
Esofagitis candidiásica en una paciente inmunocompetente. A propósito de un caso

Candida esophagitis in an immunocompetent woman. A case report

D. Palacios Martínez¹, R.A. Díaz Alonso², M. Gutiérrez López³,
F.J. Gordillo López³, E. Arranz Martínez¹, A. Ruiz García⁴

RESUMEN

La esofagitis candidiásica (EC) es una de las formas invasivas de candidiasis. Su prevalencia diagnosticada mediante endoscopia digestiva alta oscila entre 0,77-2,4%. Su principal causa es la *Candida albicans* (CA). La EC afecta con mayor frecuencia a sujetos inmunodeprimidos, aunque también puede aparecer en sujetos sanos. Precisa tratamiento antifúngico sistémico. Presentamos el caso de una EC en una paciente sana con buena respuesta al tratamiento pautado, potencialmente relacionado con la toma de omeprazol por parte de la paciente.

Palabras clave. Esofagitis. *Candida albicans*.

ABSTRACT

Candida esophagitis (CE) is one of the invasive infections caused by *Candida albicans* (CA). Its prevalence diagnosed by upper endoscopy ranges between 0.77-2.4%. Its main cause is CA. CE more often affects immunocompromised people, however it may affect healthy people too. CE requires systemic antifungal therapy. We report a case of a CE in a healthy woman who presented good response to prescribed treatment. Omeprazole might be involved in the development of her CE.

Key words. Esophagitis. *Candida albicans*.

An. Sist. Sanit. Navar. 2013; 36 (3): 551-556

1. Centro de Salud San Blas. Parla. Madrid.
2. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario de Fuenlabrada. Madrid.
3. Centro de Salud Ciudades. Getafe. Madrid.
4. Centro de Salud Pinto. Pinto. Madrid.

Correspondencia:

David Palacios Martínez
c/ Magdalena, 13, 2º A
28901 Getafe
drdpalacios@gmail.com

Recepción: 9 de octubre de 2012
Aceptación provisional: 12 de diciembre de 2012
Aceptación definitiva: 15 de marzo de 2013

INTRODUCCIÓN

La flora habitual de los tractos digestivo y génito-urinario, y en ocasiones la piel, contiene numerosas especies diferentes de *Candida*¹⁻⁴. La flora normal del 30-70% de la población general sana presenta diferentes especies de *Candida*. Entre ellas, *Candida albicans* (CA) es la más patógena, ya que tiene mayor y mejor capacidad de adhesión a mucosas y superficies (como por ejemplo las superficies acrílicas de las prótesis dentales extraíbles)¹⁻⁵. También es la especie que se encuentra con mayor frecuencia en sujetos inmunodeprimidos e inmunocompetentes: aparece en la mucosa oral del 40-65% de los niños sanos, 30-45% de los adultos sanos, 50-65% de sujetos portadores de prótesis dentales extraíbles,

90% de pacientes con leucemia en tratamiento quimioterapéutico, o en el 95% de pacientes con VIH⁴. Sin embargo, el número de pacientes que presentan infecciones clínicas es bajo en comparación al número de portadores sanos⁴. En los portadores sanos, la CA se encuentra con mayor frecuencia en la lengua, mejilla y paladar.

Numerosos factores pueden alterar el equilibrio biológico, disminuyendo la capacidad defensiva del organismo y/o facilitando que la CA se transforme en patógena (Tabla 1)^{3,4,6-8}. La CA patógena puede provocar infecciones localizadas y limitadas a las superficies y/o mucosas (causando por ejemplo vulvo-vaginitis, buco-faringitis, esofagitis, etc) o presentar formas invasivas de manera local o sistémica (Tabla 2)¹⁻³.

Tabla 1. Factores de riesgo para presentar infecciones locales o invasivas por CA^{3-10,14}.

| | |
|---|---|
| Factores que predisponen a la infección candidiásica | <p>Alteraciones orales:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Características de la saliva^{3,4,*}: <ul style="list-style-type: none"> • Cantidad: con la sequedad oral disminuye la saliva, disminuyendo también su acción limpiadora (importante factor defensivo de la cavidad bucal, favoreciéndose la adhesión de los hongos). • Saliva ácida. - Comisuras bucales húmedas³. - Displasia epitelial oral, xerostomía⁷. - pH, temperatura, etc³. - Prótesis dentales extraíbles: el material acrílico es colonizado con facilidad por la CA. Además, entre la prótesis y la mucosa se establece un microclima anaerobio que favorece que la CA se transforme en patógena. Algunas prótesis traumatizan la mucosa, facilitando la aparición de formas invasivas local o sistémicamente^{3,*}. - Caries, mala higiene bucal, maloclusión, etc^{4,*}. |
| | <p>Alteraciones digestivas y dietéticas:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Malnutrición, malabsorción gastro-intestinal, déficit de hierro, ácido fólico y vitaminas (producen alteraciones en las mucosas y disminución de la inmunidad celular), dieta rica en carbohidratos, etc³. |
| | <p>Alteraciones endocrino-metabólicas:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Diabetes mellitus, hipotiroidismo, hipoparatiroidismo, embarazo, etc. |
| | <p>Alteraciones inmunitarias:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Inmunodepresión (primaria o adquirida): infección por VIH, leucemias, otras neoplasias, diabetes mellitus, edad (niños y ancianos), etc^{3,4}. |
| | <p>Edad:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ancianos*: su flujo salival está disminuido y carece de lisozimas, lactoferrinas y citoquinas salivares (que inhiben y controlan el crecimiento de la CA). Además, es frecuente que consuman fármacos, alguno de los cuales podría inducir la reducción del flujo salival. - Niños: parece existir una inmunodepresión secundaria a inmadurez del sistema inmunitario. Además, los niños que utilizan chupete durante períodos menos prolongados están colonizados por la CA con mayor frecuencia que la de los niños que lo usan más tiempo. Parece que podría guardar relación con el reflejo de succión y el poder protección de la saliva. |
| | <p>Fármacos (alteran la flora normal, permitiendo la proliferación de CA):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Corticoterapia (sistémica o en aerosol), antidepresivos tricíclicos, anticonceptivos orales, diuréticos, fármacos inmunosupresores, quimioterapia antineoplásica, antibioterapia sistémica (de amplio espectro fundamentalmente), etc^{3,4}. |
| | <p>Otros:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pacientes con síndrome de Sjögren, xerostomía post-radiación, etc³. |

| | |
|--|---|
| Factores que predisponen a formas invasivas y EC^{5,8-10} | <ul style="list-style-type: none"> - Neutropenia. - Ulceraciones de la mucosa de la orofaringe o el tracto digestivo secundarias a fármacos citotóxicos. - Tratamiento sistémico o inhalado con corticosteroides. - Utilización de catéteres intravenosos, nutrición parenteral (Unidades de Cuidados Intensivos). - Neoplasias malignas. - Antibioterapia. - Enfermedades metabólicas crónicas (diabetes mellitus, hipertiroidismo, hiperparatiroidismo). - Alcoholismo crónico. - Edad avanzada. - Factores de riesgo relacionados más específicamente con la EC: vagotomía previa, inhibición potente de la secreción ácida gástrica (omeprazol, etc)^{7,8,14}. |
| Factores de riesgo especialmente elevados | <p>Pacientes inmunodeprimidos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Neoplasias hematológicas malignas, receptores de transplantes de órganos sólidos o de médula ósea, pacientes que reciben quimioterapia, etc. <hr/> <p>Unidades de Cuidados Intensivos, Unidades Quirúrgicas (principalmente Traumatología), Cuidados Paliativos y Neonatos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Catéteres venosos centrales, nutrición parenteral total, antibioterapia de amplio espectro. - Pacientes con puntuaciones APACHE mayores. - Fallo renal agudo (especialmente si precisa hemodiálisis), cirugías previas (especialmente si se trata de cirugía abdominal), perforaciones digestivas y uniones anastomóticas digestivas, etc. |

* Ayuso-Montero R, Torrent-Collado H, López-López J. Estomatitis protésica:puesta al día. RCOE.2004;9(6):657-62.

Tabla 2. Infecciones por *Candida albicans*^{3,5,7-10,14}

| Nivel | Entidades |
|---|---|
| Orofaringeo | <ul style="list-style-type: none"> - Candidiasis pseudomembranosa (muguet). Suele aparecer en niños y ancianos. Puede aparecer asociada a otras entidades (SIDA, leucemia, neoplasias, corticoterapia, etc)³. - Estomatitis subprotésica. Relacionada con la presencia de prótesis dentales extraíbles (Tabla 1). Además de la superficie protésica y el microclima establecido, podría estar relacionada con la colonización de la prótesis dental por CA desde los dedos del paciente, o por mala higiene de la prótesis dental. - Candidiasis eritematosa aguda (infrecuente). Forma atrófica aguda, parece relacionarse con la antibioterapia de amplio espectro. Consiste en un área eritematosa sin grumos ni placas³. - Candidiasis hiperplásica. Tiene mayor potencial de malignización³. Incluye la leucoplasia candidiásica y la candidiasis nodular (menos frecuente)³. - Queilitis angular. Generalmente es una infección por estafilococos y <i>Candida</i>³. Su presencia de manera continua en pacientes jóvenes que no porten prótesis dentales obliga a descartar infección por VIH³. |
| Otras manifestaciones locales y cutáneas | <ul style="list-style-type: none"> - Cutáneas: dermatitis del pañal, intertrigo, candidiasis mucocutánea crónica, etc. - Otras manifestaciones locales: vulvovaginitis, balanitis, esofagitis, mastitis, etc. |
| Infecciones invasivas por CA | <ul style="list-style-type: none"> - Sistema nervioso central: meningitis y otras infecciones del sistema nervioso central. - Infecciones cardio-respiratorias: endocarditis, neumonía, empiema, etc. - Abdominales y urinarias: peritonitis, candidiasis hepato-esplénica o candidiasis diseminada crónica, infecciones del tracto urinario, etc. - Otros: endoftalmitis, infecciones osteoarticulares, etc. |

Determinadas situaciones pueden predisponer a presentar infecciones invasivas por CA (Tabla 1). No obstante, suelen acaecer en pacientes que previamente hayan

presentado candidemia (habitualmente pacientes inmunodeprimidos, o ingresados en unidades de cuidados intensivos).

La candidiasis esofágica y la esofagitis candidiásica (EC) son infecciones invasivas secundarias a CA. Su prevalencia diagnosticada mediante endoscopia digestiva alta (EDA) oscila entre 0,77-2,4%¹. La principal causa de EC es la CA, aunque también han sido descritas otras especies^{1,5}. La EC afecta con mayor frecuencia a sujetos inmunodeprimidos (principalmente infección por el virus de la inmunodeficiencia humana adquirida o neoplasias malignas)^{1,5,9,10}. Aunque es infrecuente, la EC puede aparecer en sujetos sanos sin factores predisponentes, e incluso sin lesiones candidiásicas orales o mucocutáneas⁹, como en el caso que presentamos a continuación.

CASO CLÍNICO

Mujer de 40 años, sin antecedentes patológicos relevantes. Acudió a la consulta de Atención Primaria por un cuadro de dispepsia con epigastralgia y pirosis retroesternal de 10 días de evolución. La anamnesis descartó transgresiones dietéticas, ingesta de fármacos o sustancias gastrolesivas, y la presencia de síntomas orgánicos o datos clínicos de alarma. La exploración física resultó normal. La paciente fue diagnosticada de dispepsia no investigada. Se instauró tratamiento con medidas higiénico-dietéticas y omeprazol 20 mg/día durante 4 semanas, citando a la paciente para revisión.

La paciente refirió discreta mejoría clínica. Se incrementó la dosis de omeprazol hasta dosis plenas y se añadió un fármaco procinético. Se citó a la paciente en 4 semanas para nueva revisión, en la que se evidenció la presencia de disfagia orofaríngea mecánica como signo de alarma. Se solicitó la realización de una EDA de manera preferente (Fig. 1), que objetivó la presencia de un exudado esofágico en los 2/3 proximales. Se tomaron muestras de las lesiones mediante cepillado para estudio anatomopatológico y cultivo, que confirmaron el diagnóstico: esofagitis candidiásica.

La paciente fue tratada con fluconazol 100 mg/día durante 21 días y pantoprazol 40 mg/día por vía oral, logrando la remisión completa.

Ante el diagnóstico de EC, se completó el estudio de sus posibles causas y entidades asociadas (neurológicas, neoplásicas, metabólicas, sistémicas, inmunodepresión, etc.) mediante anamnesis, exploración física, analítica completa (con función tiroidea, hepática y renal, perfil diabético, situación inmunológica de la paciente, estudio serológico, etc.) y radiografías de tórax y abdomen.

Los resultados de todas las pruebas complementarias resultaron negativos. Tras completar el estudio, el único factor de riesgo encontrado fue el tratamiento con inhibidores de la bomba de protones (IBP).



Figura 1. Endoscopia digestiva alta de la paciente: esofagitis candidiásica.

Finalmente la paciente fue diagnosticada de EC en paciente inmunocompetente. En la literatura revisada, los pacientes con EC relacionada con la toma de IBP habían realizado dicho tratamiento durante al menos 2 meses⁶⁻⁸ (como nuestra paciente). Decidimos suspender dicho tratamiento tras la resolución clínica, realizando posteriormente una EDA de control que resultó normal.

DISCUSIÓN

La alteración de la secreción ácida gástrica es uno de los diversos factores que pueden predisponer a la aparición de una EC (Tabla 1)⁶⁻⁸. El ácido gástrico ejerce una función fisiológica como barrera, evitando la colonización bacteriana¹¹. Su disminución ha sido relacionada con la coloniza-

ción del tubo digestivo alto, y con la alteración de la flora bacteriana¹¹. Se ha descrito que en los pacientes con enfermedad por reflujo gastro-esofágico tratados durante largos periodos con IBP con valores mantenidos de pH <4 existe una carga bacteriana aumentada, aunque no se ha esclarecido la importancia clínica de este hecho¹¹. Podría existir un vínculo entre la aparición de neumonías por aspiración o la diarrea por *Clostridium difficile* y la inhibición del ácido gástrico (el riesgo es el doble para los fármacos anti-H₂ y el cuádruple para los IBP)¹¹.

Los fármacos IBP inhiben de manera potente y eficaz de la secreción ácida gástrica, resultando de utilidad en el manejo de diversas patologías (úlceras gástricas y/o duodenales, enfermedad por reflujo gastro-esofágico, dispepsia, etc)¹². Son ampliamente utilizados por los pacientes, con o sin prescripción facultativa. En España el consumo de IBP es más elevado que en otros países de nuestro entorno (Italia, Francia, Noruega, Dinamarca, etc)¹³. El IBP más utilizado en España es el omeprazol. El omeprazol fue el tercer principio activo (monofármaco) de mayor coste para el Sistema Nacional de Salud en 2007, siendo el pantoprazol el quinto¹³. En general son considerados como fármacos muy seguros, con efectos secundarios leves y poco frecuentes (1-3% de los sujetos que los toman). Sus efectos secundarios más frecuentes consisten en cefalea, alteraciones del ritmo intestinal, náuseas, meteorismo, etc¹².

Se han descrito casos de EC asociada a la toma de omeprazol en sujetos inmunocompetentes⁶⁻⁸. Su incidencia parece ser escasa en relación a la cantidad de pacientes que toma IBP, si bien no hemos logrado encontrar la cifra exacta en la literatura revisada. En ella, los pacientes tenían ≥ 48-50 años (algo mayores que nuestra paciente), y habían realizado tratamiento con IBP a dosis habituales durante ≥ 2 meses (como nuestra paciente)⁶⁻⁸.

La clínica y los estudios radiológicos pueden sugerir el diagnóstico de EC. El diagnóstico de confirmación debe realizarse mediante EDA y biopsia o cepillado de

las lesiones esofágicas para su ulterior cultivo y análisis biológico^{1,2,14}.

El estudio con doble contraste baritado presenta una sensibilidad del 90% para diagnosticar EC¹⁰. Puede ser normal o presentar diversas imágenes (múltiples defectos de relleno similares a granos de uva o guijarros, placas coalescentes que originan una imagen descrita como "piel de serpiente" o "racimos de uvas", o adquirir una forma muy irregular con una imagen descrita como "esófago peludo")¹⁰.

La EDA evidencia múltiples placas pequeñas blanco-amarillentas, ligeramente elevadas y rodeadas de eritema en sus formas más leves^{1,2}. Cuando avanza la enfermedad dichas placas pueden coalescer circunferencialmente sobre la mucosa del esófago, estenosando su luz². Las muestras obtenidas durante la EDA mediante cepillado o biopsia de las lesiones sugerentes de EC demuestran la presencia de hifas o levaduras de *Candida* en los frotis o en el exudado teñido con ácido periódico de Schiff o tinción argéntica de Gomori. El examen histológico de las muestras biopsiadas suele ser negativo, aunque puede demostrar la presencia de levaduras y pseudohifas invadiendo las células mucosas. Los cultivos no son útiles para realizar el diagnóstico, aunque permiten definir la especie de *Candida* causal y su sensibilidad a los fármacos^{1,2}.

Aunque resulta infrecuente, la EC puede complicarse con hemorragia, perforación o estenosis esofágica, candidemia o candidiasis sistémica¹⁴.

El fármaco de elección es fluconazol. Deberá emplearse por vía oral o intravenosa según la gravedad del cuadro y la tolerancia oral del paciente. Está recomendado iniciar el tratamiento con una dosis de carga inicial (200-400 mg/día) el primer día, continuando después con una dosis de mantenimiento (100-400 mg/día) durante 7-21 días. Las dosis y la duración del tratamiento deben ajustarse según las características del paciente y la respuesta al tratamiento^{15,16}. Generalmente suelen recomendarse dosis y duraciones del tratamiento mayores en pacientes inmunodeprimidos^{15,16}.

En caso de ausencia de respuesta terapéutica al fluconazol tras una semana de tratamiento, está recomendado pautar voriconazol (200 mg/12 horas por vía oral o intravenosa) o posaconazol por vía oral (400 mg/12horas)^{15,16}.

En casos de resistencia al tratamiento con azoles o en pacientes con imposibilidad para deglutir, se recomienda el tratamiento intravenoso con una equinocandina (por ejemplo, caspofungina a dosis de 50 mg/día) durante 7-21 días^{15,16}.

En las EC resistentes a los tratamientos previos o cuando afectan a embarazadas, está recomendado el tratamiento intravenoso con anfotericina B (0,3-0,7 mg/kg al día en infusión intravenosa durante 6 horas hasta completar una dosis total de 300-500 mg).

Los IBP son fármacos seguros, ampliamente utilizados por la población española. Aunque la incidencia de EC es ínfima en relación a su consumo, al pautar un fármaco IBP debemos tener en cuenta los factores de riesgo que predisponen a desarrollar EC.

BIBLIOGRAFÍA

1. KLIEMANN DA, PASQUOLOTTO AC, FALAVIGNA M, GIARETTA T, SEVERO LC. Candida esophagitis: species distribution and risk factors for infection. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2008; 50: 261-263.
2. YAKOUB J, JAFRI W, ABID S, JAFRI N, ISLAM M, HAMID S et al. Candida esophagitis: Risk factors in non-HIV population in Pakistan. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 2328-2331.
3. MARIMÓN TORRES ME. Manifestaciones bucales de enfermedades producidas por microorganismos. Capítulo III. En: Marimón Torres ME y coautores. *Medicina Bucal I*. Editorial Ciencias Médicas. La Habana, 2009.
4. HERNÁNDEZ-SOLÍS SE, GONZÁLEZ-RAMÍREZ AS, RUEDA-GORDILLO F. Capacidad de adhesión de cepas de *Candida albicans* aisladas de una población de niños portadores sanos. *Rev Odontol Latinoam* 2010; 2: 32-37.
5. HYUN JJ, CHUN HJ, KEUM B, SEO YS, KIM YS, JEEN YT et al. Candida esophagitis complicated by esophageal structure. *Endoscopy* 2010; Suppl 2: E180-181.
6. PÉREZ PRIM FJ, VILA I. Tratamiento continuado con omeprazol y aparición de candidiasis orofaríngea. *Aten Primaria* 2002; 30: 663-664.
7. CORTÉS C, OKSENBURG D, AFANI A, DEFILIPPI C, MADRID AM. Candidiasis esofágica en pacientes inmunocompetentes: Estudio clínico e inmunológico. *Rev Med Chile* 2004; 132: 1398-1394.
8. CHOCARRO MARTÍNEZ A, GALINDO TOBAL F, RUIZ-IRASTORZA G, GONZÁLEZ LÓPEZ A, ÁLVAREZ NAVIA F, OCHOA SANGRADOR C et al. Risk factors for esophageal candidiasis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000, 19: 96-100.
9. MIMIDIS K, PAPADOPOULOS V, MARGARITIS V, THOMOPOULOS K, GATOPOULOU A, NIKOPOULOU V et al. Predisposing factors and clinical symptoms in HIV-negative patients with *Candida oesophagitis*: are they always present? *Int J Clin Pract* 2005; 59: 210-213.
10. SAM JE, LEVINE MS, RUBESIN SE, LAUFER I. The "foamy" esophagus: a radiographic sign of candida esophagitis. *Am J Roentgenol* 2000; 174: 999-1002.
11. ESPLUGUES JV, MARTÍ-CABRERA M, PONCE J. Seguridad de la utilización de los inhibidores de la bomba de protones. *Med Clin (Barc)* 2006; 127: 790-795.
12. MOREIRA VF, GARRIDO E. Seguridad de los inhibidores de la bomba de protones (IBP). *Rev Esp Enferm Dig (Madrid)* 2011; 103: 98.
13. GARCÍA DEL POZO J. Estudio de utilización de antiulcerosos en España (2000-2008). *Inf Ter Sist Nac Salud* 2009; 33: 49-54.
14. NOMDEDÉU JF, RODRIGO M, MUSELÉN E, MATEU R, MARTÍNEZ C, SUREDA A et al. Candida esophagitis: an unusual simple. *Haematologica* 1994; 79: 189-190.
15. KAPLAN JE, BENSON C, HOLMES KH, BROOKS JT, PAU A, MASUR H. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep* 2009; 58: 1-207.
16. PAPPAS PG, KAUFFMAN CA, ANDES D, BENJAMIN DK JR, CALANDRA TF, EDWARDS JE JR et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 503-535.