

Candidiasis esofágica: análisis clínico y micológico

Martín Alejandro Olmos,¹ Valentina Araya,¹ Hugo Concetti,² Jennifer Ramallo,² Eduardo Piskorz,¹ Héctor Pérez,³ Pedro Cahn,³ Kaufman Sara,⁴ Liliana Guelfand⁴

Acta Gastroenterol Latinoam 2005;35:211-218

Resumen

La candidiasis esofágica es una infección epitelial que requiere un defecto adicional inmunitario. *Candida albicans* es la especie más frecuente, aunque pueden encontrarse otras. Un problema emergente es la resistencia al fluconazol, droga de elección para tratarla. Los objetivos fueron: determinar la frecuencia de candidiasis esofágica en pacientes sometidos a endoscopia, analizar los factores predisponentes, identificar las especies causantes, y estudiar la sensibilidad in vitro al fluconazol. Durante 12 meses se realizaron 1.321 endoscopías donde se detectaron 34 pacientes con candidiasis esofágica. Se hicieron 1.230 endoscopías en pacientes HIV negativos y 91 en HIV positivos. Se diagnosticó candidiasis esofágica en 11 (0.9%) y 23 (25.3%), respectivamente. En HIV negativos, fueron causas predisponentes: antibioticoterapia prolongada, prótesis dentarias sin higiene, uso prolongado de inhibidores de la bomba de protones, secreción ácida, corticoides inhalatorios, malignidad y vasculitis bajo corticoterapia. La histopatología fue positiva en 48.6%. El cultivo se desarrolló en el 91.2%. *C. albicans* fue la especie más frecuente (93.5%) y en 5 pacientes (16.1%) se la encontró asociada a *C. glabrata* (3) *C. tropicalis* (1) y *C. parapsilosis* (1). En un caso solo se cultivó *C. glabrata* y en otro *C. tropicalis*. De las 31 cepas, 25 fueron sensibles al fluconazol, 4 dosis dependientes (1 *C. albicans*, 3 *C. glabrata*), y 2 resistentes (1 *C. albicans*, 1 *C. glabrata*). En nuestro hospital, la frecuencia de candidiasis esofágica fue baja, excepto en HIV positivos. El principal agente etiológico fue *C. albicans*, aunque también se cultivaron otras especies. *C. albicans* y *C. glabrata* mostraron dosis dependencia y resistencia al fluconazol.

Summary

Oesophageal candidiasis: clinical and mycological analysis

Oesophageal candidiasis is an epithelial infection which requires an immune deficiency. *C. albicans* is commonly the cause, although other species may also be responsible. Resistance to fluconazole, drug of choice for treatment, is an emerging problem. The objectives of the current paper were: to determine the frequency of oesophageal candidiasis in patients submitted to upper gastrointestinal endoscopy, analyze risk factors, identify *Candida* species and determine in vitro susceptibility to fluconazole. During 12 months, 34 patients with oesophageal candidiasis were detected. Out of 1.230 HIV negative and 91 HIV positive patients submitted to upper endoscopy, 11 (0.9%) and 23 (25.3%), respectively, had candidiasis. Risk factors for HIV negative patients were systemic antibiotic therapy in 2, deficient dental cleaning in 2 aged patients, use of proton pump inhibitors in 3, inhaled steroids in 2, malignancy in 1 and oral steroids in 1. The histopathologic diagnosis was confirmed in 48.6% of cases. Cultures were positive in 91.2%. *C. albicans* was prevalent (93.5%), and was associated to other species in 5 cases (16.1%), (3 *C. glabrata*, 1 *C. tropicalis* and 1 *C. parapsilosis*). One case cultured only *C. glabrata* and 1, only *C. tropicalis*. Out of 31 cultures, 25 were susceptible to fluconazole, 4 dose dependent (1 *C. albicans*, 3 *C. glabrata*), and 2 resistant (1 *C. albicans*, 1 *C. glabrata*). Frequency of oesophageal candidiasis was low, except for HIV positive patients. The most common etiologic agent was *C. albicans*, though other *Candida* species were also found. *C. albicans* and *C. glabrata* showed dose dependency and resistance to fluconazole.

Index (palabras claves): esophagus / candidiasis.

¹ División Gastroenterología

² División Patología

³ Sección Infectología

⁴ Sección Microbiología.

Htal Fernández, Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia: Martín Alejandro Olmos
Dorrego 1940 - B 3° C - 1414 Capital Federal
E-mail: molmos@fibertel.com.ar

Candida spp es un comensal de la cavidad bucal de personas sanas, con una prevalencia en adultos del 20%.¹ La candidiasis esofágica se desarrolla en dos pasos consecutivos: una primera proliferación en la cavidad oral, la faringe y el esófago; luego, una infección epitelial, la cual requiere de un defecto adicional del sistema inmune.² En la práctica clínica la diferenciación entre colonización e infección se basa en la aparición de lesiones macroscópicas vistas en la endoscopia esofágica o en el examen de las fauces con el típico *muguet*, y se confirma con la toma de material por cepillados, “raspados” o biopsias con el correspondiente estudio micológico.^{2,3}

El diagnóstico de infección epitelial esofágica requiere que los elementos fúngicos se vean adheridos al epitelio esofágico subyacente. Su remoción es dificultosa y deja una solución de continuidad en el tejido.² Los términos esofagitis fúngica invasiva, esofagitis candidiásica, moniliasis del esófago y candidiasis esofágica son sinónimos, y abarcan la infección epitelial y la penetración submucosa.^{2,3}

Como excepción, la candidiasis esofágica y/o bucal, puede diagnosticarse en pacientes inmunocompetentes.⁴ En general, se asocia a condiciones predisponentes, como prótesis dentarias sin higiene adecuada, edad avanzada, utilización de aerosoles para enfermedades de las vías aéreas, malnutrición y uso de medicamentos, tales como antibióticos de amplio espectro, inhibidores de la secreción ácida gástrica [antagonistas H2 e inhibidores de la bomba de protones o (IBP)].^{2,4}

También se asocia al uso de corticoides y otros inmunosupresores, y a ciertas enfermedades como la xerostomía o pérdida del flujo salival, diabetes, leucemias y linfomas sobre todo después de la quimioterapia, hipoparatiroidismo e insuficiencia adrenal. Es más prevalente en pacientes transplantados y en individuos con enfermedades esofágicas que producen estasis y dificultad al pasaje del bolo alimentario, como la esclerodermia, la acalasia y la obstrucción por cáncer.³

Candida spp es la causa más frecuente de esofagitis infecciosa en SIDA. Antes de la instalación del HAART (*Highly Active Antiretroviral Therapy*), estudios endoscópicos prospectivos demostraron candidiasis entre el 50% y 79% de estos pacientes.⁵⁻⁷ Aun con el uso del HAART, se observa una alta prevalencia cuando el nivel de CD4 cae por debajo de 200 células por mm³.^{6,7,10,11}

Candida albicans es la especie patógena más frecuente pero pueden encontrarse otras como *C. gla-*

brata, *C. krusei*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. guilliermondii* y *C. dublinensi*.^{2,12-14} El cultivo es necesario para determinar su identificación debido a que algunas levaduras pueden presentar resistencia intrínseca a las drogas antifúngicas habituales o bien desarrollar resistencia intratratamiento.

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, inmunodeficiencia severa (CD4<100) y episodios recurrentes de candidiasis.¹⁴ Por este motivo, para determinadas situaciones es importante realizar la sensibilidad antifúngica de la levadura para instaurar, corregir o ajustar la terapéutica adecuada.^{12,15}

El tratamiento lo constituyen los derivados imidazólicos con absorción sistémica, como fluconazol, ketoconazol e itraconazol. La droga de elección es el fluconazol administrado por vía oral, ya que 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 oral se opta por el tratamiento parenteral con anfotericina B.¹⁵⁻¹⁷

En un informe reciente se destaca que en el ámbito hospitalario no se conoce con exactitud qué cepas y qué respuesta existe a los antimicóticos entre los pacientes con diagnóstico de candidiasis esofágica, ya que su diagnóstico muchas veces es clínico y se trata empíricamente.¹⁵

En nuestra División de Gastroenterología del Hospital JA Fernández diagnosticamos con frecuencia candidiasis esofágicas a través de la endoscopia. Sin embargo, hasta la actualidad no se ha determinado su prevalencia ni tampoco cultivado ni tipificado de manera sistemática las muestras de las lesiones encontradas, sin poder conocer si existe resistencia a los fármacos utilizados en el tratamiento. Estas circunstancias nos indujeron a realizar el presente trabajo.

Los objetivos de este estudio fueron: 1- Determinar la frecuencia de candidiasis esofágica en pacientes a los que se les realizó una endoscopia digestiva alta en la División de Gastroenterología del Hospital Fernández, 2- Analizar los factores predisponentes en los pacientes en que se detectó la infección, 3- Identificar las diferentes especies de *Candida spp* causantes de la enfermedad esofágica y 4- Realizar pruebas de sensibilidad *in vitro* a los antifúngicos de los patógenos aislados.

Pacientes y métodos

La investigación se llevó a cabo en la Unidad de Endoscopía de la División de Gastroenterología, en la División de Patología y en la Sección Microbiología del Hospital JA Fernández. El protocolo de investigación fue aprobado previamente por los Comités de Ética e Investigación y Docencia del hospital.

Desde el 1/2/04 al 31/1/05 se realizaron 1.321 endoscopías digestivas altas en nuestro servicio. Los pacientes ingresaron en forma consecutiva para este estudio descriptivo prospectivo no controlado y todos los que tuvieron diagnóstico de candidiasis esofágica, pudieron ser incluidos en protocolo. (tabla 1)

Tabla 1. Datos demográficos de pacientes con diagnóstico de candidiasis esofágica.

Datos de los pacientes	HIV positivos	HIV negativos
Pacientes (n)	23	11
Edad promedio	39 años	57 años
Sexo masculino	15 (65.2%)	7 (63.6%)
Promedio de CD4 (cél/mm ³)	136	-
Rango de CD4 (cél/mm ³)	11 a 523	-
Con HAART	11 (47.8%)	-

De estas 1.321 endoscopías, 1.230 correspondieron a individuos sin serología positiva para HIV y 91 a pacientes HIV positivos.

Criterios de inclusión

- Pacientes con edad igual o mayor de 18 años, a los que se les realizó una endoscopía digestiva alta y se diagnosticó candidiasis de esófago.

- Firma del consentimiento informado escrito para participar en la investigación, explicitando la autorización del análisis histopatológico y micológico de las biopsias.

Criterios de exclusión

- Pacientes con candidiasis de esófago menores de 18 años.

- Negación para firmar el consentimiento informado escrito.

Criterios de exclusión subsecuentes

- Pacientes con registros clínicos incompletos o en los que durante el acto endoscópico no se pudo tomar material para los estudios histológicos y micológicos según el protocolo.

Para cada paciente se completó un registro con sus datos demográficos, antecedentes, síntomas que motivaron la endoscopía, enfermedades concomitantes y drogas administradas. En los pacientes HIV

positivos, se constató el nivel plasmático de CD4+ y su terapia antirretroviral (HAART). En cada paciente se realizó, previo a la endoscopía, el examen de la cavidad bucal en busca de lesiones orales asociadas.

Se definió como candidiasis esofágica el hallazgo endoscópico de pseudomembranas blanquecinas adheridas al epitelio esofágico subyacente que no pueden ser removidas con los lavados y que, al hacerlo, dejan una erosión tisular evidente. Para valorar el grado de compromiso de la mucosa esofágica se utilizó la clasificación de Kodsí modificada. (figura 1)

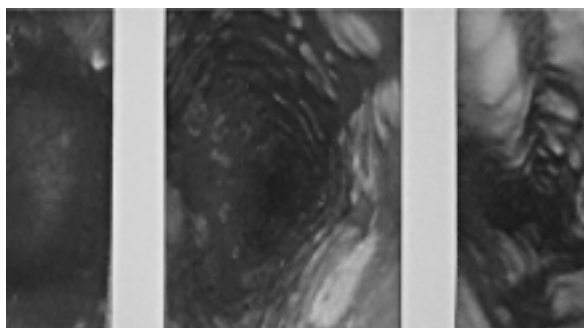


Figura 1. Imágenes endoscópicas de candidiasis de esófago que ilustran de izquierda a derecha los grados I, II y III de la clasificación de Kodsí. Grado I: placas blanquecinas menores a 2 mm y que comprometen menos del 50% del órgano; grado II: placas mayores a 2 mm y que comprometen más del 50% de la mucosa; y grado III: pseudomembranas confluentes con o sin ulceraciones.

Se aceptó como factor predisponente para la infección micótica antecedentes, enfermedades o medicamentos que implican inmunodepresión o que producen cambios microbiológicos en la cavidad bucofaringea o esofágica, capaces de favorecer la aparición de candidiasis.

Los pacientes HIV positivos fueron derivados por infectología con ese diagnóstico establecido con dos serologías positivas por ELISA y confirmación por *Western blot*. El recuento de CD4 se realizó por citometría de flujo.

Se tomaron muestras de biopsias colocadas en solución fisiológica estéril para el estudio micológico, y fijadas en formol para anatomía patológica.

En el Laboratorio de Micología las biopsias fueron maceradas en un mortero estéril y se realizó un extendido para la coloración de Giemsa. El resto del material se sembró en agar Sabouraud glucosado

con cloranfenicol y en un medio cromogénico (ChromAgar) y se incubaron a 28°C (por 3 semanas) y a 35°C (por 1 semana) respectivamente. (figura 2)

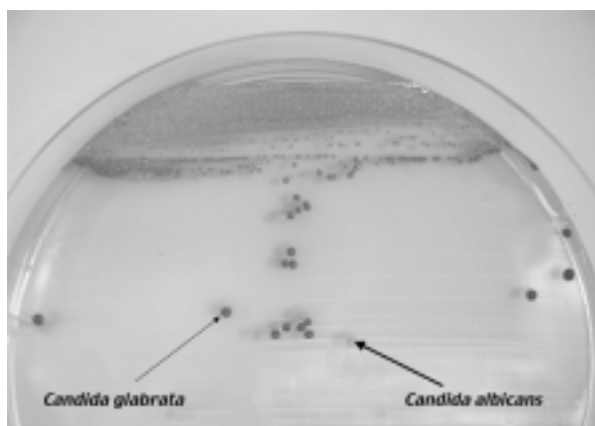


Figura 2. Colonias correspondientes a *C. albicans* (verde) y *C. glabrata* (rosa pálido) en el medio CR-HOM-Agar.

Las levaduras fueron identificadas por la formación del tubo germinativo en suero humano después de 2 a 3 hs de incubación a 37°C, el color en el medio ChromAgar (verde para *C. albicans*, azul con un halo más oscuro alrededor de la colonia para *C. tropicalis*, rosa con aspecto seco para *C. krusei* y diferentes tonalidades del blanco al rosa para *C. parapsilosis* y *C. glabrata*), la micromorfología de los blastoconidias y producción de clamidosporos en el medio agar harina de maíz con Tween 80 al 1% y asimilación de fuentes de carbono con tarjetas YCB del sistema automatizado Vitek-bio-Merieux.¹⁸ Para diferenciar *C. albicans* de *C. dubliniensis* se agregó al medio opacidad¹⁹ y crecimiento a 42°C .

Se realizó la sensibilidad antifúngica *in vitro* para fluconazol por el método de concentración inhibitoria mínima (CIM) por la técnica del E-test. Se utilizó el agar RPMI 1640 con 2% de glucosa preparado de acuerdo a las instrucciones del fabricante, tamponado a pH 7.0 con ácido morfopropilensulfónico (MOPS) y solidificado con 1,5% de Bacto Agar. El inóculo se preparó de un cultivo de 24 hs a 35° C en agar Sabouraud en una solución salina al 0,85% y la turbidez fue ajustada al 0,5 de Mc Farland. Las placas fueron preparadas con 25 ml de agar RPMI. Las mismas fueron incubadas a 35°C y la lectura se realizó a las 24 hs (excepto 48 hs para *C parapsilosis*). Se testearon las cepas controles ATCC

(American Type Culture Collection): *C. krusei* ATCC 6258 y *C parapsilosis* ATCC.

Los puntos de corte para la interpretación de la CIM a fluconazol fueron: $\leq 8 \mu\text{g/ml}$ sensibles (S), entre 16-32 $\mu\text{g/ml}$ sensibles dependiente de la dosis (SDD) y $\geq 64 \mu\text{g/ml}$ resistentes (R). Para anfotericina B se consideró sensibles la CIM $\leq 1 \mu\text{g/ml}$. Sólo a las cepas que resultaron SDD o R se les realizó CIM a anfotericina B, por la técnica E-test.

Para el estudio histopatológico, las biopsias fueron fijadas en formol al 10% y procesadas de la manera habitual con inclusión en parafina. Se efectuaron cortes seriados los cuales se colorearon con Hematoxilina-eosina y con *Peryodic Acid Schiff* (PAS) con digestión. (figura 3)

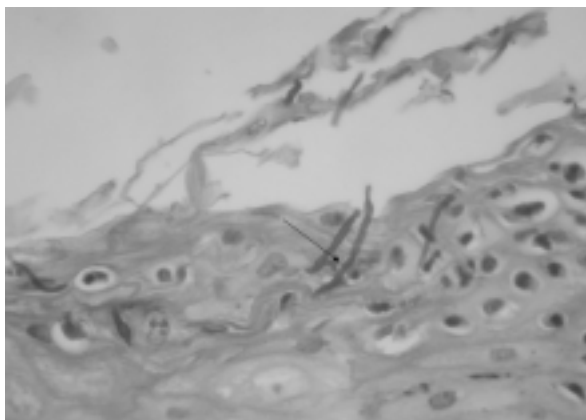


Figura 3. Epitelio esofágico: esofagitis aguda candidiásica, presencia de neutrófilos y seudohifas micóticas en el epitelio, PAS con diastasa, 400x

En 10 de las biopsias en las cuales no se detectaron elementos micóticos vinculables a *Candida spp*, se procedió a la citocentrifugación del medio líquido en el cual se recibió la biopsia y los extendidos fueron coloreados con PAS. Las biopsias y los extendidos fueron examinados por dos patólogos en forma independiente.

Análisis estadístico

Se utilizó el test Z para proporciones en una muestra para comparar resultados obtenidos con las cifras encontradas en la literatura. Para la comparación de proporciones en la muestra estudiada se aplicó el test de chi cuadrado y el test de Fisher para valores esperados menores de 5. Se aceptó como nivel alfa con significado estadístico e igual o menor a 0.05.

Resultados

De las 1.321 endoscopías altas, se diagnosticaron 34 pacientes con candidiasis esofágica y se incluyeron en el análisis de resultados. Ningún paciente fue excluido ni eliminado del protocolo de investigación.

Entre las 1.230 endoscopías realizadas a pacientes sin diagnóstico serológico de HIV, se detectó candidiasis de esófago en 11 (0.9%). Los factores predisponentes (tabla 2) para la aparición de candidiasis fueron: uso prolongado de IBP en 3 pacientes con diagnóstico de esofagitis crónica péptica (uno de ellos con estenosis de esófago), antibióticos sistémicos luego de cirugía abdominal, en 2, corticoides inhalatorios por asma bronquial y EPOC respectivamente, en 2, con tratamiento corticoideo oral por vasculitis sistémica en 1, desnutrición severa por cáncer de páncreas en 1 y pobre higiene de piezas dentarias en ancianos sin otra causa detectable en 2.

Tabla 2. Causas predisponentes de candidiasis de esófago en pacientes HIV negativos.

Causa Predisponentes	Nº
ATB pronlogados	2
Prótesis dentarias con higiene deficiente	2
Uso prolongado IBP	3
Corticoides inhalatorios	2
Malignidad (cáncer de páncreas)	1
Vasculitis + corticoides	1

De las 91 endoscopías altas de pacientes HIV positivos, se encontró candidiasis en 23 casos (25.3%), entre ellos el nivel promedio de CD4+ fue de 136 células/ml, rango 11-536 células/ml; y 11 recibían HAART por lo menos desde 60 días previos a la endoscopia.

Presentaron disfagia 4 (36.4%) pacientes HIV negativos y 9 (39.1%) HIV positivos, con lesiones orales asociadas sólo en 6 (26.1%) de los HIV positivos. La endoscopia mostró lesiones leves (grado 1) en 8 pacientes HIV negativos y en 3 HIV positivos, lesiones moderadas (grado 2) en 2 y 13 respectivamente, y lesiones avanzadas (grado 3) en 1 y 7 respectivamente ($p < 0.03$).

La anatomía patológica fue positiva en 4 de 11 (36.4%) pacientes HIV negativos y en 14 de 23 (60.8%) HIV positivos. (tabla 3)

Tabla 3. Comparación entre hallazgos clínicos, endoscópicos y diagnóstico histológico entre los pacientes HIV negativos y HIV positivos.

Comparación de hallazgos	No HIV	HIV+	p
Disfagia	4 (36.4)	9 (39.1)	0.82
Lesiones orales	0	6 (26.1)	0.17
Endoscopia I / II / III	8 / 2 / 1	3 / 13 / 7	0.03
Histología +	4 (36.4)	14 (60.8)	0.33

El estudio micológico fue positivo en 31/34 (91.2%) pacientes, 10 de 11 eran HIV negativos y 21 de 23 HIV positivos. *C. albicans* fue la cepa más frecuente [29/31 (93.5%)]. En 5 casos (16.1%) se la encontró asociada a otra especie: *C. glabrata*, *C. tropicalis* y *C. parapsilosis*. Hubo un caso que sólo cultivó *C. glabrata* y otro *C. tropicalis*, ambos eran pacientes HIV negativos. (tabla 4)

Tabla 4. Resultado de cultivos micológicos.

Especies de Candida:	Casos en no HIV	Casos en HIV+
<i>C. albicans</i>	6	18
<i>C. tropicalis</i>	1	0
<i>C. glabrata</i>	1	0
<i>C. alb + glab</i>	2	1
<i>C. alb + trop</i>	0	1
<i>C. alb + parap</i>	0	1

De las 31 cepas aisladas por cultivo, 25 fueron sensibles a fluconazol, 4 fueron SDD (1 *C. albicans*, 3 *C. glabrata*), y 2 resistentes (1 *C. albicans*, 1 *C. glabrata*). (Tabla 5) Se les realizó CIM a anfotericina B sólo a las 4 cepas SDD y a las 2 resistentes, dando todas sensibles (rango de la CIM entre 0.25-0.5 ug/ml).

Tabla 5. Sensibilidad a fluconazol de las distintas cepas de *Candida* spp.

Categoría	Número de cepas
Sensibles	25
Dosis Dependientes	1 <i>C. albicans</i> /HIV+ 3 <i>C. glabrata</i> /no-HIV
Resistentes	1 <i>C. albicans</i> /HIV+ 1 <i>C. glabrata</i> /HIV+

Discusión

La candidiasis de esófago es infrecuente, excepto en poblaciones de riesgo con antecedentes patológicos o medicamentosos que favorecen su aparición.^{2,4,16,17}

En nuestra serie, de 1.230 pacientes HIV negativos sometidos a endoscopia alta en el período de un año, se diagnosticaron 11 candidiasis de esófago. Esta frecuencia de 0.9%, si bien es muy baja, es mayor que la publicada por otros autores que mencionan cifras entre 0.5-0.6% ($p < 0.001$).^{17,20} Kanda y col,¹⁶ en un grupo control con más de 700 pacientes incluidos, encontró a través de la endoscopia, candidiasis con una frecuencia de 0.3% ($p < 0.001$).

La candidiasis esofágica se torna muy frecuente cuando se la busca en los grupos de riesgo, con cifras de alrededor del 40 a 50%.²¹⁻²³ Algunos trabajos encontraron una alta prevalencia entre pacientes con enfermedades malignas bajo quimioterapia,²¹ pero más aún entre individuos que reciben ciertas drogas por tiempo prolongado, tales como corticoesteroides, antibióticos de amplio espectro o inhibidores de la secreción ácida gástrica.^{21,22} Coincide con nuestro hallazgo de que sólo un paciente tenía diagnóstico de malignidad, mientras que 8 consumían en forma crónica alguno de los medicamentos arriba mencionados. Es interesante destacar que los IBP fueron los más usados por nuestros pacientes y se los reporta cada vez más como una de las primeras causas de esta enfermedad.²¹⁻²³

Por ser nuestro hospital un centro de atención y derivación de personas afectadas por el HIV/SIDA, el mayor número de pacientes de esta serie lo constituye este grupo de riesgo.

Desde comienzos de la epidemia del SIDA en el mundo, la candidiasis esofágica fue descrita como una de las enfermedades oportunistas más frecuentes.^{5,6,8,24} Con el advenimiento del HAART, todas las infecciones oportunistas disminuyeron su frecuencia, incluida la candidiasis de esófago.²⁵⁻²⁹ En nuestro hospital luego del uso de estas terapias de alta eficacia, también se observó el mismo fenómeno, pero ha revertido en los últimos años, con un nuevo aumento progresivo. (figura 4)

El 48% de esta serie recibía HAART, sin embargo el promedio de nivel de CD4+ fue menor a 200 células/ml, y es éste el predictor más importante para la aparición de enfermedades oportunistas.^{25,28-30} La frecuencia de candidiasis entre nuestros pacientes es menor si se la compara con la informada en la literatura antes del uso de HAART ($p < 0.001$),¹⁸ pero es

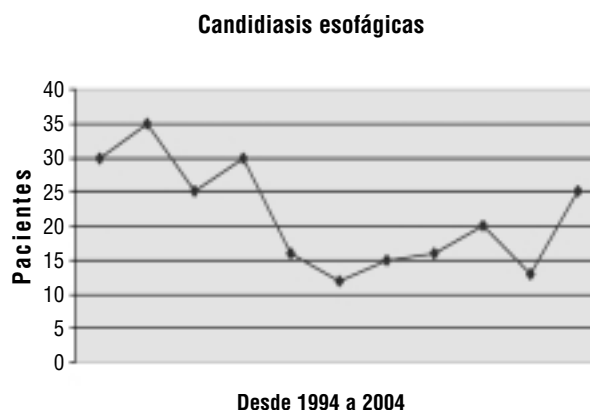


Figura 4. Gráfico que muestra el número de pacientes HIV positivos con diagnóstico de candidiasis esofágica vistos en la División de Gastroenterología del Hospital Fernández desde 1994 a 2004 inclusive. Se destaca la caída brusca de la frecuencia a partir de 1996 coincidente con el advenimiento del HAART y un aumento sostenido en los años siguientes que se acentúa entre 2003-2004.

mayor ($p < 0.001$) si se la relaciona con la de estudios realizados luego del advenimiento de estas terapias.^{21,22}

La disfagia como síntoma evocador de enfermedad esofágica y las lesiones orales acompañantes, fueron poco frecuentes. Este resultado ha sido también analizado por otros autores^{4,16,17} que mencionan la candidiasis esofágica como un hallazgo endoscópico y no una patología buscada. Su presencia puede ser causa de otros síntomas digestivos como dolor epigástrico, náuseas, vómitos y pérdida de peso.²¹

Las lesiones endoscópicas más severas, grados II-III, fueron más frecuentes entre los pacientes HIV positivos. Podría ser debida que a una mayor agresividad de las lesiones correspondiera una más severa inmunodepresión. Sin embargo, aunque es conocido que la enfermedad se presenta en general con CD4+ promedio por debajo de 200 células/ml, no se ha podido demostrar que haya relación entre el nivel plasmático de linfocitos y el grado de lesión endoscópica.⁵

La endoscopia con la visualización de las típicas pseudomembranas es el *gold standard* para el diagnóstico de candidiasis.^{3,5} La anatomía patológica, si bien con alta especificidad, no ha demostrado ser un buen método diagnóstico porque su sensibilidad no supera el 60%.^{3,5,8} El diagnóstico histológico en nuestra población pudo hacerse en el 48.6% de los casos (36.4% entre los HIV negativos y 60.8% en

los HIV positivos). Además de la rutina de H&E, se colorearon los preparados de biopsias con PAS-dias-tasa, tinción que permite visualizar mejor las hifas micóticas. Esta falta de detección podría ser debida a la pérdida o dilución del material superficial de la muestra que contiene los elementos micóticos (placa blanquecina de la visión endoscópica) y que frecuentemente se observa separada de la superficie del epitelio esofágico. Con esta hipótesis se decidió centrifugar el formol en el cual se depositó la biopsia luego de su obtención a fin de recuperar dichos elementos. En 5 de 10 casos centrifugados, se observaron elementos micóticos en los extendidos. Esta metodología podría aumentar la sensibilidad del estudio histológico en el diagnóstico de candidiasis de esófago.

Los estudios micológicos resultaron ser altamente sensibles (91.2%), coincidiendo con la bibliografía internacional cuyos porcentajes de recuperación varían del 90 al 95%.^{3,5,7,9,10} La mayoría de los aislamientos correspondió a *C. albicans*, resultados similares a otros autores,^{7,10,12} y se encontró un 16.5% de asociación de más de una especie, la más común *C. glabrata*.

Si bien múltiples drogas, como nistatina, equinocandinas y micafungina han sido usadas para tratamiento de la candidiasis orofaríngea y esofágica,¹⁵ por razones de efectividad, biodisponibilidad y costos, los derivados azólicos (ketoconazol, fluconazol, itraconazol y voriconazol) son las drogas de elección.^{12,15} De éstos, el fluconazol es el mejor aceptado y de uso corriente en nuestro medio. Debe destacarse que la nistatina, poliénico fungicida, también es utilizada, sobre todo en tratamientos tópicos con alta efectividad y bajos costos.

El estudio de la sensibilidad de las diferentes especies de *Candida spp* al fluconazol ha sido objeto de múltiples publicaciones,³⁰⁻³² señalando muchas de ellas la aparición, aunque poco frecuente, de resistencia, siendo más común con *C. glabrata*, especie en la que se ha descrito cierta resistencia genética.³²⁻³⁵ En nuestra serie se observó una sensibilidad al fluconazol del 80.6%, pero es importante destacar que un 19.4% presentó dosis dependencia y/o resistencia. Este hallazgo se distribuyó sin significación estadística entre pacientes HIV positivos y HIV negativos. En el caso de SDD, el aumentar la ingesta diaria de medicación permitió una evolución favorable de los pacientes y los 2 que presentaban resistencia evolucionaron bien luego de recibir anfotericina, droga para la cual todas las cepas fueron sensibles. Debe-

mos aclarar que esta respuesta fue tomada en base a los resultados obtenidos a través de la CIM, que puede ser diferente de los resultados *in vivo*, con una respuesta diferente en cada paciente en particular.

Ha quedado demostrado por este estudio descriptivo que la diversidad de especies de *Candida spp* causantes de esofagitis y la resistencia a fluconazol están presentes en nuestro medio. Si bien los pacientes HIV positivos con disfagia son tratados empíricamente con fluconazol para evitar los costos de endoscopia y biopsias,^{36,37} sería aconsejable que cada centro hospitalario evaluara el perfil de resistencia antifúngica, para luego establecer pautas en el manejo de esta patología.

A modo de conclusión decimos que en nuestra serie la frecuencia de candidiasis esofágica en pacientes en los que se realizó endoscopia fue baja, excepto en aquellos comprometidos por el HIV, en los que se observó alta prevalencia a pesar del uso del HAART. Entre los no afectados por el HIV, la ingesta de algún medicamento fue identificado como causa asociada, siendo los más comunes esteroides e inhibidores de la bomba de protones. El agente etiológico principal fue *C. albicans*, aunque también se cultivaron otras especies. Se constató SDD y resistencia a fluconazol para *C. albicans* y *C. glabrata*.

Agradecimiento: A *Fogarty International Training Program* por la colaboración científica y financiera de la base de datos sobre Micosis y SIDA utilizada en el Laboratorio de Micología del Htal J A Fernández.

Referencias

1. Anderson L, Frederiksen H, Appleyard M. Prevalence of esophageal candida colonization in a Danish population, with special reference to esophageal symptoms, benign esophageal disorders, and pulmonary disease. *J Infect Dis* 1992;165:189.
2. 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.
3. Baerhr P, Mc Donald G. Esophageal infections: risk factors, presentation, diagnosis and treatment. *Gastroenterology* 1994;106:509-532.
4. Badarinarayanan G, Gowrisankar R, Muthulakshmi K. Esophageal candidiasis in non-immune suppressed patients in a suburban town, souther India. *Mycopathologia* 2000; 149:1-4.
5. Laine L, Boncini M. Esophageal disease in HIV infection. *Arch Intern Med* 1994;154:1577-1582.
6. Tanowitz H, Simon D, Wittner M. Gastrointestinal manifestation (Medical management of AIDS patients). *Med Clin North Am* 1992;76:45-62.

7. 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.
8. Noyer C, Douglas S. Oral and esophageal disorders. HIV infection and the gastrointestinal tract. *Gastroenterology Clinics of North America* 1997;241-257.
9. Grimes R, Stevenson G. Oropharyngeal lesions in AIDS. Gastrointestinal diseases in AIDS. *Gastrointest Endosc. Clin North Am*, 1998;783:809.
10. Bonacini M, Laine L. Esophageal disease in patients with AIDS. Gastrointestinal diseases in AIDS. *Gastrointestinal Endosc. Clin North Am*, 1998;811-823.
11. Lee DH, Loudon R, Guthrie WG, et al. Occurrence of gastrointestinal opportunistic disorders in AIDS despite use of highly active antiretroviral therapy (HAART). *Am J Gastroenterol* 2001;96:5108.
12. Corti M, Villafañe MF. El compromiso del esófago en la enfermedad HIV/SIDA. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2003;33:211-220.
13. Wilcox CM, Alexander LN, Clark WS, et al. Fluconazole compared with endoscopy for human immunodeficiency virus-infected patients with esophageal symptoms. *Gastroenterology* 1996;110:1803-1809.
14. Wilcox C, Monkemuller K. Review Articles: the therapy of gastrointestinal infections associated with the acquired immunodeficiency syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11:425-443.
15. Pappas P, Rex J, Sobel J. Guidelines for treatment of candidiasis. *IDSA Guidelines, CID* 2004;38:161-189.
16. Kanda N, Yasuba H, Takahashi T, Mizuhara Y, Yamazaki S, Imada Y, Izumi Y, Kobayashi Y, Yamashita K, Kita H, Tamada T, Chiba T. Prevalence of esophageal candidiasis among patients treated with inhaled fluticasone propionate. *Am J Gastroenterol* 2003;98:2146-2148.
17. Yakoob J, Jafri W, Abid S, Jafri N, Islam M, Hamid S, Shah HA, Hussainy AS. Candida esophagitis: risk factors in non-HIV population in Pakistan. *World J Gastroenterol* 2003; 9:2328-2331.
18. Guelfand L, Grisolia P, Bozzano C, Kaufman S. La identificación de las levaduras más frecuentes en el laboratorio de microbiología clínica. Comparación de métodos. *Rev Argentina Microbiol* 2003;35:49-53.
19. Slifkin M. Tween 80 opacity test responses of various Candida species. *J Clin Microbiol* 2000; 38:4626-4648.
20. Ortuno Cortés JA, Tovar Martínez A, Ruiz Riquelme J, García García A, Yakoob J, Jafri W, Abid S, Jafri N, Islam M, Hamid S, Shah HA, Hussainy AS. Esophageal candidiasis in HIV-negative patients. *Rev Esp Enferm Dig* 1997; 89:503-510.
21. Underwood JA, Williams JW, Keate RF. Clinical findings and risk factors for Candida esophagitis in outpatients. *Dis Esophagus* 2003;16:66-69.
22. Chocarro Martínez A, Galindo Tobal F, Ruiz-Irastorza G, González López A, Álvarez Navia F, Ochoa Sangrador C, Martín Arribas MI. Risk factors for esophageal candidiasis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000;19:96-100.
23. Bonavina L, Incarbone R, Reitano M, Tortorano A, Viviani M, Peracchia A. Candida colonization in patients with esophageal disease: a prospective clinical study. *Dis Esophagus* 2003;16:70-72.
24. Molina C, Olmos M, Piskorz E, Costaguta M, Magnanini F, Concetti H, Casiró A, Cahn P. Patología esofágica asociada al SIDA. Actualizaciones en SIDA 1995;10:210-219.
25. Monkemuller KE, Lazenby AJ, Lee DH, Loudon R, Wilcox CM. Occurrence of gastrointestinal opportunistic disorders in AIDS despite the use of highly active antiretroviral therapy. *Dig Dis Sci* 2005;50:230-234.
26. Abgrall S, Charreau I, Joly V, Bloch J, Reynes J. Delta Coordinating Committee. Risk factors for esophageal candidiasis in a large cohort of HIV-infected patients treated with nucleoside analogues. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001;20:346-349.
27. Zalar A, Olmos M, Piskorz E, Magnanini F. Esophageal motility disorders in HIV patients. *Dig Dis Sci* 2003;48:962-967.
28. Charurat M, Blattner W, Hershow R, Buck A, Zorrilla CD, Watts DH, Paul M, Landesman S, Adeniyi-Jones S, Tuomala R. Women and infants transmission study. Changing trends in clinical AIDS presentations and survival among HIV-1-infected women. *J Womens Health* 2004;13:719-730.
29. San-Andrés FJ, Rubio R, Castilla J, Pulido F, Palao G, de Pedro I, Costa JR, del Palacio A. Incidence of acquired immunodeficiency syndrome-associated opportunistic diseases and the effect of treatment on a cohort of 1.115 patients infected with human immunodeficiency virus, 1989-1997. *Clin Infect Dis* 2003;36:1177-1185.
30. Laine L. The natural history of esophageal candidiasis after successful treatment in patients with AIDS. *Gastroenterology* 1994;107:744-746.
31. Bussaratid V, Tansupasawasdikul S, Simpson A, Pitisuttithum P, Phonrat B, Howe P, White NJ. Clinical and mycological responses to fluconazole and fluconazole MIC in oropharyngeal candidiasis in HIV-infected patients. *J Med Assoc Thai* 2002;85:757-764.
32. Laing RB, Brettler RP, Leen CL. Clinical predictors of azole resistance, outcome and survival from oesophageal candidiasis in AIDS patients. *Int J STD AIDS* 1998;9:16-20.
33. Cartledge JD, Midgley J, Petrou M, Shanson D, Gazzard BG. Unresponsive HIV-related oro-oesophageal candidiasis--an evaluation of two new in-vitro azole susceptibility tests. *Antimicrob Chemother* 1997;40:517-523.
34. Barbaro G, Barbarini G, Calderon W, Grisorio B, Alcini P, Di Lorenzo G. Fluconazole versus itraconazole for candida esophagitis in acquired immunodeficiency syndrome. *Candida Esophagitis. Gastroenterology* 1996;111:1169-1177.
35. Walsh TJ, Gonzales CE, Piscitelli S, Bacher J, Peter J, Torres R, Shetti D, Kats K, Lyman CA. Correlation between in vitro and in vivo antifungal activities in experimental fluconazole-resistant oropharyngeal and esophageal candidiasis. *J Clin Microbiol* 2000;38:2369-2373.
36. Lai YP, Wu MS, Chen MY, Chuang CY, Shun CT, Lin JT. Timing and necessity of endoscopy in AIDS patients with dysphagia or odynophagia. *Hepatogastroenterology* 1998; 45:2186-2189.
37. Redah D, Konutse AY, Agbo K, Dogbey EH, Napo-Koura G, Tchangaï-Kao ST, Prince-David M, Amedegnato DM, Agbera A. Is endoscopic diagnosis of Candida albicans esophagitis reliable? Correlations with pathology and mycology. *Gastroenterol Clin Biol* 2001;25:161-163.