descritas siendo las principales las placas blanco-amarillentas, sin embargo, esto no es un dato patognomónico de esta patología existiendo otras entidades que las pueden causar(7,14). El espectro de las lesiones y su severidad fué descrito y clasificado desde el punto de vista endoscópico por Kodsí y cols(11). En este estudio prospectivo de 27 casos con sospecha de candidiasis esofágica por el aspecto macroscópico del esófago, clasificaron la severidad de la esofagitis

en grados: el grado I es aquel en el que se observan algunas placas blanquecinas levantadas con tamaño menor de 2mm con hiperemia, pero sin edema ni ulceraciones; en el grado II existen múltiples placas blanquecinas levantadas, con tamaño mayor de 2mm, con hiperemia y edema, pero sin ulceraciones; en el grado III se observan placas nodulares levantadas, confluentes y lineares, con hiperemia y ulceración franca; en el grado IV se observa similar al grado III pero con una friabilidad incrementada de la mucosa y en ocasiones estenosis esofágica. En este estudio se observó una relación directa entre el grado de esofagitis y la severidad de los síntomas. El 100% de los pacientes con grados III y IV tenían síntomas esofágicos, en cambio solo el 50% con grado II presentaban sintomatología, y más aún, el 0% de los pacientes con grado I tenían síntomas relacionados.

Durante la endoscopia se puede realizar cepillado para obtener material para la observación directa y cultivo, sin embargo no permite distinguir entre un comensal y un patógeno; pero por otro lado, permite determinar la especie y sensibilidad a medicamentos fungicidas.(20). Por lo anterior, el estudio endoscópico siempre debe incluir la toma de biopsias de las lesiones en la mucosa, ya que como se había mencionado previamente, es la única forma de demostrar la invasión por *Cándida* al esófago.

Las pruebas serológicas tales como la detección de anticuerpos, de antígenos o de metabolitos de *Cándida* circulantes, pueden ser positivos, sin embargo tales hallazgos no son indicadores diagnósticos específicos. Esto ya que se observan anticuerpos elevados en pacientes colonizados por *Cándida* al igual que en los que tienen la infección establecida. Asimismo en el paciente inmunocomprometido estos estudios son inespecíficos. No obstante, la ausencia de anticuerpos contra *Cándida* podría descartar el diagnóstico de candidiasis, sin embargo en el paciente inmunocomprometido esto es difícil de evaluar. Por lo tanto los estudios serológicos son de utilidad muy limitada para establecer el diagnóstico.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Cuando clínicamente se encuentra disfagia en un paciente inmunocomprometido debe realizarse un estudio endoscópico para confirmar una sospecha de esofagitis por *Cándida* y descartar otras patologías anatómicas. Específicamente al observar las lesiones sugerentes de candidiasis, debemos considerar otras entidades que pueden causar estas lesiones como lo es la infección por herpes virus simple, citomegalovirus, virus Epstein-Barr, pénfigo o penfigoide. Cuando las lesiones esofágicas se acompañan de lesiones orales, otros diagnósticos a considerar son líquen plano, eritema multiforme, y pénfigo vulgar. Sin

embargo clínicamente o endoscópicamente no se puede diferenciar entre estas patologías, por lo que se hace énfasis en la importancia de la biopsia endoscópica para llegar al diagnóstico(14,16).

TRATAMIENTO

El tratamiento va a depender de la severidad de los síntomas o la afección sistémicas, y en la disponibilidad de corregir la enfermedad subyacente o estado predisponente como es la neutropenia severa. En general se ha utilizado con buenos resultados varios agentes como nistatina, clotrimazol, miconazol y ketoconazol.

Los imidazoles son relativamente nuevos agentes antimicóticos, que actúan inhibiendo la enzima micótica citocromo p450. Entre estos tenemos el ketoconazol, activo en forma sistémica, y que solo existe en presentación oral. Es útil en esofagitis por *Cándida* ya que su utilidad principal es contra infecciones localizadas en mucosas. La dosis establecida de ketoconazol es de 5mg/kg/día por vía oral por 10 días. Su toxicidad es baja.

El clotrimazol es otro imidazol con resultados exitosos para tratar candidiasis gastrointestinal y previene la extensión de la localización oral hacia el esófago. De igual forma el itraconazol y fluconazol son otros agentes utilizados.

En los pacientes con SIDA o inmunocomprometidos como el paciente leucémico con neutropenia secundaria a la quimioterapia, no se recomienda el tratamiento oral ya que no se observa una respuesta adecuada. Por lo que en este grupo de pacientes se utiliza la Anfotericina B completando un esquema de 10mg/kg de peso de dosis acumulada, y aunado a éste, el manejo básico del paciente neutropénico.

PRONOSTICO

La erradicación o curación va a depender en gran parte de las condiciones de la patología de base y del adecuado manejo hematológico del paciente como la elevación de la cuenta de neutrófilos. La recurrencia por lo tanto en estos pacientes es común.

Se ha considerado el uso de antimicóticos en forma profiláctica en pacientes neutropénicos para prevenir el sobrecrecimiento intestinal y por lo tanto la candidemia(1). Aunque se han evaluado varios medicamentos como la Anfotericina B vía oral, nistatina, miconazol, clotrimazol y ketoconazol

para disminuir la flora intestinal, su utilidad aún permanece en controversia. No hay ninguna indicación probada para el uso de antimicóticos orales profilácticos en pacientes neutropénicos(1).

CANDIDIASIS GÁSTRICA

Las infecciones del estómago por *Cándida* han sido documentadas con menor frecuencia que la localización esofágica. Sin embargo, dentro del tracto gastrointestinal el estómago es el segundo sitio más afectado después de esófago(1,2).

Es evidente que *Cándida albicans* usualmente invade las lesiones gástricas ya existentes, particularmente las úlceras gástricas y sitios quirúrgicos de resección gástrica. Estudios prospectivos han encontrado *Cándida* en las úlceras gástricas en un 9 a 15% de los pacientes, siendo *C. albicans* la especie predominante. La alta prevalencia de otras especies de *Cándida*, en ocasiones asociadas a *C. albicans*, es más compatible con la noción de que se trata de una superinfección secundaria que con el hecho de que se trate de una patología fúngica primaria inicial.

La presencia de *C. albicans* en el estómago usualmente produce cambios en la mucosa evidentes radiológicamente y aspecto de placas blanco-amarillentas que son observadas endoscópicamente(1,21). En un estudio de 109 autopsias de pacientes oncológicos con candidiasis gastrointestinal demostrada histológicamente, 26 tenían localización gástrica aislada, y el patrón de la lesión macroscópica mas frecuente fué el de la presencia de ulceraciones agudas múltiples(2,21). Otro tipo de lesiones encontradas fueron erosión superficial, úlcera crónica, úlcera con perforación o penetración y úlcera maligna.

Histológicamente existe, al igual que en el esófago, infiltración o invasión por hifas o levaduras en el tejido de la úlcera o en la propia mucosa, siendo igualmente ésto el criterio para distinguir una invasión de una simple colonización(4). Existe una fuerte tendencia de la levaduras a colonizar la úlceras gástricas y duodenales por lo que el concepto de que los agentes antiH2 como la cimetidina predisponen a la colonización gástrica por *Cándida* se ha dejado atrás (1). Se demostrado el papel de este microorganismo en el retardo de la cicatrización de las ulceraciones gástricas. Asimismo en estudios realizados para determinar la prevalencia de *Cándida* especies en las úlceras gástricas, se observó al hacer cultivo de las ulceraciones gástricas o duodenales, el 73% tienen aislamiento de levaduras, y en aquellos con cultivo tomado en la mucosa a 5cm de la úlcera el 22% tienen aislamiento de levaduras.

El cuadro clínico usualmente consiste en dolor epigástrico, vómito y hematemesis(1,2,6,10).

El diagnóstico al igual que en la esofagitis por *Cándida* es endoscópico con toma de biopsias de la mucosa gástrica en el sitio de las lesiones. Macroscópicamente éstas consisten en ulceraciones de la mucosa múltiples, con cambios inflamatorios importantes con placas algodonosas aisladas sobre éstas úlceras.

Dentro de las complicaciones la más importante es la perforación de una úlcera gástrica, sin embargo el papel que desempeña *Cándida* en la perforación aun es incierto. El microorganismo se ha aislado localmente en 57% de las úlceras gástricas perforadas. Aunque algunos estudios han demostrado una mayor mortalidad cuando existe colonización asociada por *Cándida* en la úlcera perforada, otros no han encontrado diferencias, inclusive la presencia de *Cándida* en el peritoneo después de la perforación no afectó la mortalidad y se consideró una contaminación autolimitada.

El tratamiento está determinado por el tipo de paciente. En aquel en el cual el huésped es inmunocompetente probablemente la *Cándida* no juega ningún papel en la patogenia de la úlcera y no requiere tratamiento específico. Sin embargo en pacientes en que la úlcera es refractaria a tratamiento antiulceroso convencional, debe considerarse el tratamiento antimicótico. En el paciente inmunocomprometido se toman los mismo lineamientos que para la localización esofágica.

OBJETIVOS

- 1) **Determinar los factores de riesgo que predisponen a la infección por Cándida a nivel esofágico.**
- 2) **Analizar la sintomatología más frecuentemente encontrada en la candidiasis esofágica y correlacionarla con los hallazgos endoscópicos, así como su correlación histopatológica.**
- 3) **Determinar la utilidad de la biopsia endoscópica en relación al diagnóstico de candidiasis esofágica, tanto para la comprobación histopatológica de la invasión por Cándida como para determinar otros agentes etiológicos en el diagnóstico diferencial.**
- 4) **Correlacionar la asociación de la forma de candidiasis oral con la localización esofágica y determinar la prevalencia de esta asociación.**
- 5) **Analizar los efectos de los hallazgos endoscópicos con el tratamiento implementado y los resultados de éste.**
- 6) **Plantear los criterios de selección de candidatos para la realización de endoscopia en el paciente con sospecha de candidiasis esofágica.**
- 7) **Correlacionar la sospecha diagnóstica con los hallazgos endoscópicos.**

MATERIAL Y METODOS

La obtención de la muestra de pacientes para la realización del estudio se llevó a cabo a partir de Septiembre de 1991, fecha en que se realizó el primer estudio endoscópico para confirmar el diagnóstico de candidiasis esofágica en pacientes con sospecha de esta entidad, hasta el mes de diciembre de 1994. Para el análisis de las variables se obtuvieron éstas mediante la revisión del expediente clínico y del expediente endoscópico que se realiza a cada paciente sometido a endoscopia con sospecha de esta patología.

Ya que el estudio precisa evaluar la utilidad de la endoscopia flexible con toma de biopsia para hacer el diagnóstico de candidiasis esofágica, se tomaron en cuenta los siguientes criterios:

CRITERIOS DE INCLUSION

- 1) Todos aquellos pacientes con sospecha de candidiasis esofágica en los que se realizó endoscopia.
- 2) Todos los pacientes con toma de biopsia por presentar hallazgos positivos durante la endoscopia.

CRITERIOS DE EXCLUSION

- 1) Se excluyeron los pacientes en los cuales no se encontraron completos los datos endoscópicos registrados en el expediente.

VARIABLES ANALIZADAS

DATOS GENERALES: edad, sexo, patología de base entendiéndose a ésta la enfermedad subyacente del paciente.

ESTADO NUTRICIONAL: se determinó mediante la valoración del peso corporal a su ingreso en relación a las tablas de peso y talla de Ramos Galván.

FACTORES PREDISPONENTES: estos fueron determinados como aquellos factores condicionantes de un estado de inmunocompromiso en el paciente,

por ejemplo el empleo de quimioterapia o el uso de esteroides en forma crónica. Determinando asimismo el antecedente de haber recibido quimioterapia previamente al cuadro de candidiasis.

DETERMINACION DE POSITIVIDAD PARA HIV: ésto es la realización de cualquier prueba diagnóstica para comprobar infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, y si ésta fué positiva o no.

SINTOMATOLOGIA: se analizaron solo los síntomas específicos relacionados para la patología en estudio siendo éstos el dolor retroesternal o epigástrico, odinofagia, disfagia, sialorrea, vómito, sangrado de tubo digestivo alto manifestado como hematemesis o melena, y la fiebre.

LESIONES EN OROFARINGE: Se analizaron 3 variantes siendo la presencia de lesiones algodonosas, ulcerosas, o la presencia de algún otro tipo de lesión (ej. vesículas).

CULTIVOS REALIZADOS: si se realizó algún cultivo en orofaringe para corroborar el diagnóstico de candidiasis a este nivel, o por el estudio de improntas de mucosa oral.

GRADO DE NEUTROPENIA: se determinó tanto al ingreso del paciente como en el día previo a la endoscopia o el mismo día que se realizó ésta. Se consideró neutropenia a la cuenta de neutrófilos menor a 1500 células por mm³, neutropenia leve a la cuenta de 1000 a 1500 neutrófilos por mm³, neutropenia moderada a la cuenta de 500 a 1000 neutrófilos por mm³, y neutropenia severa a la cuenta de menos de 500 neutrófilos por mm³. Asimismo se consideró linfopenia a la cuenta menor de 1500 linfocitos totales por mm³. Y plaquetopenia fué considerada cuando la cuenta plaquetaria era menor a 60 000 plaquetas por mm³ que es el límite necesario para poder realizar algún procedimiento quirúrgico.

TRATAMIENTO UTILIZADO: se analizo el uso de antimicóticos previo a la endoscopia, y posterior a ésta

HALLAZGOS ENDOSCOPICOS:

Esófago: se analizó la presencia de placas y si eran aisladas o confluentes, si el tamaño de éstas era mayor o menor a 2mm. Asimismo la presencia de úlceras y su tamaño. Esto con el fin de determinar los grados de Kodsi.

Estómago: se valoró la presencia de úlceras.

Duodeno: se valoró la presencia de úlceras.

OTROS ESTUDIOS DIAGNOSTICOS: se registraron y analizaron los estudios adicionales realizados para llegar al diagnóstico, por ejemplo esofagograma o serología.

METODO DE ANALISIS

Se llevó a cabo el estudio mediante análisis de frecuencias simples, porcentajes y Chi cuadrada de las variables obtenidas en forma longitudinal.

RESULTADOS

El estudio comprendió un total de 73 endoscopias de tubo digestivo alto en el período comprendido del 1o. de Septiembre de 1991 al 31 de Diciembre de 1994. La indicación para la realización del estudio fué la sospecha de candidiasis esofágica en el paciente. La frecuencia de la realización y por lo tanto solicitud de este estudio fué incrementándose cada año, ya que el 3% se realizó durante 1991, el 11% durante 1992, el 41% durante 1993, y el 42% durante 1994.

La edad que predominó en el grupo de pacientes fué en el grupo de adolescentes con 41% de los casos, siguiendo en frecuencia el grupo de preescolares(29%), el grupo de escolares(22%), y el grupo de lactantes menores y lactantes mayores(4% cada uno). No hubo casos en el período neonatal(Figura 1).

La distribución en relación al sexo fué prácticamente 1 a 1 ya que el 52% fueron del sexo masculino y el 48% del sexo femenino.

Todos los pacientes tenían alguna enfermedad subyacente condicionante de inmunocompromiso, predominando el grupo de pacientes con leucemia aguda que representó el 56% de los casos. El resto de pacientes se dividió en aquellos pacientes con algún otro tipo de neoplasia, en pacientes con alguna patología autoinmune o transplantados que requirieron tratamiento inmunosupresor, y un grupo de pacientes con algún tipo de inmunosupresión primaria o secundaria a alguna patología (Tabla 1). El grupo de otras neoplasias diferentes a la leucemia incluía al síndrome Leucemia-Linfoma, tumor de Wíllms, Neuroblastoma, enfermedad de Hodgkin, Linfoma no Hodgkin, Hepatoblastoma, Fibrosarcoma, Rbdomiosarcoma, Ependimoma, Meduloblastoma, e Histiocitosis de Células de Langerhans. El grupo con tratamiento inmunosupresor incluía 1 paciente postoperado de trasplante renal cadavérico con rechazo crónico, pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico y 1 paciente con Síndrome Nefrótico. Finalmente el grupo con alguna alteración inmunológica incluía a pacientes con Síndrome Hemofagocítico, Aplasia medular por infección viral, Neutropenia cíclica, Enfermedad Granulomatosa, y Sepsis por gram negativos.

En cuanto a los factores predisponentes la principal causa fué la neutropenia causada por quimioterapia en el 85% de los casos, siguiendo en frecuencia la causada por tratamiento inmunosupresor en el 8%, y en el 7%

restante era condicionada por alguna patología primaria (Tabla 2). De los 61 pacientes que recibían quimioterapia, 47 pacientes(76%) la habían recibido dentro de las 2 primeras semanas previas a la sospecha de candidiasis esofágica; 12(19%) la habían recibido entre 2 y 4 semanas previas; y 2(5%) la habían recibido 6 semanas previas.

La sintomatología se consideró para análisis separando a la fiebre, ya que ésta no es un síntoma específico, y además, ésta sería el síntoma más frecuente observándose en el 80% de los casos. Por lo tanto, no considerando a la fiebre, el síntoma más frecuentemente encontrado fué la disfagia en el 52% de los casos, seguida en orden de frecuencia por la odinofagia (33%), Sialorrea (19%), Vómito (18%), Dolor retroesternal (11%), Dolor epigástrico 10%, Hematemesis (3%), y Melena (3%) (Figura 2).

En el estado nutricional del total del grupo de pacientes se encontró al 60% de los casos con algún grado de déficit y el restante 40% eran eutróficos (Figura 3).

Analizando a las lesiones en mucosa orofaríngea como variable aislada, se observaron éstas en 69 de 73 pacientes, esto es en el 94.5%. Las lesiones que predominaron fueron las placas o lesiones algodonosas que se observaron en el 74% de los casos, y en segundo lugar las lesiones ulcerosas que se observaron en el 26% de los casos. Otros tipos de lesiones encontradas fueron vesículas en 1 caso (1.5%). En 4 casos (5.5%) no existían lesiones de ningún tipo en mucosa orofaríngea.

Los pacientes fueron analizados en relación al grado de neutropenia, agregando a este grupo la presencia de linfopenia pero como variable separada, resultando en la biometría hemática al ingreso que el 81% de los casos tenían algún grado de neutropenia, siendo en la mayoría severa (Figura 4). El 4% tenían linfopenia, y en el 15% no había neutropenia. Por otro lado, en la biometría hemática realizada el día de la endoscopia o un día antes se observó que el 60% tenían algún grado de neutropenia, el 4% persistía con linfopenia; y no existía neutropenia en el 36%. De los 59 pacientes con neutropenia al ingreso, 40 tenían hallazgos positivos durante la endoscopia, y de los 44 pacientes con neutropenia persistente en el día de la endoscopia solo 27 tenían hallazgos positivos en la endoscopia. Esto significa que 25% con neutropenia inicial (15 casos), ya no tenían neutropenia en el momento de la endoscopia. De estos 15 casos en que remitió la neutropenia, 14 tenían hallazgos positivos durante la endoscopia o sea el 93%.

La cuenta plaquetaria mostró una disminución en el 37% de los casos por abajo de 60 mil plaquetas por mm³, lo cual fué motivo para retrasar la fecha de la endoscopia.

En cuanto a las lesiones esofágicas, existían en 64.5% de los casos equivalente a 47 endoscopias que tenían datos positivos, ésto es, lesiones de cualquier grado de Kodosi. El grado de Kodosi más frecuentemente encontrado fué el grado III con el 51%, siguiendo en frecuencia el grado II con 23.5%, después el grado I con 15%, y el grado IV con el 10.5% (Figura 7). En relación a ésto, el tipo de lesiones más frecuentemente encontradas en el esófago tomando en cuenta solo el grupo de 47 con endoscopia positiva fueron las úlceras en 31 endoscopias equivalente al 66%. La localización más frecuente de éstas fué en el tercio inferior (65%), en todo el esófago (19%), en tercio superior (13%), y en tercio medio (3%). Las lesiones catalogadas como placas se encontraron en 29 endoscopias, esto es el 62%, siendo la localización más frecuente en el tercio inferior (62%), en todo el esófago (35%), y en tercio superior 83%). Asimismo de las 47 endoscopias positivas, en 11 casos había placas y úlceras asociadas, esto equivale al 23.5%. Otras lesiones encontradas fueron las siguientes: vesículas 4 pacientes(4%), estenosis 1 paciente (2%), mucocoele en tercio inferior 1 paciente (2%). Al tomar en cuenta a los 73 estudios endoscópicos se observó asociación de lesiones orofaríngeas con esofágicas en el 59% de los casos. Asimismo de las endoscopias positivas en 4 pacientes, esto es el 8%, no había lesiones orofaríngeas.

De las endoscopias positivas, 9 pacientes tenían lesiones gástricas asociadas (19%) de las cuales 6 eran úlceras y 3 placas con ulceración; además 4 pacientes tenían lesiones ulcerosas en la porción del duodeno (8.5%). Las lesiones gástricas se encontraban en el antro y cuerpo del estómago. Además 8 pacientes tenían asociadas lesiones esofágicas y gástricas, 3 pacientes asociadas esofágicas y duodenales, y un 1 paciente tenía asociadas en los 3 sitios.

Fueron tomadas biopsias en 45 endoscopias positivas realizadas, de éstas 1 se extravió, por lo que el número total de biopsias fué de 44 en las endoscopias. De éstas biopsias, solo 12 (26.5%) esofágicas fueron positivas para invasión por *Cándida*. El resultado de las restantes se muestra en la Figura 8. De las lesiones de estómago, todas fueron biopsiadas y solo 1 fué positiva para *Cándida* y tenía positiva la biopsia de esófago, el resto mostró inflamación inespecífica. Las biopsias de duodeno mostraron solo 1 positiva para *Cándida* teniendo asociada lesión positiva para *Cándida* pero no gástrica. El resto de las biopsias duodenales mostraron cambios inespecíficos inflamatorios.

Las biopsias positivas para invasión para *Cándida* tenían los siguientes grados de Kodsi: Grado I ninguna, Grado II 2 biopsias, Grado III 8 biopsias, y Grado IV 2 biopsias.

En relación al tratamiento previo a la endoscopia con Anfotericina B, un total de 66 casos lo habían recibido, y de estos tratados 40 tuvieron endoscopia positiva para lesiones en esófago, esto quiere decir que de los 47 con endoscopia positiva 40 habían recibido tratamiento. El 26 restante que recibió tratamiento tuvo endoscopia negativa. De los pacientes tratados, 10 habían recibido también ketoconazol via oral previamente. Los 12 casos de biopsia positiva esofágica para *Cándida* habían recibido tratamiento previo con Anfotericina B.

En cuanto al tratamiento postendoscopia, de los 47 estudios positivos 28 completaron el esquema previamente iniciado con Anfotericina B hasta 10 mg por kg de dosis acumulada, 10 que no tenían tratamiento previo se mantuvieron sin tratamiento, y en 2 se dejó esquema de ketoconazol pero para el manejo de la localización orofaríngea. No hubo relación con el hallazgo histopatológico ya que no se obtenía el resultado a tiempo o no era tomado en cuenta por mostrar hallazgos inespecíficos. Los 28 que completaron esquema incluyen a los pacientes en que la biopsia fué positiva para *Cándida*, y los que mostraron cambios de esofagitis aguda ulcerada y esofagitis aguda. En los pacientes con Herpes simple en el estudio histopatológico se implementó tratamiento con Aciclovyr por 10 días. En el paciente con Citomegalovirus no se indicó ningún esquema antiviral.

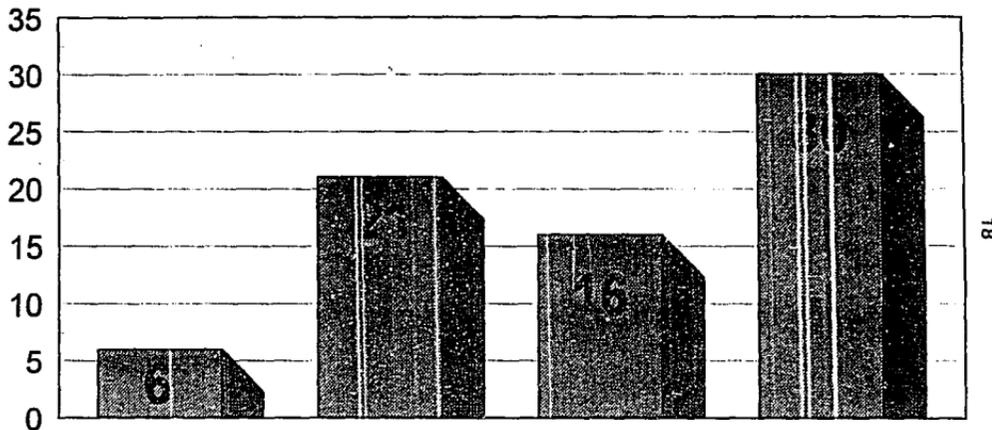
En relación a los síntomas y el grado de severidad de los hallazgos endoscópicos, de acuerdo a los grados de Kodsi, se muestra esta asociación en la Figura 9. En ésta se puede observar que la p solo fué significativa en pacientes con disfagia.

Por último, de los 73 casos, 27 (37%) tuvieron choque séptico, de los cuales fallecieron 11 pacientes. Ningún paciente falleció directamente por la candidiasis esofágica o alguna complicación de ésta.

RESULTADOS

figura 1

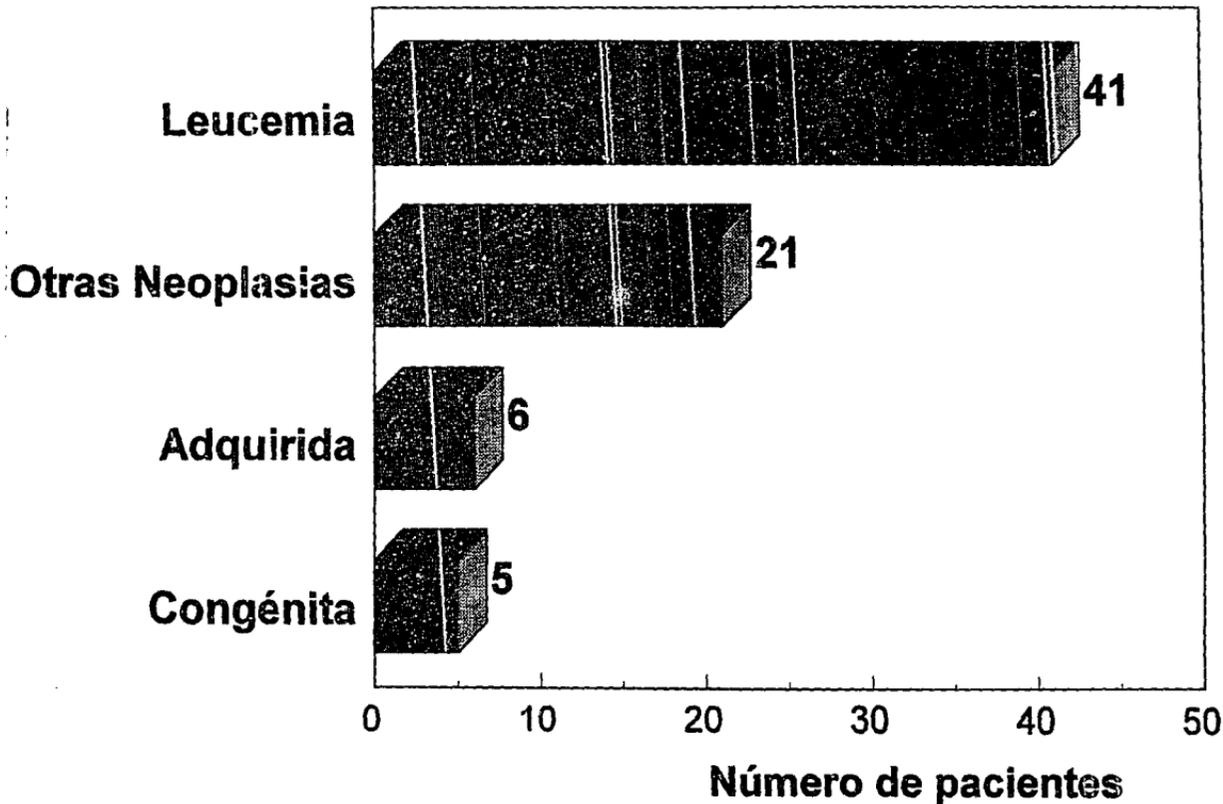
Edad



| | Lactantes | Preescolares | Escolares | Adolescentes |
|---------------|-----------|--------------|-----------|--------------|
| Grupo de Edad | 6 | 21 | 16 | 30 |

DS=1.1

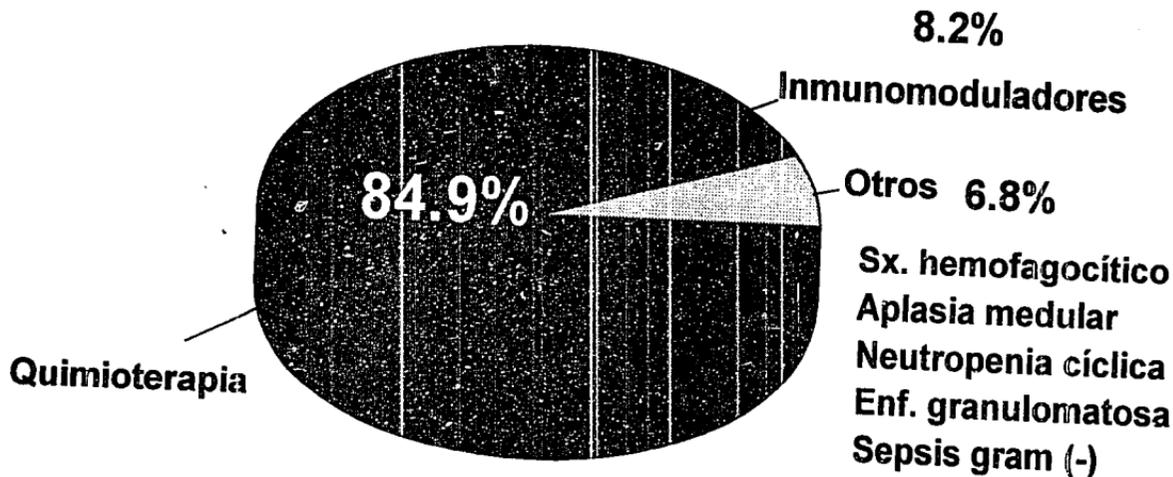
Enfermedad de base de afectación inmunológica



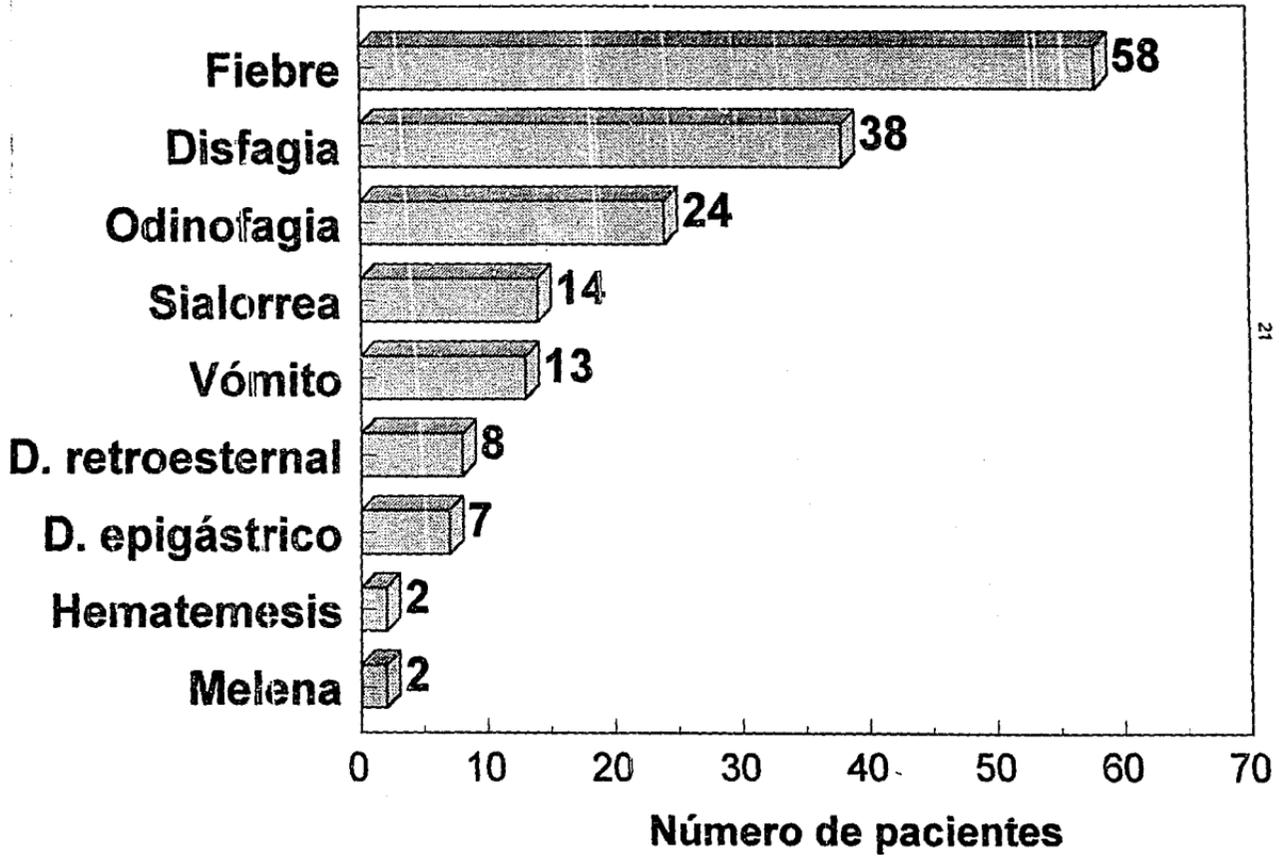
RESULTADOS

Factores Predisponentes

figura 3



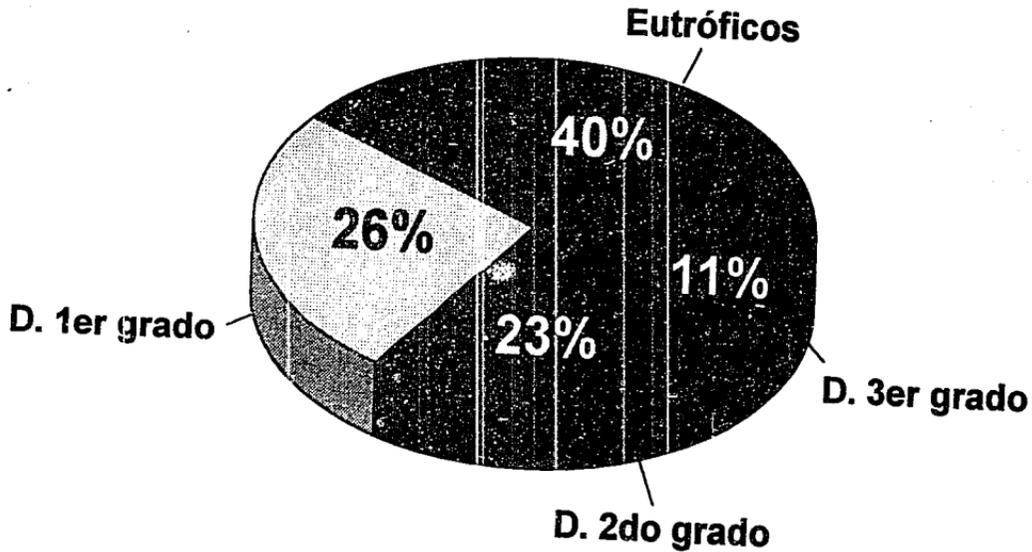
RESULTADOS
Síntomatología



RESULTADOS

Estado Nutricional

figura 5

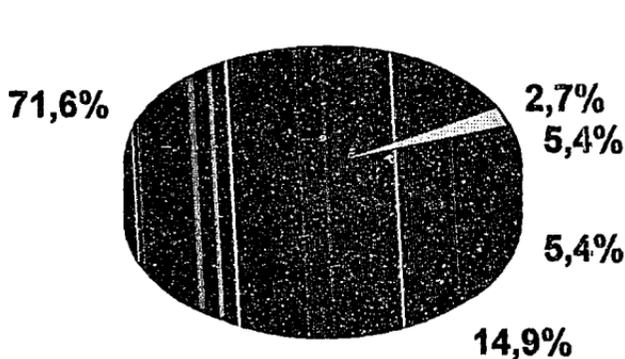


RESULTADOS

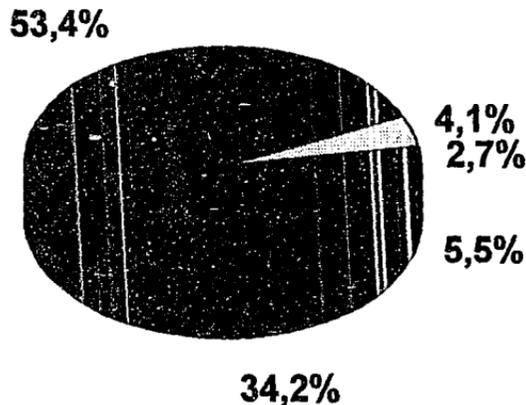
Grado de Neutropenia

figura 6

■ Leve □ Moderada ■ Severa ■ Sin neutropenia ■ Linfopenia

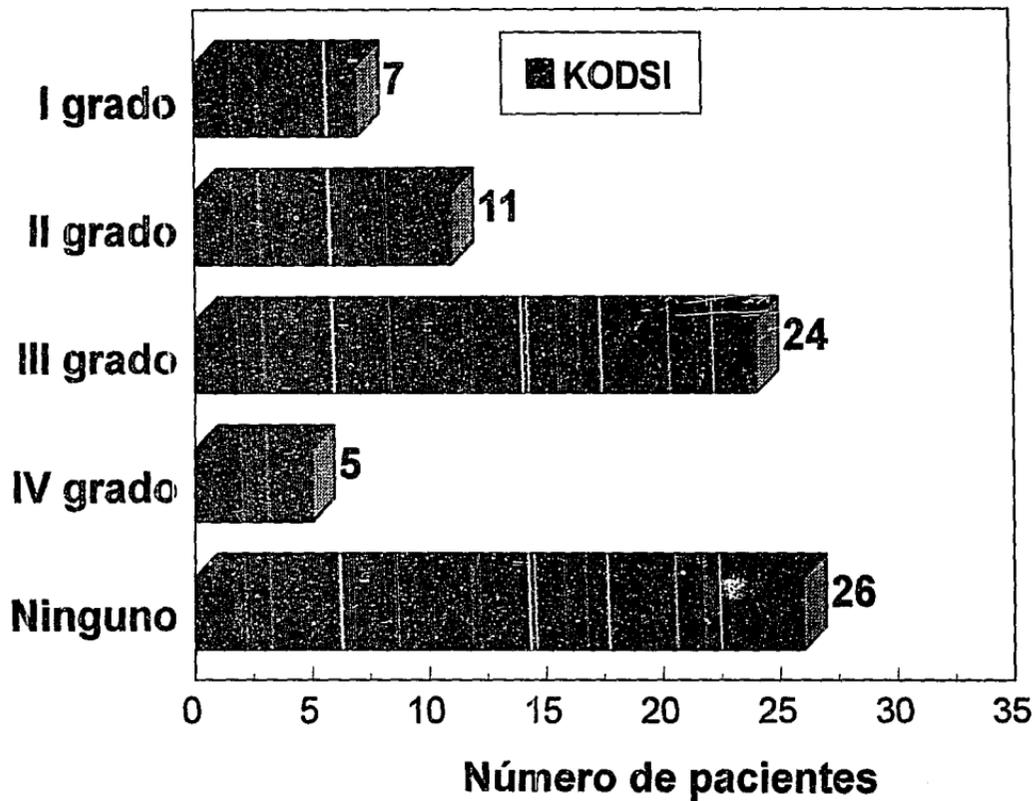


Ingreso



Endoscopia

Hallazgos Endoscópicos



RESULTADOS

Resultado de biopsia negativa para Candida

| Resultado | No. |
|---------------------------|-----|
| Normal | 7 |
| Citomegalovirus | 1 |
| Herpes simple | 3 |
| Esofagitis aguda ulcerada | 7 |
| Esofagitis aguda | 9 |
| Esofagitis crónica | 2 |
| Infiltración leucémica | 3 |

RESULTADOS

figura 9

Relación sintomatología con hallazgos endoscópicos

| SINTOMA | Grados | | | | Kodsi | p= |
|------------------|--------|----|-----|----|----------|------|
| | I | II | III | IV | negativo | |
| Disfagia | 6 | 6 | 16 | 1 | 9 | 0.03 |
| Odinofagia | 2 | 3 | 10 | 2 | 7 | 0.81 |
| D. retroesternal | 2 | 0 | 3 | 0 | 3 | 0.37 |
| D. epigástrico | 0 | 3 | 2 | 0 | 2 | 0.24 |
| Sialorrea | 1 | 1 | 5 | 1 | 6 | 0.81 |
| Vómito | 2 | 1 | 2 | 2 | 6 | 0.31 |
| Fiebre | 7 | 8 | 20 | 4 | 19 | 0.56 |
| Hematemesis | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0.57 |
| Melena | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0.91 |

DISCUSION

La endoscopia de tubo digestivo alto es un arma importante en el diagnóstico de un gran número de patologías a este nivel, lo cual se ve reflejado en nuestro estudio ya que observamos un incremento en la realización de esofagoscopia para el diagnóstico de candidiasis esofágica año con año desde 1991 en que se inició en forma protocolaria. Sin embargo como discutiremos mas adelante, esto no significa necesariamente un incremento en la incidencia de la patología siendo inherente a esto la realización del estudio sin una indicación basada en criterios precisos previamente establecidos.

La incidencia de esta patología es difícil de precisar ya que implicaría realizar en forma transversal estadísticamente hablando, endoscopia a todos los pacientes inmunocomprometidos con neutropenia, ya que como se reporta en la literatura, existen casos asintomáticos que fueron detectados en estudios de autopsia. Sin embargo podemos analizar la incidencia en relación a la sospecha diagnóstica, esto es la realización de la endoscopia, con el hallazgo positivo y con la comprobación histopatológica. Podemos observar que ante una sospecha diagnóstica que serían las 73 endoscopias realizadas, solo el 64% tienen la patología evidente macroscopicamente, pero si solo incluimos el grupo de casos comprobados histologicamente, solo el 16.5% la tienen. Si consideramos los otros diagnósticos encontrados como Herpes y Citomegalovirus, el hallazgo positivo se incrementa a 34%. Analizando esto podemos considerar que en un tercio de los casos la indicación del estudio no es válida en forma absoluta, y esto lo podemos basar en que los casos positivos endoscópicamente la mayoría recibieron tratamiento (40 de 47 casos) lo cual implica que el riesgo que se puede presentar en los negativos de que esto sea a consecuencia del tratamiento previo es bajo ya que 85% fueron positivos a pesar del tratamiento previo. Por otro lado, si consideramos que de los 66 que recibieron tratamiento previo solo 40 fueron positivos endoscópicamente, implica que en un 30% pudo negativizarse por el tratamiento. Por lo tanto la verdadera incidencia solo podría valorarse en aquellos pacientes que no han recibido manejo antimicótico previo a la endoscopia, siendo éste un criterio de inclusión para la realización de la endoscopia.

La edad es una variable dependiente en forma directa de la enfermedad de base del paciente, lo cual se vio reflejado en nuestro estudio ya que el principal diagnóstico que fué la leucemia, teniendo un pico de incidencia en la edad preescolar, correspondió a que un tercio de nuestros casos se presentó a esa edad. En este estudio el grupo de edad predominante fué sin embargo, la adolescencia, pero este grupo incluye un patrón variable de entidades nosológicas como Lupus, Leucemias, y neoplasias diversas. Por lo tanto, la edad no puede ser considerable como una variable independiente para el análisis de nuestro estudio y siempre está ligada a la enfermedad subyacente del grupo de pacientes.

Aunque en la literatura se reporta un incremento en el sexo masculino, en nuestro estudio fué una relación prácticamente 1 a 1 entre ambos sexos. Asimismo esta es una variable que depende de la enfermedad de base del paciente.

Los factores predisponentes son de importancia en este grupo de pacientes, ya que de ellos depende la susceptibilidad a padecer candidiasis esofágica y pueden ser controlables en algunos casos. Observamos que el principal factor fué la neutropenia inducida por quimioterapia representando el 85% de los casos, lo cual significa que en esta mayoría de pacientes se puede plantear un esquema antineoplásico menos mielotóxico, sin embargo esto sale fuera de los propósitos de este estudio. El tiempo entre el último ciclo de quimioterapia y la presentación de la candidiasis esofágica es importante ya que en el 76% de los casos fué en las 2 semanas previas al ingreso, lo cual implica que durante este tiempo se debe vigilar al paciente en relación al grado de neutropenia e implementar manejo micótico temprano en casos de candidiasis oral. Por otro lado, esto concuerda con el hecho de que el principal mecanismo de defensa contra *Cándida* es la inmunidad mediada por polimorfonucleares. En segundo lugar observamos al tratamiento inmunosupresor o inmunomodulador en pacientes postoperados de trasplante renal con rechazo crónico, con Lupus Eritematoso Sistémico o Síndrome Nefrótico, que ocupó el 8% del total. Finalmente el restante con una patología inmunológica primaria. Estos 2 últimos también concuerdan en que el segundo mecanismo de defensa contra *Cándida* es el mediado por Linfocitos T.

La sintomatología que presentan estos pacientes es muy variable, sin embargo para ser valorable seleccionamos aquellos síntomas relacionados directamente a patología esofágica para el análisis de esta serie. Aunque fué incluida la fiebre por ser un proceso infeccioso, ésta la consideramos aparte ya que se puede presentar por otra causa, sobre todo en este tipo de pacientes. Observamos que predominaron los síntomas obstructivos o de

alteración en la motilidad esofágica como son en orden de frecuencia la disfagia, la sialorrea y el vómito. Esto va de acuerdo a lo reportado en la literatura en donde se refiere a la disfagia como el principal síntoma y que fué observado en el 52% de nuestros casos(1,2,14,16). El dolor es un síntoma muy subjetivo sobre todo en el paciente inmunocomprometido, siendo la sintomatología que ocupó el segundo lugar en nuestra serie, y de ésta, la odinofagia que es un síntoma de esofagitis, puede ser consecuencia también de las localización orofaríngea. Si solo consideramos a el dolor retroesternal y epigástrico, corresponde esta sintomatología al 21%. Otro dato interesante es que solo un 6% mostraron algún tipo de sangrado de tubo digestivo alto, lo cual no concuerda con algunas series en donde éste fué el síntoma principal, más aun cuando el 37% de nuestros casos presentaban plaquetopenia que en un momento dado puede darnos falsos positivos en relación a la causa del sangrado(4,9). Para fines de análisis de nuestro estudio podemos considerar que los síntomas obstructivos o de dismotilidad esofágica, principalmente la disfagia, deben ser considerados dentro del criterio de inclusión para la endoscopia en estos pacientes.

El estado nutricional de los pacientes no mostró un predominio importante hacia algún grupo, ya sea eutróficos o con algún grado de desnutrición. Por lo tanto no consideramos que sea un dato determinante de criterio endoscópico en estos pacientes.

La neutropenia como ya mencionamos es un dato de esencial importancia en estos pacientes, lo cual se vió reflejado en que el 81% de los pacientes la tenían al ingreso y que otro 4% tenían linfopenia, y sobre todo es importante el observar que en 15 pacientes remitió la neutropenia al momento de la endoscopia y 14 tenían hallazgos positivos durante la misma. Esto implica que el retraso en el estudio por factores como la plaquetopenia, no modifica el curso de la enfermedad una vez instalada, y esto debe ser considerado y no precipitar este estudio en aquellos pacientes en condiciones no óptimas. Y como ya mencionamos, individualizar en estos pacientes el manejo preendoscopia con antimicóticos ya que como observamos existe una probabilidad de 30% de volverse negativo con el tratamiento.

Al analizar el tipo de lesiones encontradas en orofarínge, nuestro estudio correlacionó con lo reportado previamente en que las lesiones encontradas mas frecuentemente son las placas algodonosas, sin embargo en una tercera parte de los casos la úlcera puede ser el único hallazgo. La asociación con lesiones esofágicas que encontramos en el 59% de los casos concuerda con la literatura, pero lo más importante es que observamos que un 8% de los casos de lesión esofágica, no hay lesiones en orofarínge, por

lo tanto no podemos considerar a la presencia o no de estas lesiones como criterio absoluto de inclusión para la endoscopia.

Antes de analizar la valoración endoscópica cabe mencionar que en ningún caso se realizó esofagograma como método diagnóstico en contraste con lo reportado en la literatura donde se hace referencia como un adecuado método diagnóstico(22,23). Sin embargo no se realiza en nuestro hospital ya que el diagnóstico solo es específico y confirmatorio mediante endoscopia y toma de biopsia de las lesiones.

La endoscopia fué valorada en cuanto a los grados de Kodsi para unir criterios de evaluación y eliminar el sesgo que pudiera existir durante el estudio que fué realizado por varios endoscopistas. Esto se llevó a cabo realizando la evaluación de Kodsi con los hallazgos endoscópicos al terminar el estudio y por una sola persona con los criterios mencionados previamente. El grado más frecuente encontrado fué el III; lo cual implica que hay una ulceración del esófago, y esto concuerda en que al analizar las lesiones en forma aislada, las más frecuentes fueron las úlceras en el 66% de los casos. Las placas se observaron inclusive frecuentemente, en el 62%. La razón por la cual el grado fué III en la mayoría de los casos es que ambas lesiones se presentaron en asociación en el 23.5% de los casos. Al igual que la literatura el sitio afectado con mayor frecuencia fué el tercio inferior de esófago en dos terceras partes de los casos. En 4 pacientes se encontraron lesiones vesiculares, sin embargo éstas no correspondieron histopatológicamente a Candidiasis sino a hallazgos inespecíficos. Aunque en 19% había lesiones gástrica asociadas, solo en 1 caso existió correlación histopatológica con candidiasis esofágica, y de los 4 casos con lesiones duodenales asociadas solo 1 tenía correlación histopatológica con candidiasis esofágica. Esto es importante ya que generalmente estos pacientes son sometidos a múltiples procedimientos y por su estado séptico pueden desarrollar úlceras por stress, sin embargo el hecho de haber encontrado casos, aunque solo 3 incluyendo el caso con Candidiasis en los 3 sitios y los 2 casos con asociación gástrica y duodenal en forma aislada, implica que debe explorarse en todos los casos hasta duodeno y tomar biopsias de las lesiones encontradas. Por otro lado, el hallazgo de otro tipo de etiologías como Herpes simple y Citomegalovirus, es de importancia en el diagnóstico diferencial de este tipo de pacientes, ya que inclusive estas etiologías pueden estar asociadas en un mismo paciente(24). Asimismo considerar las etiologías no infecciosas como la infiltración leucémica del esófago encontrada en 3 casos.

Analizando los hallazgos endoscópicos con la sintomatología, observamos que los grados más severos de esofagitis por Cándida (III y IV) se correlacionaron directamente con los síntomas obstructivos o de

dismotilidad esofágica, tales como disfagia que fué el principal, y con la presencia de sialorrea; asimismo la odinofagia se correlacionó en forma importante con estos grados de Kodosi. Esto es importante ya que como mencionamos previamente, los síntomas obstructivos o de dismotilidad esofágica deben ser considerados como criterios de inclusión para el estudio endoscópico en estos pacientes. Principalmente la disfagia que mostró una $p=0.03$ significativa al relacionarla con los hallazgos endoscópicos grados III y IV.

Llama la atención que solo 26.5% de las biopsias esofágicas fueron positivas para Cándida y ésto trae a consecuencia la valoración del tratamiento preendoscópico ya que 7 casos tenían esofagitis ulcerada inespecífica. Esto implica que el tratamiento previo utilizado en estos 7 casos pudo haber negativizado la presencia de los microorganismos, sin embargo debe tomarse en cuenta que las 12 positivas (26.5%) también habían recibido tratamiento con antimicótico (anfotericina B). Por lo tanto con fines de estudios prospectivos es importante recalcar que el tratamiento previo a la endoscopia puede alterar los resultados y debe evitarse en los casos que esto sea factible por las condiciones del paciente, o por otro lado, mejorar las condiciones del paciente para realizar la endoscopia lo más pronto posible.

Observamos que de los 12 casos de biopsias positivas para Cándida, 10 de éstos tenían grados de Kodosi severos(III y IV), lo cual puede implicar que es más factible que la biopsia sea positiva en las lesiones ulcerosas. Una implicación importante de ésto, es que no se tomaron cultivos por cepillado de las lesiones algodonosas o placas lo cual podría ayudarnos a detectar aquellos casos con biopsia de mucosa concomitante con resultados inespecíficos, ya que se ha reportado una sensibilidad del 85% y una especificidad del 75%, con el cepillado(24). Por otro lado, estas biopsias con cambios inespecíficos han sido observadas y reportadas previamente en la literatura como esofagitis idiopática sin germen aislado, o úlceras idiopáticas sobre todo en pacientes con SIDA(25,26).

Finalmente observamos que el resultado de las biopsias en aquellos casos en que endoscópicamente fué evidente la lesión esofágica, no fué determinante para el manejo postendoscopia, ya que se completó el esquema con el antimicótico solo con la documentación macroscópica endoscópica. Esto está determinado en muchas ocasiones en que este tipo de pacientes reciben multitratamientos por presentar sepsis sin germen aislado.

CONCLUSIONES

- 1) La candidiasis esofágica tiene como principal factor predisponente la presencia de neutropenia, pero una vez presente la patología, la remisión de la neutropenia no modifica el curso de la enfermedad.
- 2) Cuando existe sospecha diagnóstica de esta patología solos e corrobora endoscópicamente en dos terceras partes de los casos, pero esto está condicionado por la existencia o no de tratamiento previo, existiendo la probabilidad de 30% de negativizarse.
- 3) La presencia de sintomatología obstructiva o dismotilidad de esófago se asocia a hallazgos endoscópicos positivos de Candidiasis esofágica.
- 4) La candidiasis orofaríngea se asocia con la localización oral en el 59% de los casos, sin embargo la ausencia de lesiones en orofaringe no descarta la localización esofágica.
- 5) La endoscopia de tubo digestivo alto completa con toma de biopsia es el estandar de oro en el diagnóstico de pacientes con sospecha de candidiasis esofágica, y en casos de lesiones en placas se puede realizar el cepillado de éstas para realizar cultivos como método diagnóstico auxiliar en casos de biopsia inespecífica.
- 6) La localización más frecuente de candidiasis esofágica es el tercio inferior del esófago y debe siempre biopsiarse cualquier tipo de lesión ulcerosa.
- 7) Los criterios de inclusión para realizar la endoscopia en los pacientes con sospecha de candidiasis esofágica son:
 - a) Pacientes inmunocomprometidos con sospecha clínica con síntomas obstructivos o de dismotilidad esofágica, principalmente disfagia.
 - b) Pacientes con dolor retroesternal o epigástrico inmunocomprometidos con candidiasis oral.

c) Pacientes inmunocomprometidos con ausencia de candidiasis oral pero con disfagia, odinofagia, o dolor retroesternal o epigástrico.

d) Pacientes con la sospecha clínica que no hayan recibido tratamiento antimicótico previo a la endoscopia.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Crislip MA, Edwards JE Jr. Candidiasis. *Infect Dis Clin North Am* 1989;3:103133.
- 2) Edwards JL Jr. Candida species. En: Mandell GL, Douglas RG Jr, Bennett, ed. *Principles and practice of infectious diseases*. 2da. ed. Nueva York: John Wiley and Sons, 1985:1435.
- 3) Andersen LI, Frederiksen HJ, Apleyard M. Prevalence of esophageal candida colonization in a danish population: special reference to esophageal symptoms, benign esophageal disorders and pulmonary disease. *J Infect Dis* 1992;165: 389-392.
- 4) Eras P, Goldstein MJ, Sherlock P. Candida infections of the gastrointestinal tract. *Medicine* 1972; 51: 376-369.
- 5) Hoshika K, Mine H. Significance of modes of adherence in esophageal candida albicans. *J Gastroenterol* 1994;29: 1-5.
- 6) Kusne S, Tobin D, Pacule AW, Van Thiel DH, Ho M, Starzl TE. Candida Carriage in the alimentary tract of liver transplantation candidates. *Transplantation* 1994;57: 398-402.
- 7) Lim SG, Lipman MC, Squire S, Piliay D, Gillespie S, Sankey EA y col. Audit of endoscopic surveillance biopsy specimens in HIV positives patients with gastrointestinal symptoms. *Gut* 1993;34:1429-1432.
- 8) Jensen KB, Stenderup A, Thomsen JB, Bichel J. Esophageal moniliasis in malignant neoplastic disease. *Acta Med Scand* 1964;175: 455-459.
- 9) Young C, Chang MH, Chen JM. Fungal esophagitis in children. *Acta Pediatr Sin* 1993;34: 436-442.
- 10) Cronan J, Burrell M, Trepeta R. Aphthoid ulcerations in gastric candidiasis. *Radiology* 1980;134: 607-611.

- 11) Kodsí BE, Wickremesinge TC, Kozinn PJ, Iswara K, Goldberg TK. *Candida esophagitis. A prospective study of 27 cases. Gastroenterol* 1976;71: 715-719.
- 12) Leibovitz E, Rigaud M, Chandwani S, Kaul A, Greco MA, Pollack H, y col. *Disseminated fungal infections in children infected with human immunodeficiency virus. Pediatr Infect Dis J* 1991;10: 888-894.
- 13) Tytgat GN, Surachno S, de Groot WP, Schellekens A. *A case of oropharyngo-esophageal candidiasis with immunological deficiency: succesful treatment with miconazole. Gastroenterol* 1977;72: 536-540.
- 14) Lorenz R, Jorysz G, Tornieporth N, Classen M. *The gastroenterologist's approach for dysphagia. Dysphagia* 1993;8: 79-82.
- 5) Petru A, Parvin HA. *Esophagitis associated with candida infection in a neonate. Clin Pediatr* 1984;3: 179-181.
- 16) Lorenz R, Jorysz G, Classen M. *The value of endoscopy and endosonography in the diagnosis of the dysphagic patient. Dysphagia* 1993;8: 91-97,
- 17) Bier SJ. *Esophageal moniliasis: a new radiographic presentation. Am J Gastroenterol* 1985;80: 434-437.
- 18) Levine MS. *Candida esophagitis: accuracy of radiographic diagnosis. Radiology* 1985;154: 581-587.
- 19) Sudhir SK, Al-Ibrahim. *Immunological studies in acute pseudomembranous esophageal candidiasis. Gastroenterol* 1978;75: 292-296.
- 20) Young JA, Elias E. *Gastroesophageal candidiasis: diagnosis by brush cytology. J Clin Pathol* 1985;38: 293-296.
- 21) Scott BB, Jenkins D. *Gastroesophageal candidiasis. Gut* 1982;23: 137-139.
- 22) Glick SN. *Barium studies in patients with esophagitis pseudoulcerations simulating viral esophagitis. Am J Roentgenol* 1994;163: 349-352.
- 23) Levine MS. *Radiology of esophagitis: a pattern approach. Radiology* 1991;179: 1-7.

24) Bonacini M, Young T, Laine L. The causes of esophageal symptoms in human immunodeficiency virus infection. A prospective study of 110 patients. *Arch Intern Med* 1991;151: 1567-1572.

25) Bonacini M, Young T, Laine L. Histopathology of human immunodeficiency virus associated esophageal disease. *Am J Gastroenterol* 1993;88: 549-551.

26) Baehr PH, McDonald GB. Esophageal infectious risk factors, presentation, diagnosis, and treatment. *Gastroenterol* 1994;106:509-532.