

Capítulo 14

ENFERMEDAD ESOFÁGICA EN PACIENTES INFECTADOS POR EL VIH

Ignacio Moreno Maqueda, Manuel Torres Tortosa y Jesús Canueto Quintero

INTRODUCCIÓN

La disfagia y odinofagia son síntomas frecuentes en los pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Se estima que un tercio de los pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) presentan síntomas esofágicos en el trascurso evolutivo de su enfermedad. La aparición de la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) ha modificado esta incidencia al reducir la frecuencia de infecciones oportunistas.

Otras circunstancias han influido en los últimos años en el manejo de esta patología. El reconocimiento de formas de candidiasis esofágica refractarias al tratamiento estándar ha dado paso a la aparición de pautas de tratamiento alternativas y nuevos fármacos, así como al uso de técnicas de sensibilidad in vitro a antifúngicos. Por otra parte, el TARGA modifica la evolución de la patología esofágica del paciente con infección por el VIH y disminuye el número de recurrencias de la misma (1).

En la actualidad el abordaje del paciente con infección por el VIH y síntomas esofágicos, puede llevarse a cabo de un modo sistematizado y secuencial. En la mayoría de los casos la causa es una enfermedad tratable, que requiere exclusivamente una evaluación clínica detallada y un tratamiento empírico. No obstante, es preciso conocer cuáles son sus causas menos frecuentes, los procedimientos diagnósticos más apropiados en su evaluación, sus indicaciones concretas y la actitud ante el fracaso del tratamiento.

EVALUACIÓN INICIAL

Causas no directamente relacionadas con la infección por el VIH

Una consideración importante en el abordaje inicial de esta patología, es la posibilidad de que los síntomas del paciente se deban a procesos no asociados a la infección por el VIH. Las principales son:

- Medicamentos: Son causa conocida de síntomas esofágicos un amplio grupo de medicamentos entre los que cabría destacar algunos fármacos antirretrovirales (zalcitabina, zidovudina), antiinflamatorios no esteroideos, tetraciclinas, cloruro potásico,

hierro, teofilina, anticolinérgicos o antagonistas del calcio. Por otra parte, los antibióticos, corticoides e inmunosupresores son causa de mayor incidencia de candidiasis esofágica en los pacientes con infección por VIH.

- Otras causas no relacionadas directamente con la infección por el VIH son posibles, como el reflujo gastro-esofágico, la impactación alimentaria o el carcinoma de esófago.

Causas más frecuentes de síntomas esofágicos en los pacientes con infección por el VIH

La causa más frecuente de síntomas esofágicos en pacientes con infección por el VIH es la infección por *Candida* spp. (50%-70%). Le siguen en frecuencia la infección por citomegalovirus (CMV) (10%-20%), las úlceras idiopáticas (10-20%) y la esofagitis herpética (2%-5%). Dos consideraciones adicionales permiten profundizar en estos diagnósticos.

- El estado de inmunodepresión del paciente. La candidiasis esofágica y la esofagitis herpética aparecen por debajo de 200 linfocitos CD4+ cel/ μ L, mientras que la esofagitis por CMV y las úlceras idiopáticas lo hacen casi exclusivamente por debajo de 100 linfocitos CD4+ cel/ μ L. La consideración del estado inmunológico debe hacerse teniendo en cuenta si el paciente está recibiendo TARGA con respuesta virológica adecuada, dado que actualmente se considera que la frecuencia de infecciones oportunistas para un determinado nivel de inmunosupresión es diferente según se esté o no realizando tratamiento antirretroviral de alta eficacia.
- La forma de presentación clínica. Una evaluación detallada de los síntomas pretende clásicamente diferenciar entre la presencia de patología esofágica ulcerada y la infección esofágica por *Candida*:
 - La disfagia leve-moderada de carácter difuso acompañada de muguet y en ausencia de úlceras orales es sugestiva de candidiasis. El valor predictivo positivo y negativo de la candidiasis orofaríngea en el diagnóstico de la candidiasis esofágica es, respectivamente, del 90% y 82% (2).
- La mayor intensidad de los síntomas, su carácter más localizado, en ausencia de muguet y con aparición concomitante de úlceras orales orienta hacia una patología ulcerada como causa de los síntomas. La sensibilidad y especificidad del hallazgo de úlcera orofaríngea para el diagnóstico de patología ulcerada esofágica es, respectivamente, 11% y 97% (2).

Las principales limitaciones de esta aproximación son: a) la falta de especificidad del perfil clínico para diferenciar ambos grupos etiológicos, b) que hasta un 30% de pacientes con candidiasis esofágica comprobada endoscópicamente se presentan sin muguet, y c) que hasta en un 25% de los casos de candidiasis esofágica puede presentarse con otra causa concomitante de afectación esofágica. La aparición de fiebre no explicable por otra causa o la presencia de lesiones oculares asociadas, son datos a favor de la etiología por CMV como causa de los síntomas esofágicos.

Causas infrecuentes de síntomas esofágicos en pacientes con infección por el VIH

Existen un conjunto amplio de patologías que, de un modo infrecuente, pueden ser causa de síntomas esofágicos en los pacientes con infección por el VIH. La presencia de síntomas asociados o el conocimiento de su presencia en otros órganos deben alertar sobre la posibilidad de que puedan ser la causa de los síntomas esofágicos. Entre ellas cabe considerar sarcoma de Kaposi, tuberculosis, linfoma, primoinfección por el VIH, *Mycobacterium avium complex*, *Pneumocystis carinii*, criptosporidiasis e histoplasmosis.

Objetivo de la evaluación inicial

Permitir elegir entre las siguientes actitudes:

- Actitud diagnóstico-terapéutica dirigida a una entidad no relacionada con la infección por el VIH.
- Retirada de medicamentos que pudieran ser responsables de los síntomas.
- Endoscopia oral.
- Tratamiento empírico: El uso de fluconazol como tratamiento empírico en pacientes con infección por el VIH y disfagia de nueva aparición, arroja resultados positivos en términos de coste-eficacia y coste-beneficio respecto a la endoscopia oral (3).

EVALUACIÓN TRAS FRACASO DE TRATAMIENTO EMPÍRICO

El tratamiento con fluconazol produce una rápida mejoría de los síntomas en pacientes con candidiasis esofágica, por lo que en general se considera que una semana de tratamiento puede ser suficiente para considerar otras posibles etiologías como causa de la persistencia de los síntomas (4). La causa más frecuente de fracaso de tratamiento empírico es la patología ulcerada esofágica (5).

La exploración fundamental en el diagnóstico de la patología esofágica en el paciente con infección por el VIH es la endoscopia oral, que permite el diagnóstico en el 70%-95% de los casos (6). El esofagograma baritado no es un procedimiento diagnóstico recomendado en esta patología por su baja rentabilidad diagnóstica (20%-30%), salvo que la orientación del paciente se esté llevando a cabo en busca de una patología concreta en la que la rentabilidad de la prueba la haga de elección.

La realización de endoscopia oral llevada a cabo por fracaso de tratamiento empírico o por sospecha inicial de patología no abordable de modo empírico, debe orientarse a conseguir información adecuada en dos sentidos:

Morfológica:

- Lesiones de candidiasis esofágica. En presencia de lesiones de pseudomembranas esofágicas el diagnóstico de candidiasis esofágica está establecido. *Candida albicans* es la causa más frecuente de candidiasis esofágica. Es necesario considerar la posibilidad de existencia de lesiones ulceradas bajo las lesiones de candidiasis.

- Lesiones ulceradas:
 - Úlceras pequeñas, superficiales y coalescentes, con zonas de esofagitis erosiva y a veces con aspecto crateriforme ("volcano ulcers") son sugestivas de infección herpética.
 - Úlceras únicas o escasas, distales, bien circunscritas y con mucosa restante respetada orientan hacia la infección por CMV o las úlceras idiopáticas.
 - Úlceras de localización en tercio medio de esófago son sugestivas de ser secundarias a medicamentos.
- Lesiones de estenosis. La estenosis complica la enfermedad ulcerativa esofágica en el paciente con infección por el VIH en un 8% de los casos, siendo habitualmente consecuencia de la infección por CMV, herpes simple o de las úlceras idiopáticas, pero también de la enfermedad por reflujo gastro-esofágico (7).
- Otras posibles lesiones se ha descrito en estos pacientes, tales como sarcoma de Kaposi, linfoma o fístula traqueoesofágica. La fístula traqueoesofágica o mediastínica se ha descrito habitualmente como complicación de la tuberculosis pero puede deberse a otras causas como *Mycobacterium avium complex*, CMV, herpes o úlceras idiopáticas.

Microbiológica:

- Esofagitis por *Candida* resistente a fluconazol. Ante la existencia de fracaso de tratamiento con fluconazol comprobado por persistencia de lesiones de candidiasis en endoscopia, es necesaria la toma de muestra para identificación y sensibilidad a antifúngicos. Recientemente se viene reconociendo una mayor frecuencia de infecciones por *C. albicans* refractarias al tratamiento con fluconazol, así como de infección por *Candida* no albicans.
- Es necesario distinguir entre resistencia clínica y resistencia in vitro. En el primer caso hay fracaso en la erradicación de la infección en ausencia de resistencia in vitro; sus causas pueden ser niveles séricos bajos del medicamento por incumplimiento terapéutico, malabsorción o interacciones con otros fármacos, así como secundaria a inmunosupresión muy intensa. En el caso de resistencia in vitro hay que distinguir entre resistencia primaria o intrínseca y resistencia secundaria o adquirida.
- Lesiones ulceradas. El diagnóstico de las lesiones ulceradas esofágicas pasa invariablemente por la biopsia de las lesiones (8). Las biopsias deben realizarse del centro y de la periferia de las lesiones. Se desconoce con certeza el número de biopsias necesarias para alcanzar la máxima rentabilidad diagnóstica, pero pueden ser necesarias al menos 10 biopsias para el diagnóstico de la etiología viral, especialmente por CMV (9). El diagnóstico de la infección por CMV se realiza habitualmente por la identificación del efecto citopático en las células (inclusiones intranucleares) mediante hematoxilina-eosina, pudiendo ser de valor las tinciones inmunohistoquímicas para la confirmación de la infección y siendo inútil tanto la serología como el estudio de muestras de citología. Las inclusiones intracitoplasmáticas de la infección por herpes simple son visibles tanto en muestras de biopsia como de citología y el cultivo tiene

valor diagnóstico en esta patología. El diagnóstico de las úlceras idiopáticas se lleva a cabo por exclusión.

TRATAMIENTO

Candidiasis esofágica

- El tratamiento tópico es ineficaz. La candidiasis esofágica debe tratarse con azoles sistémicos. El tratamiento de elección es fluconazol oral, que es superior a ketoconazol y a itraconazol en cápsulas (10-12). Ketoconazol tiene mayor número de efectos indeseables e interacciones medicamentosas. Itraconazol en solución (13) y la combinación itraconazol en cápsulas más fluorocitosina (14) tienen eficacia similar a fluconazol en cápsulas.
- Candidiasis esofágica refractaria a fluconazol:
 - *Candida albicans*. Son factores predisponentes de la misma: episodios previos de candidiasis mucosa, tratamiento previo con fluconazol, duración del mismo e inmunosupresión avanzada (15,16). Una primera aproximación a este problema sería aumentar la dosis de fluconazol a dosis de 400 mg/día o superiores. Más del 80% de los pacientes con candidiasis refractaria a fluconazol responden a itraconazol en solución (17). Anfotericina B IV es también efectiva (18). Recientemente se ha descrito que caspofungina IV es tan eficaz como fluconazol IV y tan eficaz como anfotericina B IV en el tratamiento de la candidiasis esofágica (19,20). Vori-conazol (400 mg/día) es tan efectivo como fluconazol (200 mg/día) por lo que podría ser una opción también en estos pacientes (21), existiendo estudios in vitro en este sentido (22). El uso de test de sensibilidad a antifúngicos tienen capacidad predictiva de la respuesta a fluconazol e itraconazol (23,24).
 - En los pacientes con infección por el VIH con inmunosupresión profunda y candidiasis refractaria a tratamiento, fluconazol de mantenimiento puede ser efectivo en la profilaxis de recidivas (25). No obstante, la mayor frecuencia de aparición de resistencia a fluconazol en su uso prolongado, obligan a reservar esta recomendación para casos muy concretos y la recomendación válida para la mayoría de pacientes es tratar los episodios agudos evitando la profilaxis primaria o secundaria de esta infección. En los casos recidivantes el TARGA es de importancia crítica en el tratamiento y la prevención de recidivas (1, 26).
 - *Candida* no *albicans*. Entre otras, se han descrito casos de infección por *Candida glabrata* y *Candida krusei*. Estas especies tienen un porcentaje significativo de resistencia a itraconazol y anfotericina B. *C. krusei* presenta resistencia intrínseca a fluconazol. *C. glabrata* puede presentar resistencia al fluconazol y en ocasiones la sensibilidad al mismo es dosis-dependiente.
- Esofagitis herpética. El tratamiento con aciclovir, inicialmente intravenoso y continuado oral hasta completar 2-3 semanas, es el de elección. Ganciclovir y foscarnet son también efectivos, pero el perfil de toxicidad de este último hace que deba reservarse a casos resistentes a aciclovir.

- Esofagitis por CMV. Ganciclovir es el tratamiento de elección produciendo respuesta clínica en el 75% de los pacientes. Hasta un 30% de ellos presentan toxicidad por ganciclovir, siendo foscarnet la alternativa al mismo. Cidofovir se ha usado en casos esporádicos. En general, la recidiva ocurre hasta en un 30% de los pacientes, requiriéndose nuevo tratamiento y posterior terapia de mantenimiento. La instauración del TARGA es fundamental en la evolución de estos pacientes (1, 27).
- Úlceras esofágicas idiopáticas. Los corticoides orales son el tratamiento de elección (28). Talidomida es efectiva en el tratamiento de esta patología, con una tasa de respuesta clínica y endoscópica de un 90% (29,30). Los principales efectos secundarios de la misma son somnolencia, exantema y neuropatía periférica y está contraindicada durante el embarazo y en mujeres en edad fértil. La administración intralesional de corticoides debe considerarse una terapia de segunda línea. La tasa de recidivas de las úlceras idiopáticas es del 40%-50%. El uso de talidomida en dosis bajas intermitentes no previene las recurrencias (31).

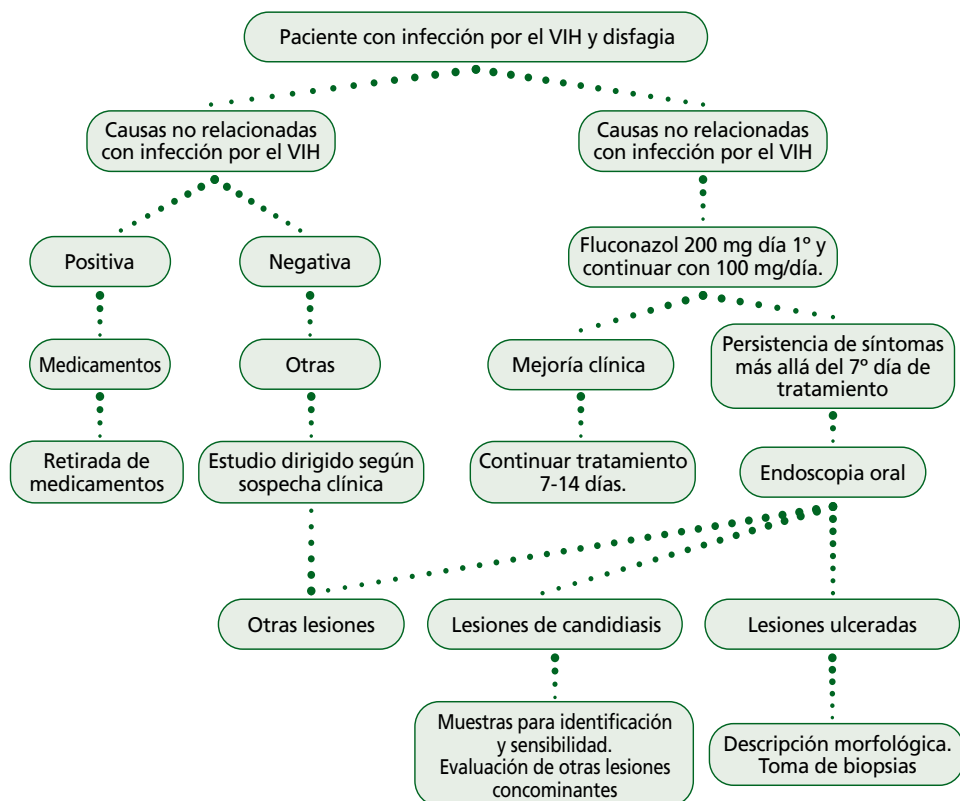
Tabla 1. **Principales recomendaciones en el manejo de la patología esofágica en pacientes con infección por el VIH: calidad de evidencia y potencia de la recomendación**

Recomendación	Grado
Uso empírico de tratamiento con fluconazol previo a endoscopia en pacientes con infección por el VIH y síntomas esofágicos de reciente aparición.	BII
Uso de tratamiento vía sistémica	BII
Tratamiento de elección inicial en la candidiasis esofágica fluconazol cápsulas (100 mg/día) o itraconazol solución (200 mg/día) durante 14-21 días.	AI
Menor eficacia de ketoconazol e itraconazol cápsulas que fluconazol en cápsulas.	AI
Itraconazol solución (200 mg/día o superior) como tratamiento de elección en candidiasis esofágica refractaria a fluconazol.	AII
Anfotericina B (0,3-0,7 mg/kg/día) eficaz en candidiasis esofágica refractaria a opciones previas.	BII
Utilidad de test de sensibilidad a antifúngicos en pacientes con infección refractaria a tratamiento.	BII
Importancia del TARGA en el manejo del paciente con SIDA y patología esofágica.	BII

Tabla 2. Tratamiento de las causas más frecuentes de patología esofágica en pacientes con infección por el VIH

	Candidiasis esofágica	Esofagitis por citomegalovirus	Esofagitis herpética	Úlceras esofágicas idiopáticas
Tratamiento en fase aguda	Fluconazol (100-400 mg/día o superior)	Ganciclovir (5 mg/kg IV/12h)	Aciclovir (5 mg/kg IV/8h)	Prednisona (40 mg/día 14-28 días, posterior descenso progresivo de dosis)
	Itraconazol suspensión (200 mg/día)	Foscarnet (40-60 mg/kg IV/8h)	Famciclovir (250 mg/8h)	Talidomida (200 mg/día, 14 días)
	Anfotericina B (0,3-0,5 mg/kg/día IV)		Valaciclovir (1000 mg/12h)	Corticoides en administración intralesional
	Caspofungina (50 mg/día IV)		Foscarnet (40 mg/kg IV/8h)	
	Voriconazol (400 mg/día)			
	Duración: 14-21 días	Duración: 14-21 días	Duración: 14-21 días	
Tratamiento de mantenimiento	Se desaconseja en general. Importancia del TARGA	Tras tratamiento de la primera recurrencia. Importancia del TARGA	Arbitrario	No

Figura 1. Diagrama de flujo para el manejo del paciente con infección por el VIH y síntomas esofágicos.



Bibliografía

1. Bini EJ, Micale PL, Weinshel EH. Natural history of HIV-associated esophageal disease in the era of protease inhibitor therapy. *Dig Dis Sci* 2000; 45:1301-7.
2. Wilcox CM, Straub RF, Clark WS. Prospective evaluation of oropharyngeal findings in human immunodeficiency virus-infected patients with esophageal ulceration. *Am J Gastroenterol* 1995; 90:1938-41.
3. Wilcox CM, Alexander LN, Clark WS, Thompson SE 3rd. Fluconazole compared with endoscopy for human immunodeficiency virus-infected patients with esophageal symptoms. *Gastroenterology* 1996; 110:1803-9.
4. Wilcox CM. Short report: time course of clinical response with fluconazole for *Candida* oesophagitis in patients with AIDS. *Aliment Pharmacol Ther* 1994; 8:347-50.
5. Wilcox CM, Straub RF, Alexander LN, Clark WS. Etiology of esophageal disease in human immunodeficiency virus-infected patients who fail antifungal therapy. *Am J Med* 1996; 101:599-604.
6. Sor S, Levine MS, Kowalski TE, Laufer I, Rubesin SE, Herlinger H. Giant ulcers of the esophagus in patients with human immunodeficiency virus: clinical, radiographic, and pathologic findings. *Radiology* 1995; 194:447-51.
7. Wilcox CM. Esophageal strictures complicating ulcerative esophagitis in patients with AIDS. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:339-43.
8. Wilcox CM, Straub RF, Schwartz DA. Prospective endoscopic characterization of cytomegalovirus esophagitis in AIDS. *Gastrointest Endosc* 1994; 40:481-4.
9. Wilcox CM, Straub RF, Schwartz DA. Prospective evaluation of biopsy number for the diagnosis of viral esophagitis in patients with HIV infection and esophageal ulcer. *Gastrointest Endosc* 1996; 44:587-93.
10. Laine L, Rabeneck L. Prospective study of fluconazole suspension for the treatment of esophageal candidiasis in patients with AIDS. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9:553-6.
11. Barbaro G, Barbarini G, Di Lorenzo G. Fluconazole compared with itraconazole in the treatment of esophageal candidiasis in AIDS patients: a double-blind, randomized, controlled clinical study. *Scand J Infect Dis* 1995; 27:613-7.
12. Laine I, Dretler RH, Contreas CN, et al. Fluconazole compared with ketoconazole for the treatment of *Candida* esophagitis in AIDS: a randomized trial. *Ann Intern Med* 1992; 117:655-60.
13. Wilcox CM, Darouiche RO, Laine L, Moskovitz BL, Mallegol I, Wu J. A randomized, double-blind comparison of itraconazole oral solution and fluconazole tablets in the treatment of esophageal candidiasis. *J Infect Dis* 1997; 176:227-32.
14. Barbaro G, Barbarini G, Di Lorenzo G. Fluconazole vs itraconazole-flucytosine association in the treatment of esophageal candidiasis in AIDS patients. A double-blind, multicenter placebo-controlled study. The *Candida* Esophagitis Multicenter Italian Study (CEMIS) Group. *Chest* 1996; 110:1507-14.
15. Masia Canuto M, Gutierrez Rodero F, Ortiz de la Tabla Ducasse V, et al. Determinants for the development of oropharyngeal colonization or infection by fluconazole-resistant *Candida* strains in HIV-infected patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000; 19:593-601.
16. Fichtenbaum CJ, Koletar S, Yiannoutsos C, et al. Refractory mucosal candidiasis in advanced human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis* 2000; 30:749-56.

17. Eichel M, Just-Nubling G, Helm EB, Stille W. Itraconazole suspension in the treatment of HIV-infected patients with fluconazole-resistant oropharyngeal candidiasis and esophagitis. *Mycoses* 1996; 39 (Suppl 1):102-6.
18. Lake DE, Kunzweiler J, Buell DN, Islam MZ. Fluconazol versus amphotericin B in the treatment of esophageal candidiasis in cancer patients. *Chemotherapy* 1996; 42:308-14.
19. Villanueva A, Arathoon EG, Gotuzzo E, Berman RS, DiNubile MJ, Sable CA. A randomized, double-blind study of caspofungin versus amphotericin for the treatment of candidal esophagitis. *Clin Infect Dis* 2001; 33:1529-35.
20. Villanueva A, Gotuzzo E, Arathoon EG, et al. A randomized double-blind study of caspofungin versus fluconazole for the treatment of esophageal candidiasis. *Am J Med* 2002; 113:294-9.
21. Ally R, Scumman D, Kreisel W, et al, and the Esophageal Candidiasis Study Group. A randomized, double-blind, double-dummy multicenter trial of voriconazole and fluconazole in the treatment of esophageal candidiasis in immunocompromised patients. *Clin Infect Dis* 2001; 33:1447-54.
22. Ruhnke M, Schmidt-Westhausen A, Trautmann M. In vitro activities of voriconazole (UK-109,496) against fluconazole-susceptible and -resistant *Candida albicans* isolates from oral cavities of patients with human immunodeficiency virus infection. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41:575-7.
23. Walsh TJ, Gonzalez CE, Piscitelli S, et al. Correlation between in vitro and in vivo antifungal activities in experimental fluconazole-resistant oropharyngeal and esophageal candidiasis. *J Clin Microbiol* 2000; 38:2369-73.
24. Rex JH, Pfaller MA, Galgiani JN, et al. Development of interpretive breakpoints for antifungal susceptibility testing: conceptual framework and analysis of in vitro- in vivo correlation data for fluconazole, itraconazole, and *Candida* infections. *Clin Infect Dis* 1997; 24:235-47.
25. Agreti MG, de Bernardis F, Mondello F, et al. Clinical and mycological evaluation of fluconazole in the secondary prophylaxis of esophageal candidiasis in AIDS patients: an open, multicenter study. *Eur J Epidemiol* 1994; 10:17-22.
26. Martins MD, Lozano-Chiu M, Rex JH. Declining rates of oropharyngeal candidiasis and carriage of *Candida albicans* associated with trends toward reduced rates of carriage of fluconazole-resistant *C. albicans* in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis* 1998; 27:1291-4.
27. Monkemuller KE, Wilcox CM. Esophageal ulcer caused by cytomegalovirus: resolution during combination antiretroviral therapy for acquired immunodeficiency syndrome. *South Med J* 2000; 93:818-20.
28. Wilcox CM, Schwartz DA. Comparison of two corticosteroid regimens for the treatment of HIV-associated idiopathic esophageal ulcer. *Am J Gastroenterol* 1994; 89:2163-7.
29. Jacobson JM, Spritzler J, Fox L, et al. Thalidomide for the treatment of esophageal aphthous ulcers in patients with human immunodeficiency virus infection. National Institute of Allergy and Infectious Disease AIDS Clinical Trials Group. *J Infect Dis* 1999; 180:61-7.
30. Alexander LN, Wilcox CM. A prospective trial of thalidomide for the treatment of HIV-associated idiopathic esophageal ulcers. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1997; 13:301-4.
31. Jacobson JM, Greenspan JS, Spritzler J, et al. Thalidomide in low intermittent doses does not prevent recurrence of human immunodeficiency virus-associated aphthous ulcers. *J Infect Dis* 2001; 183:343-6.