

## ***Hallazgos endoscópicos en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (vih) con síntomas esofágicos. Experiencia en el hospital nacional Cayetano Heredia***

Guillermo Narvarte , Alejandro Bussalleu , Juan Echevarría , Eleazar Antúnez de Mayolo , Beatriz Bustamante y Eduardo Gotuzzo.

### **RESUMEN**

El presente estudio se realizó en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) que acudieron al Hospital Nacional Cayetano Heredia entre mayo de 1996 y junio de 1999. A todos ellos se les encuestó para determinar si tenían síntomas digestivos como odinofagia, disfagia y/o dolor retroesternal que nos pudiesen hacer sospechar compromiso esofágico. De estar presente estos síntomas se les realizó una esofagogastroduodenoscopia , determinó el número de linfocitos CD<sub>4</sub> y evaluó para determinar enfermedades oportunistas. Se les tomó muestras de la cavidad orofaríngea con un hisopo que fueron examinadas directamente y cultivadas. Durante la endoscopia se tomó fotos de los tres tercios del esófago y se clasificó el compromiso esofágico .Además se realizó cepillados y biopsias del esófago que se enviaron para estudio directo, anatomopatológico y para cultivo.

**RESULTADOS :** De 751 pacientes que acudieron al HNCH con el VIH , 83 fueron estudiados por síntomas digestivos .Se obtuvo una relación hombre / mujer de 4 a 1, con una media de edad de  $30.95 \pm 9.87$ . Hubo cultivos positivos para *Cándida* en 84.30% de biopsias, 88% de cepillado y en el 60.20% de la cavidad orofaríngea, y la especie *albicans* se aisló en 95.70%, 93% y 96% respectivamente. El hallazgo endoscópico más frecuente fueron placas blanquecinas en el 71% de los casos, siendo el grado endoscópico 3 el más frecuentemente encontrado (36.10%). La presencia de disfagia más odinofagia predecía en el 89.80% el hallazgo endoscópico de placas blanquecinas en esófago. El 70% de pacientes tuvieron cifras de CD<sub>4</sub> entre 0 a 50. La media de linfocitos CD<sub>4</sub> del grupo de estudio fue significativamente menor ( $p < 0.01$ ) comparado con la media de un grupo control sin síntomas. **CONCLUSIONES:** *Cándida albicans* fue el patógeno más frecuentemente aislado en el esófago en pacientes con el VIH y síntomas que sugerían compromiso esofágico , se determinó diferencia significativa ( $p < 0.01$ ) entre medias de CD<sub>4</sub> de pacientes con y sin sintomatología esofágica, el valor predictivo de encontrar la infección por *Candida* en el esófago cuando hay disfagia más odinofagia es alto, y no hubo diferencia significativa entre las medias de CD<sub>4</sub> y el grado de compromiso esofágico ( $p > 0.05$ )

**PALABRAS CLAVE:** VIH, odinofagia, disfagia, endoscopia, esofagitis por *Cándida*.

## Endoscopic findings in patients with HIV infection and esophageal symptoms, at Cayetano Heredia National Hospital in Lima, Peru.

### SUMMARY :

This study was done in patients with HIV infection and upper digestive symptoms as odinophagia, dysphagia and/or retrosternal pain who attended the Cayetano Heredia National Hospital in Lima, Perú. Those included in the study had an upper endoscopy and a CD4 count. Also previous opportunistic infections were determined. Samples were taken from the oropharyngeal cavity and sent for direct exam and culture. During endoscopy, photos were taken from the upper, middle, and lower third of the esophagus and the esophageal compromise was classified. Biopsies and brushings samples were obtained and sent for direct exam, histopathology and culture.

**RESULTS:** 751 patients with HIV infection attended the Cayetano Heredia National Hospital between May 1996 and June 1999, 83 were included due to esophageal symptoms. Male / Female ratio : 4/1, mean age : 30.95 +/- 9.87. Cultures positive for *Candida* : 84.30% of esophageal biopsies samples, 88% of esophageal brushings and 60.2% of oropharyngeal cavity. *Albicans* specie was isolated in 95.7% of biopsies, 93% of brushings and 96% of oropharyngeal cavity. The most common endoscopic finding was white plaques (71%), endoscopic grade 3 (36.1%). The most frequent previous opportunistic infection was PCP pneumonia followed by TBC. The positive predictive value for white plaques in patients with dysphagia and odynophagia was 89.8%. CD4 count between 0 and 50 lymphocytes per mm<sup>3</sup> was seen in 70% of the cases. The mean of CD4 lymphocytes of these patients was lower ( $p < 0.01$ ) when compared to the mean of patients in the control group with no symptoms.

**CONCLUSIONS :** *Candida albicans* was the most common isolated pathogen in the esophagus in patients with HIV infection and with esophageal symptoms, a significant difference in CD4 count between these patients and the control group was determined. The positive predictive value for finding esophageal white plaques in patients dysphagia and odinophagia was high, and there was no difference between the average of CD4 count and the endoscopic grade of esophageal involvement.

**KEY WORDS :** HIV, dysphagia, odinophagia, endoscopy, *Candida* esophagitis.

### INTRODUCCION

La Organización Mundial de la Salud estima que actualmente existen 30 millones de personas en el mundo que están infectadas con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y que para el año 2001, aproximadamente 40 millones de personas podrían estarlo si la pandemia continúa sin ser abatida. <sup>(1)</sup>

El número de individuos infectados con el VIH en los Estados Unidos de Norte América se calcula que puede estar entre 1 a 3 millones. <sup>(1)</sup> En el Perú, las cifras oficiales del Ministerio de Salud reporta que actualmente existen alrededor de 8 mil casos y probablemente existirían 80 a 85 mil personas infectadas. <sup>(2)</sup> En el Hospital Nacional Cayetano Heredia se han reportado 2002 casos desde el año 1985 hasta la fecha. <sup>(2)</sup>

Los costos en el manejo y cuidado de la salud de estos pacientes podrían ser cuantiosos y afectar de una manera importante el sistema de salud existente. Un diagnóstico y tratamiento oportunos de las complicaciones que se suelen ver en estos pacientes significaría un ahorro considerable de los pocos recur-

sos existentes en el área de salud. Es por eso conveniente realizar estudios nacionales conducentes a mejorar nuestros conocimientos sobre esta patología y sus complicaciones. Las enfermedades infecciosas del esófago son una de las complicaciones más importantes en pacientes que tienen el VIH. <sup>(3-8)</sup> Aproximadamente el 30% al 50% de ellos tendrán síntomas esofágicos en algún momento en el curso de la enfermedad. <sup>(7-11,13)</sup> El número inclusive podría estar subestimado considerando la alta prevalencia de candidiasis orofaríngea en la población infectada por el VIH que son tratados sin ser evaluada la presencia de la infección en el esófago. La frecuencia de infecciones esofágicas se incrementará en la medida en que empeore la inmunodeficiencia. <sup>(6)</sup>

Los síntomas sugestivos de enfermedad esofágica en pacientes con el VIH incluyen odinofagia, disfagia, dolor retroesternal, dolor en el hemiabdomen superior, fiebre, hemorragia, náuseas y vómitos, <sup>(3,6-8)</sup> siendo éstos tan comunes que ocupan el segundo lugar, después de la diarrea, en frecuencia dentro de los síntomas del aparato digestivo. <sup>(8-9)</sup> Entre el 8% al 40% de los pacientes con síntomas esofágicos, según las series reportadas, no se encuentra agente causal a pesar de las endoscopias y diversos exámenes especializados. <sup>(3,5,8,12-13)</sup>

Para precisar el diagnóstico en pacientes con VIH y síntomas esofágicos, la endoscopia resulta ser muy útil ya que nos permite la visualización directa y la obtención de biopsias que a través de la histología, cultivos o tinciones especiales, permiten definir el agente etiológico o causal en la mayoría de los casos.<sup>14</sup> La endoscopia tiene una alta sensibilidad y especificidad en la evaluación de síntomas gastrointestinales altos en pacientes con SIDA.<sup>(15-19)</sup>

Con el uso difundido de la terapia antiretroviral, cada vez más efectiva, incluyendo inhibidores de proteasas, la incidencia de muchas enfermedades oportunistas parecería estar disminuyendo.<sup>7</sup> Sin embargo, en la mayoría de los pacientes que acuden al Hospital Nacional Cayetano Heredia, este tipo de tratamiento es muy poco utilizado por las limitaciones económicas. Casi todas las infecciones esofágicas en pacientes con SIDA son tratables, por lo tanto, en el paciente sintomático, el diagnóstico definitivo seguido de un tratamiento específico generalmente resulta en una mejoría para alimentarse, ganar peso y lograr una mejor calidad de vida. El pronóstico a largo plazo de la mayoría de enfermedades esofágicas depende del grado de inmunodeficiencia subyacente.<sup>(3,6,20)</sup>

Los objetivos del presente trabajo son :

1. Determinar el agente etiológico o causal que se encuentra en el esófago en pacientes VIH positivos con síntomas esofágicos que acuden al Hospital Nacional Cayetano Heredia.
2. Determinar que síntomas predicen mejor el hallazgo de candidiasis esofágica.
3. Determinar la relación entre el número de linfocitos CD<sub>4</sub> y la presencia de enfermedad esofágica.
4. Determinar si hay diferencia significativa entre las medias del número de linfocitos CD<sub>4</sub> de cada grado endoscópico para candidiasis esofágica.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se incluyó en el presente estudio a todos los pacientes que acudieron al Departamento de Enfermedades Infecciosas y Transmisibles, al Servicio de Gastroenterología del Hospital Nacional Cayetano Heredia y al Instituto de Medicina Tropical Alexander von Humboldt presentando sintomatología esofágica y con serología positiva al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en el período de tiempo entre mayo de 1996 y junio de 1999. A todos ellos se les realizó esofagogastroduodenoscopia y sólo se excluyeron aquellos que no deseaban realizarse la endoscopia o en los que existiese alguna imposibilidad para realizarla.

La endoscopia se realizó, con el paciente en ayunas, con un endoscopio Olympus GIF K2 y con documentación fotográfica utilizando una cámara Pentax y película Kodak ASA 100, con velocidad 1/8 o 1/15. Se tomó una foto del tercio superior, una del tercio medio y otra del tercio inferior, tuviese el paciente patología o no. Primero se tomaron las fotografías y posteriormente se efectuó el cepillado y las biopsias.

Los materiales usados fueron:

Equipo:

- ┆ Esofagogastroduodenoscopia Olympus GIF K-2.
- ┆ Máquina fotográfica Pentax con adaptador para el equipo endoscópico.
- ┆ Dos escobillas de citología.

- ┆ Un fórceps de biopsia.
- ┆ Una fuente de luz Olympus CLE-4U.
- ┆ Aspirador de secreciones.
- ┆ Materiales de limpieza y desinfección: agua, jabón, gasas, Cidex (glutaraldehído).
- ┆ Rollos de fotografía: Kodak ISO 100.
- ┆ Guantes, mascarilla, anteojos, mandiles descartables.
- ┆ Jeringas, Xilocaina spray, Simeticona en gotas, Midazolam (ampollas de 5mg) e Hioscina de 20 mg.

Los puntos evaluados, a través de una encuesta de síntomas e información obtenida de la revisión de las historias clínicas, fueron los siguientes:

1. Presencia o ausencia de síntomas esofágicos:
  - ┆ Odinofagia
  - ┆ Disfagia
  - ┆ Dolor retroesternal.
2. Escala de graduación para los síntomas esofágicos:
  - ┆ Leve: dificultad para deglutir, pero se alimenta normalmente.
  - ┆ Moderado: dificultad para deglutir y reducción de la ingesta.
  - ┆ Severa: imposibilidad para deglutir por el dolor.
3. Enfermedades oportunistas que definan estadio SIDA, es decir la presencia de una o más enfermedades de la lista o por el número de linfocitos CD<sub>4</sub> < 200 por mm<sup>3</sup>:
  - ┆ Candidiasis esofágica.
  - ┆ Candidiasis pulmonar, traqueal o bronquial.
  - ┆ Cáncer de cervix invasivo.
  - ┆ Coccidioidomicosis diseminada o extrapulmonar.
  - ┆ Criptococosis extrapulmonar.
  - ┆ Criptosporidiosis crónica intestinal (mayor de 1 mes de duración).
  - ┆ Citomegalovirus (otra sin compromiso hepático, esplénico o ganglionar).
  - ┆ Retinitis por Citomegalovirus.
  - ┆ Encefalopatía por VIH.
  - ┆ Herpes simplex: úlcera crónica (mayor de 1 mes de duración) o bronquitis, pneumonitis o esofagitis.
  - ┆ Histoplasmosis diseminada o extrapulmonar.
  - ┆ Isosporiasis crónica intestinal (mayor de 1 mes de duración).
  - ┆ Sarcoma de Kaposi.
  - ┆ Linfoma de Burkitt.
  - ┆ Linfoma inmunoblástico.
  - ┆ Linfoma cerebral primario.
  - ┆ Micobacterium avium complex o Micobacterium kansaii extrapulmonar o diseminado.
  - ┆ Micobacterium tuberculosis pulmonar o extrapulmonar.
  - ┆ Neumonía por Pneumocystis carinii.
  - ┆ Neumonía bacteriana recurrente.
  - ┆ Leucoencefalopatía multifocal progresiva.
  - ┆ Septicemia recurrente por Salmonella.
  - ┆ Toxoplasmosis cerebral.
  - ┆ Síndrome consuntivo debido al VIH.
4. Número de linfocitos CD<sub>4</sub>: se realizó por medio de citometría de flujo y se obtuvo la media y la desviación estándar y fue comparada con la media de un grupo control de pacientes de consultorio externo del Hospital Nacional Cayetano Heredia con diagnóstico de infección por el VIH que a la fecha de evaluación del estudio no referían haber presentado síntomas

esofágicos ni enfermedad esofágica previa, ni tratamiento antimicótico previo; seleccionándose aquellos que tenían conteo de linfocitos CD4 y que estaban en el rango de edad del grupo de estudio entre 20 y 30 años y en proporción al género hombre/mujer igual al del estudio (4/1).

5. Hallazgos endoscópicos:

- ‡ Placas blanquecinas.
- ‡ Úlceras.
- ‡ Nódulos.
- ‡ Erosiones.

6. El hallazgo de placas blanquecinas en la endoscopia fue clasificada mediante la siguiente escala:

- ‡ Grado 0: mucosa de apariencia normal.
- ‡ Grado 1/2: placas escasas, menores de 2 mm de diámetro
- ‡ Grado 1: placas mayores de 2 mm de diámetro, cubriendo menos del 50% de la mucosa.

‡ Grado 2: placas mayores de 2 mm de diámetro, cubriendo más del 50% de la mucosa.

‡ Grado 3: placas confluentes circunferenciales cubriendo más del 50% de la mucosa.

‡ Grado 4: placas circunferenciales con disminución de la luz.

Para el presente estudio se utilizó una escala de graduación para la clasificación del compromiso esofágico por Cándida, la cual es utilizada por el Instituto de Medicina Tropical Alexander von Humboldt para candidiasis esofágica y en protocolos de investigación sobre candidiasis esofágica por los laboratorios Merck Sharp and Dohme, la cual difiere en ciertos aspectos a la clasificación de Kodsi <sup>(6)</sup> (Cuadro). Esta nueva clasificación es propuesta para poder sistematizar u ordenar los diferentes grados de compromiso esofágico por Cándida la cual podría ser utilizada para medir la resolución o el mejoramiento del compromiso esofágico por Cándida, por ejemplo, en el uso de nuevos fármacos para el tratamiento de esta enfermedad.

#### CLASIFICACIÓN UTILIZADA EN ESTE ESTUDIO

**Grado 0:** mucosa de apariencia normal

**Grado 1/2:** placas escasas menores de 2 mm de diámetro

**Grado 1:** placas mayores de 2 mm de diámetro cubriendo menos del 50% de la mucosa

**Grado 2:** placas mayores de 2 mm cubriendo mas el 50% de la mucosa

**Grado 3:** placas confluentes circunferenciales cubriendo mas del 50% de la mucosa

**Grado 4:** placas circunferenciales con disminución de la luz

#### CLASIFICACIÓN DE KODSI

**Grado 0:** mucosa de apariencia normal

**Grado 1:** placas blanquecinas escasas menores de 2 mm de diámetro

**Grado 2:** placas blanquecinas múltiples, mayores de 2 mm de diámetro , no presencia de úlcera

**Grado 3:** placas blanquecinas confluentes, lineares y nodulares elevadas con ulceración

**Grado 4:** hallazgos como en el grado 3 pero con disminución de la luz esofágica

7. Toma de muestras

7.1 Cepillado: fueron tomadas dos muestras endoscópicamente, una muestra para examen directo con KOH y la otra para cultivo, siendo leídas por un mismo microbiólogo.

7.2 Biopsias: fueron tomadas cuatro muestras endoscópicamente, tres para histopatología, las cuales fueron teñidas con PAS y leídas por un mismo patólogo con un microscopio marca CARL ZEISS-JENNA, modelo JENAMED-VARIANT "RDA" con objetivo PLANOCHROMATHI 100x/1.30 inf / 0.17-A y oculares 10x10 (GF-Pw 10X). La cuarta muestra se usó para cultivo. También se realizó inmunohistoquímica para herpes virus y citomegalovirus.

7.3 Muestra orofaríngea: fueron tomadas 2 muestras de la cavidad oral, una muestra para examen directo con KOH y la otra para ser cultivada, siendo leídas por un mismo microbiólogo.

7.4 Cultivos: Las muestras obtenidas fueron colocadas en medio de Saboraud y Chromoagar o Candiselect por 72 horas después de las cuales los medios fueron leídos y evaluados por la presencia o ausencia de crecimiento de hongos. En el medio Chromoagar o Candiselect, específicos

para Cándida, se tipificó de acuerdo a la coloración que presentaron: *C. albicans* (verde), *C. tropicalis* (violeta), *C. krusei* (rosado) y *C. spp.* (blanco). Las colonias blancas obtenidas en medio Saboraud y Chromoagar clasificadas como Cándida spp., se les realizó la prueba del suero de Reynolds-Braunde para tipificación. El resultado positivo se tipificó como *C. albicans* y al resultado negativo se les realizó las pruebas de Corn-meal (tipificación de acuerdo a la morfología) y de Api 20 c Aux (prueba bioquímica para fermentación con diferentes carbohidratos) hasta que se tipificaran las especies de Cándida.

**Análisis Estadístico:** Se utilizó el programa SPSS 1996 para Windows 98. Se utilizó las siguientes pruebas: Prueba del Chi-cuadrado, el Test exacto de Fisher y el Test de Kruskal Wallis para variables nominales. También se utilizó el programa Epiinfo 6 para la comparación de medias de diferentes poblaciones.

#### RESULTADOS

En el periodo comprendido entre mayo de 1996 y junio de 1999 acudieron al Hospital Nacional Cayetano Heredia 751 pacientes con el VIH, de los cuales 93 pacientes tuvieron sintomatología esofágica e infección por el VIH, pero sólo 83 pacientes fueron incluidos en este estudio. Los 10 pacientes

restantes no ingresaron al estudio por no haber aceptado el procedimiento.

Los pacientes estuvieron constituidos por 20 mujeres con una media de edad de 30.2 + 7.98 años y 63 hombres con una media de edad de 31.19 + 9.18 años, siendo el rango de edad más frecuente de 26 a 35 años (Tabla 1). Se encontró que el muguet como herramienta diagnóstica para candidiasis esofágica en pacientes con síntomas esofágicos presenta una sensibilidad de 86 % y una especificidad de 40 % con un valor predictivo positivo de 91.3% y un valor predictivo negativo de 28.6% (Tabla 2).

**Tabla 1.- Pacientes con infección por VIH y con síntomas esofágicos que acuden al Hospital Nacional Cayetano Heredia**

**Distribución por sexo**

| SEXO         | N°        | %          | MEDIA DE LA EDAD | D/S         |
|--------------|-----------|------------|------------------|-------------|
| Femenino     | 20        | 24.09      | 30.20            | 7.98        |
| Masculino    | 63        | 75.90      | 31.19            | 9.18        |
| <b>TOTAL</b> | <b>83</b> | <b>100</b> | <b>30.95</b>     | <b>9.87</b> |

\* D/S: Desviación Standard.

**Tabla 2.- Pacientes con infección por VIH y con síntomas esofágicos que acuden al Hospital Nacional Cayetano Heredia**

**Muguet como valor predictivo para candidiasis esofágica en pacientes con síntomas esofágicos**

| MUGUET       | CANDIDIASIS ESOFAGICA | NO CANDIDIASIS ESOFAGICA | TOTAL     |
|--------------|-----------------------|--------------------------|-----------|
| Presente     | 63                    | 6                        | 69        |
| Ausente      | 10                    | 4                        | 14        |
| <b>TOTAL</b> | <b>73</b>             | <b>10</b>                | <b>83</b> |

Los cultivos de biopsia, cepillado y cavidad orofaríngea fueron positivo en 84.3%, 88% y 60.20% respectivamente siendo la *Cándida albicans* la que con más frecuencia se aisló (95.7%, 93% y 96% respectivamente) (Tablas 3, 4 y 5).

**Tabla 3.- Pacientes con infección por VIH y con síntomas esofágicos que acuden al Hospital Nacional Cayetano Heredia**

**BIOPSIA**

**CULTIVO**

| CÁNDIDA      | N°        | %             |
|--------------|-----------|---------------|
| Positivo     | 70        | 84.30         |
| Negativo     | 13        | 15.70         |
| <b>TOTAL</b> | <b>83</b> | <b>100.00</b> |

| TIPOS DE CÁNDIDA               | N°        | %          |
|--------------------------------|-----------|------------|
| C. albicans                    | 67        | 95.71      |
| C. albicans + C. glabrata      | 1         | 1.42       |
| C. albicans + C. guilliermondi | 1         | 1.42       |
| C. albicans + C. lipolítica    | 0         | 0          |
| C. albicans + C. tropicales    | 1         | 1.42       |
| <b>TOTAL</b>                   | <b>70</b> | <b>100</b> |

**Tabla 4.- Pacientes con infección por VIH y con síntomas esofágicos que acuden al Hospital Nacional Cayetano Heredia**

**CEPILLADO**

**EXAMEN DIRECTO EN KOH**

| CÁNDIDA      | N°        | %             |
|--------------|-----------|---------------|
| Positivo     | 73        | 88.00         |
| Negativo     | 10        | 12.00         |
| <b>TOTAL</b> | <b>83</b> | <b>100.00</b> |

**CULTIVO**

| TIPOS DE CÁNDIDA              | N°        | %          |
|-------------------------------|-----------|------------|
| C. albicans                   | 68        | 93.15      |
| C. albicans + C. Glabrata     | 00        | 00         |
| C. albicans + C. Guillermondi | 03        | 4.1        |
| C. albicans + C. Lipolítica   | 00        | 00         |
| C. albicans + C. Tropicales   | 02        | 2.73       |
| <b>TOTAL</b>                  | <b>73</b> | <b>100</b> |

**Tabla 5.- Pacientes con infección por VIH y con síntomas esofágicos que acuden al Hospital Nacional Cayetano Heredia**

**CAVIDAD OROFARÍNGEA**

**EXAMEN DIRECTO EN KOH**

| CÁNDIDA      | N°        | %             |
|--------------|-----------|---------------|
| Positivo     | 50        | 60.20         |
| Negativo     | 13        | 15.70         |
| <b>TOTAL</b> | <b>63</b> | <b>100.00</b> |

\* No se realizó en 20 pacientes. (24.10%)

**CULTIVO**

| TIPOS DE CÁNDIDA               | N°        | %             |
|--------------------------------|-----------|---------------|
| C. albicans                    | 48        | 96            |
| C. albicans + C. glabrata      | 00        | 0             |
| C. albicans + C. guilliermondi | 01        | 2             |
| C. albicans + C. lipolítica    | 01        | 2             |
| C. albicans + C. tropicales    | 00        | 0             |
| <b>TOTAL</b>                   | <b>50</b> | <b>100.00</b> |

El hallazgo endoscópico más frecuente encontrado fue el de placas blanquecinas (71%) seguido de úlceras (4.8%) siendo el grado endoscópico 3 (36%) el más frecuente (Tablas 6 y 7).

**Tabla 6.- Pacientes con infección por VIH y con síntomas esofágicos que acuden al Hospital Nacional Cayetano Heredia**

| HALLAZGOS ENDOSCÓPICOS       |           |               |
|------------------------------|-----------|---------------|
| HALLAZGOS ENDOSCÓPICOS       | N°        | %             |
| Placas blanquecinas          | 69        | 71.08         |
| Úlceras                      | 4         | 4.82          |
| Erosiones                    | 0         | 0             |
| Nódulos                      | 0         | 0             |
| Placas + Úlceras             | 3         | 3.61          |
| Placas + Úlceras + Erosiones | 1         | 1.2           |
| Mucosa de apariencia normal  | 6         | 7.22          |
| <b>TOTAL</b>                 | <b>83</b> | <b>100.00</b> |

**Tabla 7.- Pacientes con infección por VIH y con síntomas esofágicos que acuden al Hospital Nacional Cayetano Heredia**

| GRADOS ENDOSCÓPICOS |           |               |
|---------------------|-----------|---------------|
| GRADOS              | N°        | %             |
| Grado 0             | 10        | 12.00         |
| Grado 1/2           | 07        | 8.40          |
| Grado 1             | 15        | 18.10         |
| Grado 2             | 08        | 8.60          |
| Grado 3             | 30        | 36.10         |
| Grado 4             | 13        | 15.70         |
| <b>TOTAL</b>        | <b>83</b> | <b>100.00</b> |

El agente causal que con más frecuencia se encontró fue Cándida en 89.6% seguido por citomegalovirus (5.2%) y herpes virus (2.6%). La inmunohistoquímica fue positiva para citomegalovirus en 4 pacientes y para herpes virus en 2 pacientes. (Tabla 8).

**Tabla 8.- Pacientes con infección por VIH y con síntomas esofágicos que acuden al Hospital Cayetano Heredia**

| AGENTES CAUSALES          |            |              |
|---------------------------|------------|--------------|
| BIOPSIA                   | N°         | %            |
| Cándida                   | 69         | 89.6         |
| Cándida + Citomegalovirus | 2          | 2.6          |
| Cándida + Herpes virus    | 1          | 1.3          |
| Citomegalovirus           | 2          | 2.6          |
| Herpes virus              | 1          | 1.3          |
| Reflujo Gastroesofágico   | 2          | 2.6          |
| <b>TOTAL</b>              | <b>77*</b> | <b>100.0</b> |

\*Los 6 pacientes sin ningún hallazgo endoscópico.

| INMUNOHISTOQUÍMICA | CITOMEGALOVIRUS | HERPES    |
|--------------------|-----------------|-----------|
| Positivo           | 4               | 2         |
| Negativo           | 73              | 75        |
| <b>TOTAL</b>       | <b>77</b>       | <b>77</b> |

El síntoma esofágico más frecuentemente encontrado fue disfagia (98.80%) y de él, 51% fue moderado; odinofagia (95.20%) y de él, 54.2% fue moderado y dolor retroesternal (68.70%) siendo el 32.50% de grado moderado (Tabla 9).

**Tabla 9.- Pacientes con infección por VIH y con síntomas esofágicos que acuden al Hospital Nacional Cayetano Heredia**

## SÍNTOMAS ESOFÁGICOS

### DISFAGIA

| GRADOS                   | N°        | %             |
|--------------------------|-----------|---------------|
| No presencia del síntoma | 01        | 1.20          |
| Leve                     | 13        | 15.70         |
| Moderado                 | 49        | 59.00         |
| Severo                   | 20        | 24.10         |
| <b>TOTAL</b>             | <b>83</b> | <b>100.00</b> |

### ODINOFAGIA

| GRADOS                   | N°        | %             |
|--------------------------|-----------|---------------|
| No presencia del síntoma | 04        | 4.80          |
| Leve                     | 15        | 18.10         |
| Moderado                 | 45        | 54.20         |
| Severo                   | 19        | 22.50         |
| <b>TOTAL</b>             | <b>83</b> | <b>100.00</b> |

### DOLOR RETROESTERNAL

| GRADOS                   | N°        | %             |
|--------------------------|-----------|---------------|
| No presencia del síntoma | 26        | 31.30         |
| Leve                     | 22        | 26.50         |
| Moderado                 | 27        | 32.50         |
| Severo                   | 08        | 9.60          |
| <b>TOTAL</b>             | <b>83</b> | <b>100.00</b> |

Se encontró que la presencia de disfagia más odinofagia tenían un valor predictivo positivo de 89.80% para la presencia de placas blanquecinas en la endoscopia y un valor predictivo negativo de 75% para su ausencia (Tabla 10).

**Tabla 10.- Pacientes con infección por VIH y con síntomas esofágicos que acuden al Hospital Cayetano Heredia**

## PRESENCIA DE SÍNTOMAS Y HALLAZGOS ENDOSCÓPICOS

| SINTOMAS                   | PLACAS    |           | TOTAL     |
|----------------------------|-----------|-----------|-----------|
| ODINOFAGIA + DISFAGIA      | PRESENCIA | AUSENCIA  | TOTAL     |
| Presencia de síntomas      | 71        | 8         | 79        |
| Ausencia de ambos síntomas | 1         | 3         | 4         |
| <b>TOTAL</b>               | <b>72</b> | <b>11</b> | <b>83</b> |

Test exacto de Fisher:  $p < 0.01$

No se encontró diferencia estadísticamente significativa entre las medias del número de linfocitos  $CD_4$  entre cada grado endoscópico para candidiasis esofágica. (Tabla 11)

**Tabla 11.- Pacientes con infección por VIH y con síntomas esofágicos que acuden al Hospital Nacional Cayetano Heredia**

## COMPARACIÓN DE LAS MEDIAS DE LINFOCITOS $CD_4$ ENTRE LOS GRADOS ENDOSCÓPICOS PARA CANDIDIASIS ESOFÁGICA

| GRADO ENDOSCÓPICO | N°        | MEDIA |
|-------------------|-----------|-------|
| Grado 0           | 6         | 61.16 |
| Grado 1/2         | 7         | 74.85 |
| Grado 1           | 14        | 48.71 |
| Grado 2           | 7         | 74.42 |
| Grado 3           | 28        | 54.96 |
| Grado 4           | 12        | 32.41 |
| <b>TOTAL</b>      | <b>74</b> |       |

No diferencia estadísticamente significativa ( $p > 0.05$ )

El 70% de los pacientes tuvieron una cifra de linfocitos CD<sub>4</sub> entre 0 a 50 por milímetro cúbico (Tabla 12). Se obtuvo la media del número linfocitos CD<sub>4</sub> ( $54.35 \pm 7.6$ ) del grupo de pacientes de este estudio y se comparó con la media de linfocitos CD<sub>4</sub> del grupo control de pacientes de consultorio externo, encontrando que la diferencia era estadísticamente significativa ( $p < 0.01$ ) (Tabla 13).

**Tabla 12.- Pacientes con infección por VIH y con síntomas esofágicos que acuden al Hospital Nacional Cayetano Heredia**

**NUMERO DE CD<sub>4</sub> POR MILIMETRO CÚBICO**

| RANGOS DE CD <sub>4</sub> | Nº         | %          |
|---------------------------|------------|------------|
| 0 a 50                    | 52         | 70.3       |
| 51 a 100                  | 12         | 16.2       |
| 101 a 150                 | 2          | 2.7        |
| 151 a 200                 | 5          | 6.75       |
| Mayor a 200               | 3          | 4.05       |
| <b>TOTAL</b>              | <b>74*</b> | <b>100</b> |

\*No se realizó en 9 pacientes

**Tabla 13.- Pacientes con infección por VIH y con síntomas esofágicos que acuden al Hospital Nacional Cayetano Heredia**

**COMPARACION DE LA MEDIA DEL NUMERO DE LINFOCITOS CD<sub>4</sub> DE LOS PACIENTES SÍNTOMÁTICOS VERSUS LOS PACIENTES PROVENIENTES DE CONSULTORIO EXTERNO SIN SÍNTOMATOLOGIA ESOFAGICA NI ENFERMEDAD ESOFÁGICA PREVIA**

| CD <sub>4</sub>     | PACIENTES DEL GRUPO CONTROL ASINTOMÁTICOS | PACIENTES DEL ESTUDIO SINTOMÁTICOS | p      |
|---------------------|---|------------------------------------|--------|
| Nº                  | 70  | 74*                                | 0.0001 |
| Media               | 229.53                                    | 54.35                              |        |
| Desviación Standard | 27.55                                     | 07.61                              |        |

\*No se realizó en 9 pacientes

Las enfermedades oportunistas previas estuvieron presentes en 47% de los pacientes siendo la neumonía por PCP (30.7%) y la tuberculosis pulmonar (18%) las más comunes (Tabla 14).

**Tabla 14.- Pacientes con infección por VIH y con síntomas esofágicos que acuden al Hospital Nacional Cayetano Heredia**

**ENFERMEDADES OPORTUNISTIAS PREVIAS**

| ENFERMEDADES OPORTUNISTIAS PREVIAS | Nº        | %             |
|------------------------------------|-----------|---------------|
| Si presentaron                     | 39        | 47.00         |
| No presentaron                     | 44        | 53.00         |
| <b>TOTAL</b>                       | <b>83</b> | <b>100.00</b> |

| TIPO DE ENFERMEDADES OPORTUNISTIAS   | Nº        | %             |
|--|-----------|---------------|
| Neumonía por PCP <sup>1</sup>  | 10        | 30.77         |
| TBC <sup>2</sup> Pulmonar  | 7         | 17.94         |
| Candidiasis Esofágica  | 3         | 7.7           |
| TBC <sup>2</sup> Ganglionar  | 2         | 5.12          |
| Sarcoma de Kaposi  | 2         | 5.12          |
| Toxoplasmosis Cerebral   | 1         | 2.56          |
| TBC <sup>2</sup> Meníngea  | 1         | 2.56          |
| TBC <sup>2</sup> Peritoneal  | 1         | 2.56          |
| Mielitis por TBC <sup>2</sup>  | 0         | 0             |
| Diarrea Crónica por Criptosporidium  | 0         | 0             |
| Linfoadenopatía por MAC <sup>3</sup>   | 0         | 0             |
| Neumonía por PCP <sup>1</sup> + TBC <sup>2</sup> Pulmonar  | 3         | 7.7           |
| TBC <sup>2</sup> Pulmonar + Toxoplasmosis Cerebral   | 2         | 5.12          |
| Candidiasis Esofágica + Mielitis por TBC <sup>2</sup>  | 1         | 2.56          |
| TBC <sup>2</sup> Pulmonar + TBC <sup>2</sup> Ganglionar  | 1         | 2.56          |
| Neumonía por PCP <sup>1</sup> + TBC <sup>2</sup> Ganglionar  | 1         | 2.56          |
| TBC <sup>2</sup> Pulmonar + Diarrea Crónica por Criptosporidium  | 1         | 2.56          |
| Neumonía por PCP <sup>1</sup> + Candidiasis Esofágica + Linfoadenopatía por MAC <sup>3</sup>               | 1         | 2.56          |
| Neumonía por PCP <sup>1</sup> + Candidiasis Esofágica + Sarcoma de Kaposi                                  | 1         | 2.56          |
| Neumonía por PCP <sup>1</sup> + TBC <sup>2</sup> Pulmonar + Candidiasis Esofágica + Toxoplasmosis Cerebral | 1         | 2.56          |
| <b>TOTAL</b>   | <b>39</b> | <b>100.00</b> |

1. PCP: Pneumocystis carinni.

2. TBC: Tuberculosis.

3. MAC: Mycobacterium avium complex.

## DISCUSIÓN

La mayoría de pacientes infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) están en riesgo continuo de adquirir infecciones oportunistas, las cuales deben ser sospechadas, diagnosticadas y tratadas con prontitud.

La causa identificada más frecuentemente es la *Cándida*, hecho demostrado en estudios previos en que las causas más comunes de compromiso de esófago son las infecciosas, dentro de las cuales están las micóticas siendo la *Cándida* la más frecuente (45-100%)<sup>(7-8)</sup>. Dentro de las especies de *Cándida*, la *Cándida albicans* es la que más prevalente seguida de otras especies: *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. lipolitica*, *C. guilliermondi* y *C. parapsilosis*. Otros hongos aislados muy infrecuentemente son *Histoplasma capsulatum*, *Criptococcus neoformans*, *Aspergillus fumigatus* y *flavum*.<sup>(3-4,6-8,12-14,16-17,19,21,23)</sup> En el presente estudio, igualmente el patógeno que con mayor frecuencia se encontró fue la *Cándida* en un 89.6% y la especie más frecuente fue la *albicans* (96% en los cultivos de la biopsia y 93% en los cultivos del cepillado). El diagnóstico definitivo de candidiasis esofágica se basa en la identificación de las pseudohifas y/o levaduras en examen directo con solución de hidróxido de potasio (KOH) de las muestras obtenidas endoscópicamente confirmándose con la evaluación histopatológica de las biopsias (Foto 1), utilizando el cultivo para la tipificación de las diferentes especies y/o la evaluación de posible resistencia a antimicóticos. El cultivo se puede realizar en medio Saboraud o Cromo-agar para el crecimiento de hongos y en el medio Candiselect, Corn-Meal y Apid 20 c Aux. para el crecimiento y tipificación de *Cándida*. (Fotos 2,3 y 4) La detección de *Cándida* por estos métodos no excluye la presencia de otra patología debido a que se ha encontrado asociada hasta en 25% a otras patologías en pacientes sintomáticos.<sup>(7)</sup> En el presente estudio la *Cándida* se encontró asociada a otra patología en el 4% de los casos.

El método más valioso para la evaluación de síntomas esofágicos es la endoscopia por medio de la cual se obtienen muestras siempre que se halle alguna lesión. En candidiasis esofágica clásicamente se encuentran placas múltiples amarillo-blanquecinas con apariencia de "queso cottage" que pueden ser aisladas o confluentes y cubrir toda la superficie del esófago<sup>(6-7,13,17,21,24-25)</sup> (Fotos 5,6,7,8,9 y 10).

La candidiasis esofágica está generalmente, pero no siempre, asociada con candidiasis orofaríngea. En el presente estudio la presencia de candidiasis oral o muguet en pacientes con candidiasis esofágica fue del 76%, ligeramente mayor a lo publicado por Wilcox, Bonacini y Antinori.<sup>(5,7,13,22,24)</sup> La sensibilidad (86%) y especificidad (40%) de la candidiasis oral o muguet en pacientes con sintomatología esofágica, fueron similares a las encontradas en dos estudios publicados por Penazzo y Gould,<sup>(26-27)</sup> pero se han encontrado sensibilidades y especificidades más altas en estudios publicados por Parente y Tavitian.<sup>(28-29)</sup> El valor predictivo positivo (91.3%) en pacientes sintomáticos fue más alto que lo encontrado por Antinori<sup>(24)</sup> lo que prediciría mejor el hallazgo de candidiasis esofágica en pacientes sintomáticos con muguet.

En pacientes tratados por primera vez para candidiasis esofágica con remisión de síntomas y enfermedad, se observó una alta tasa de recurrencia especialmente entre los dos a tres meses

posteriores al tratamiento. El 66% de las recurrencias de candidiasis esofágica fueron con sintomatología esofágica, pero solamente el 30% fueron asociadas a candidiasis oral o muguet.<sup>(10)</sup> También puede ocurrir candidiasis esofágica asintomática en presencia de muguet. En este estudio este hallazgo no lo hemos podido establecer por las características de la metodología que solamente permiten la inclusión de pacientes con sintomatología esofágica.

Entre otras causas infecciosas de compromiso esofágico están las virales, siendo el citomegalovirus el más frecuente (6%-30%). La infección por citomegalovirus puede no encontrarse hasta después del tratamiento para esofagitis severa por *Cándida*. En nuestro estudio se encontró al citomegalovirus como patógeno del compromiso esofágico en un 5.2%. La manifestación endoscópica más común de citomegalovirus es de úlceras únicas o múltiples, de gran tamaño, bien circunscritas, superficiales o profundas, de forma circunferencial. El diagnóstico histológico se establece por la presencia de células gigantes y del efecto citopático viral (inclusiones intranucleares) en las biopsias (Foto 11). Para la confirmación diagnóstica se utiliza la inmunohistoquímica.<sup>(3,5-6,13,21,25,30-33)</sup>

Otro virus que se encuentra es el herpes simplex (5-16%). La apariencia endoscópica del herpes virus es de erosiones o úlceras pequeñas, discretas, superficiales que a veces pueden ser elevadas, en forma de cono con depresión central "apariencia de volcán". El diagnóstico histológico se establece por la presencia de células gigantes multinucleadas, cuerpos de inclusión intranucleares, degeneración en balonamiento y moldeamiento celular y al igual que en el citomegalovirus, se puede utilizar inmunohistoquímica para la confirmación diagnóstica.<sup>(3,5-6,13,21,25,31,35)</sup> (Foto 12) En este estudio, el virus herpes simplex fue encontrado en aproximadamente en 2.6%. En menor proporción se ha encontrado Epstein-Barr virus, Papovavirus y Herpes virus tipo 2 y 6.<sup>(3,4,6-9,12-13,16,21-23,31-32,36)</sup>

El virus de la inmunodeficiencia humana per se, ha sido postulado como causa de enfermedad esofágica. En un estudio publicado por Wicox<sup>(37)</sup>, encuentra que 60% de las úlceras esofágicas en pacientes en estadio SIDA eran causadas por el VIH y en otro estudio publicado por Rabeneck encuentra que el VIH era la causa de úlceras esofágicas en 50% de 16 pacientes con infección aguda por VIH.<sup>(38)</sup>

El compromiso esofágico por bacterias, micobacteria y protozoarios es infrecuente. El micobacterium tuberculosis es causante de síntomas esofágicos, generalmente debido a erosión de un ganglio linfático mediastinal contiguo al esófago. Las complicaciones que han sido descritas son fístulas traqueo esofágicas, mediastinales y perforaciones. Otras causas infecciosas muy infrecuentes de compromiso esofágico han sido reportadas, como el *Mycobacterium avium* complex (MAC) que usualmente causa infección esofágica directa, *Rochalimaea henselae*, *Actinomyces*, *Nocardia*, *Criptosporidium*, *Pneumocystis carinii* y *Leishmania*.<sup>(3,4,6,7-8,12,14,21)</sup>

Entre las causas no infecciosas de compromiso esofágico en pacientes VIH se encuentra la úlcera esofágica idiopática, la cual se reporta entre 4% a 20%. Generalmente es una úlcera de gran tamaño y las biopsias revelan sólo una úlcera con tejido de granulación sin patógenos identificables. Se postula que este tipo de úlcera podría ser causada por patógenos establecidos

aun no identificables, por el mismo VIH o por patógenos desconocidos. (3,5,7-8,18,31-32,39)

El reflujo gastroesofágico (RGE) ha sido reportado en 2% al 5%, siendo una causa infrecuente de compromiso esofágico (7,12,21) debido a que la producción de ácido clorhídrico ha sido reportado disminuido en estos pacientes. (40)

La mayoría de pacientes con VIH toman una gran variedad de medicamentos, por lo que cualquiera de ellos podría ser causante de esofagitis. Hay reportes hechos sobre drogas específicas en el manejo de pacientes VIH en la terapia retroviral como es el caso de zidovudina (AZT) y de zalcitabine (ddC) como causa de esofagitis por medicamentos. (7,12,21,41-42)

El linfoma y el sarcoma de Kaposi son las neoplasias que más comúnmente han sido reportadas asociadas a la infección por VIH. El sarcoma de Kaposi generalmente compromete la submucosa y muy rara vez produce síntomas a menos que comprometa el esfínter esofágico, obstruya el lumen o se ulcere. También se ha descrito al esófago como sitio primario o secundario del linfoma y podría coexistir con otros patógenos (3,12,14,21,43)

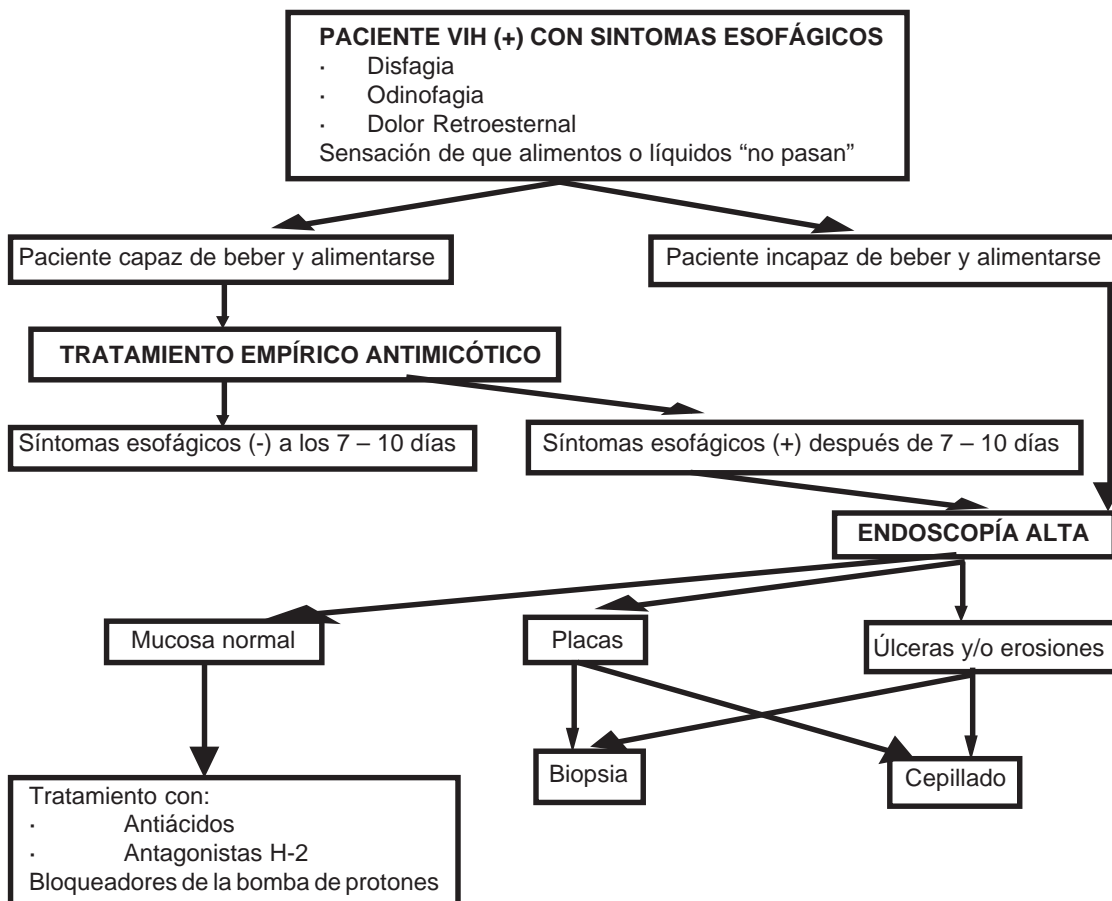
En estudios publicados por Wilcox, Roshan, Antinori y Lopez-Dupla, los pacientes estarían más propensos a adquirir enfermedades oportunistas cuando el número de CD<sub>4</sub> estuvieran por debajo de 200 por mm<sup>3</sup> (4,7,22,24-25), lo que concuerda con lo encontrado en el presente estudio (Tabla 12), debido a que 96% de los pacientes tenían linfocitos CD<sub>4</sub> menores a 200 por

mm<sup>3</sup> y 70% menores a 50 por mm<sup>3</sup>. Cuando se comparo con la media de pacientes similares en cuanto a numero, sexo y edad, provenientes de consultorio externo, que nunca habían presentado sintomatología esofágica ni enfermedad oportunista previa, se encontró una diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0.01$ ) (Tabla 13), lo que nos indica el gran compromiso inmunológico de los pacientes sintomáticos.

En cuanto a las enfermedades oportunistas previas (Tabla 14), se encontró que sólo 47% presentaron una o más, menor a lo encontrado en tres estudios previos. (22,24,30) La más frecuente fue neumonía por *Pneumocystis carinii* (31%) seguido por tuberculosis pulmonar (18%) y candidiasis esofágica (8%), esta última demostrada con endoscopia, biopsias y cultivos, que concuerda con lo encontrado en un estudio publicado por Wilcox y Schwartz. (5)

En cuanto a la sintomatología esofágica, la disfagia ha sido asociada más a la presencia de *Cándida* en el esófago siendo poco común en presencia de úlceras.

Contrariamente la odinofagia y el dolor retroesternal han sido más asociados a la presencia de úlceras que de *Cándida* en el esófago. (5,7,21,30) Por lo descrito en la Tabla 10, se llega a la conclusión que existe un valor predictivo alto de ciertos síntomas esofágicos para el hallazgo de candidiasis esofágica pero debido a que la *Cándida* se reporta como etiología de esofagitis en pacientes VIH en un alto porcentaje (en este estudio 89.6%, mayor a lo publicado en la literatura extranjera) se propone el siguiente algoritmo para el manejo de estos pacientes (8,21):



## CONCLUSIONES

1. De 83 pacientes con infección por el VIH, que acudieron al Hospital Nacional Cayetano Heredia por presentar sintomatología esofágica, la *Cándida* fue el patógeno que con más frecuencia fue aislado (89.6%) seguido por citomegalovirus (5.2%), herpes virus (2.6%) y reflujo gastroesofágico (2.6%), no encontrándose patología causa alguna para explicar sus síntomas en 6 pacientes.
2. En el presente estudio se determinó que los pacientes VIH positivo con sintomatología esofágica tenían una media de linfocitos CD<sub>4</sub> significativamente menor ( $p < 0.01$ ) que pacientes VIH positivo similares en cuanto a sexo y edad, provenientes de consultorio externo, que nunca habían presentado sintomatología esofágica ni enfermedad oportunista previa.
3. Se determina que el valor predictivo para la presencia de disfagia más odinofagia es alto por lo que permitiría predecir el hallazgo de candidiasis esofágica en la endoscopia en pacientes con sintomatología esofágica.
4. No se encontró diferencia estadísticamente significativa entre las medias del número de linfocitos CD<sub>4</sub> de cada grado endoscópico para candidiasis esofágica.



*Biopsia de esófago (E) con tinción PAS mostrando colonización de pseudohifas y levaduras de *Cándida* (flechas verdes)*



*Colonias de *Cándida* en medio Candid-select.*



*Colonias de *Cándida albicans* .*



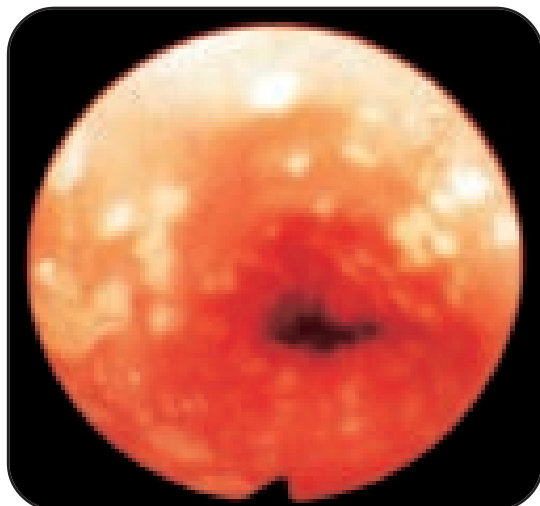
*Colonias de *Cándida* spp.*



*Candidiasis esofágica Grado 0.*



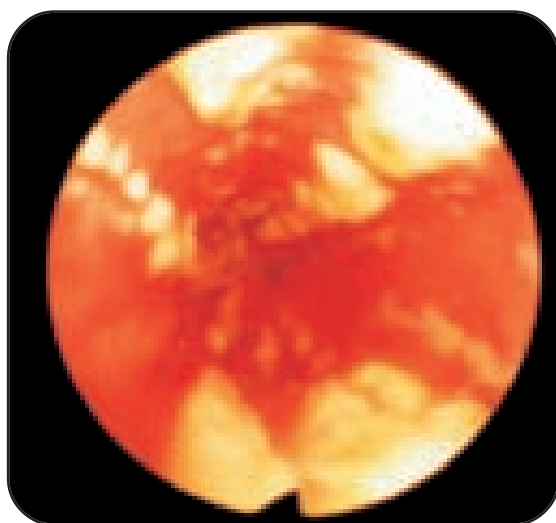
*Candidiasis esofágica Grado 1/2.*



*Candidiasis esofágica Grado 1.*



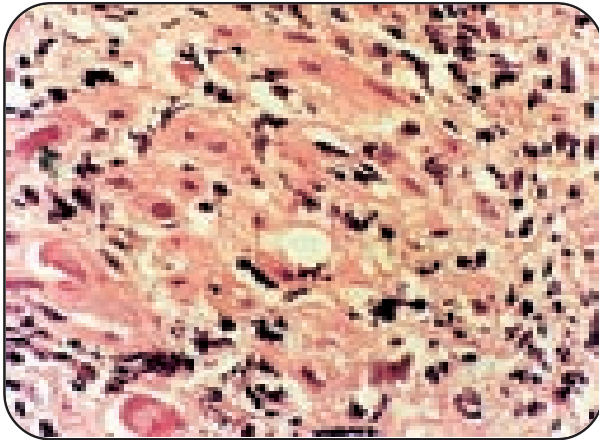
*Candidiasis esofágica Grado 2.*



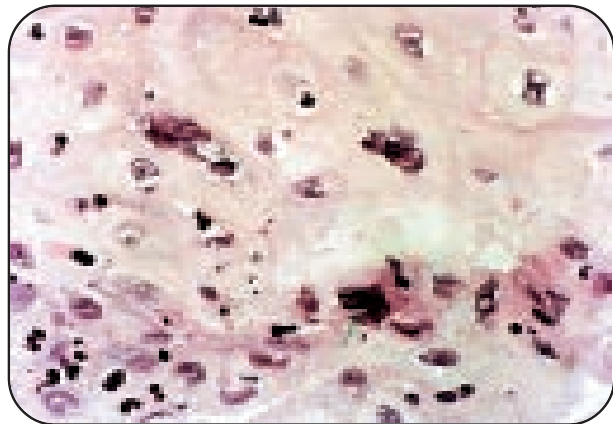
*Candidiasis esofágica Grado 3.*



*Candidiasis esofágica Grado 4.*



**Biopsia de esófago con H-E mostrando células gigantes e inclusiones intranucleares (flecha verde), característico de infección por citomegalovirus.**



**Biopsia de esófago con H-E mostrando moldeamiento de células y núcleo en "vidrio esmerilado" con cromatina (flecha verde), característico por infección de herpes virus.**

## BIBLIOGRAFÍA

1. CDC. HIV/AIDS surveillance report. Atlanta, Georgia: US Department of Health and Human Services 1998; 1-40. (Vol. 10, N° 1).
2. DISEMINACIÓN DE INFORMACIÓN SOBRE ETS/VIH/SIDA. Centro de documentación en ETS/VIH/SIDA "GONZALO REY DE CASTRO". 1998 N° 4.
3. CONNOLLY GM., HAWKINS D. "Esophageal symptoms, their causes, treatment, and prognosis in patients with acquired immunodeficiency syndrome". *Gut* 1989; Vol 30, p 1033 – 1039.
4. BASHIR R., WILCOX CM. "Symptom-Specific Use of Upper Gastrointestinal Endoscopy in Human Immunodeficiency Virus – Infected Patients Yields High Dividends". *J Clin Gastroenterol* 1996; Vol 23(4), p 292 – 298.
5. WILCOX CM., SCHWARTZ D. "Esophageal Ulceration in Human Immunodeficiency Virus Infection". *Ann Intern Med* Jul 1995; Vol 122 N° 2, p 143 – 149.
6. BAEHR P., MCDONALD B. "Esophageal Infections: Risk Factors, Presentation, Diagnosis, and Treatment". *Gastroenterology* 1994; Vol 106, p 509 – 532.
7. WILCOX CM., KLAUS E. "Diagnosis and Management of Esophageal Disease in the Acquired Immunodeficiency Syndrome". *South Med J*. 1998; Vol 91 N° 11, p 1002 – 1008.
8. LAINE L., BONACINI M. "Esophageal Disease in Human Immunodeficiency Virus Infection". *Arch Intern Med* Jul 1994; Vol 154, p 1577 – 1582.
9. "AIDS AND GASTROENTEROLOGY". GELB A. *Miller S. J Gastroenterol* 1986 vol 81 N° 8, p 619 - 22.
10. LAINE L. "The Natural History of Esophageal Candidiasis After Successful Treatment in Patients with AIDS". *Gastroenterology* Sep 1986; Vol 107 N° 3, p 744 – 746.
11. MAY GR, GILL MJ "Gastrointestinal symptoms in ambulatory HIV – infected patients". *Dig Dis Sci* 1993 Vol 38 N° 8, p 1388 - 94
12. SMITH P., Eisner M., "Esophageal Disease in AIDS is Associated with Pathologic Processes Rather than Mucosal Human Immunodeficiency Virus Type 1". *J Infect Dis* Mar 1993; Vol 167, p 547 – 552.
13. BONACINI M., YOUNG T., LAINE L. "The Causes of esophageal symptoms in human immunodeficiency virus infection". *Arch Rn Med* Aug 1991 Vol 151, p 1567 – 1572.
14. BONACINI M., YOUNG T. "Histopathology of Human Immunodeficiency virus – Associated Esophageal Disease". *Am J Gastroenterol* 1993; Vol 88 N° 4, p 549 – 551.
15. CONNOLLY GM., FORBES A. "Investigation of upper gastrointestinal symptoms in patients with AIDS". *AIDS* Jul 1989; Vol 3(7), p 453 – 456.
16. WHEELER RR., PEACOCK JE., "Esophagitis in the immunocompromised host: role of esophagoscopy in diagnosis". *Rev Infect Dis* 1987; Vol 9 N° 1, p 88 – 96.
17. WILCOX CM., SCHWARTZ D., "Endoscopic-pathologic correlates of Candida esophagitis in acquired immunodeficiency syndrome". *Dig Dis Sci* Jul 1996; Vol 41 N° 7, p 1337 – 1345.
18. WILCOX CM., SCHWARTZ D., "Endoscopic characterization of idiopathic esophageal ulceration associated with human immunodeficiency virus infection".

- Clin Gastroenterol* Apr 1993; Vol 16 N° 3, p 251 – 256.
19. GANE EJ., THOMAS MG., "Upper gastrointestinal endoscopy in patients with human immunodeficiency virus infection: is it worthwhile?". *N Z Med J* Nov 1992; Vol 105 N° 946, p 475 – 476.
  20. ACKERMAN Z, ZELTER R. "Diagnostic, therapeutic, and prognostic implications of oral candidiasis in patients with AIDS or AIDS – related complex". *Dig Dis Sci* 1986.
  21. WILCOX CM. "Esophageal Disease in the Acquired Immunodeficiency Syndrome: Etiology, Diagnosis, and Management." *Am J Med* Apr 1992; Vol 92, p 412 – 421.
  22. WILCOX CM., STRAUB R. Etiology of Esophageal Disease in Human Immunodeficiency Virus – Infected patients who fail Antifungal Therapy. *Am J Med* Dec 1996; Vol 101(6), p 509 - 604.
  23. WILCOX CM., KAROWE MW. Esophageal infections: etiology, diagnosis, and management. *Gastroenterologist* Sep 1994; Vol 2 (3), p 188 – 206.
  24. ANTINORI A., ANTINORI AR., "Presumptive Clinical Criteria Versus Endoscopy in the Diagnosis of Candida Esophagitis at various HIV-1 Disease Stages." *Endoscopy* 1995; Vol 27, p 371 – 376.
  25. LOPEZ-DUPLA M., MORA P. Clinical, Endoscopy, Immunologic, and Therapeutic Aspects of Oropharyngeal and Esophageal Candidiasis in HIV – Infected Patients: A Survey of 114 Cases. *Am J Gastroenterol* 1992; Vol 87 N° 12, p 1771 – 1775.
  26. GOULD E., KORY WP. Esophageal biopsy findings in the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS): clinicopathologic correlation in 20 patients. *South Med J* Nov 1998; Vol 81 N° 11, p 1392 – 1395.
  27. PENNAZIO M., ARRIGONI A. Endoscopy to detect oral and esophageal candidiasis in acquired immunodeficiency syndrome. *ITAL J. Gastroenterology* 1992; Vol 94, p 324 – 327
  28. PORRO GB., Parente F. The diagnosis of esophageal candidiasis in patients with acquired immune deficiency syndrome: is endoscopy always necessary?. *Am J Gastroenterol* Feb 1989; Vol 84 (2), p 143 – 146
  29. TAVITIANA A. Oral candidiasis as a marker for esophageal candidiasis in AIDS. *Ann Intern Med* 1986; Vol 4, p 54 – 55
  30. WILCOX CM., STRAUB R. Prospective endoscopy characterization of cytomegalovirus esophagitis in AIDS. *Gastrointest Endosc* 1994; Vol 40 N° 4, p 481- 484.
  31. WILCOX CM., STRAUB R. Prospective evaluation of biopsy number for the diagnosis of viral esophagitis in patients with HIV infection and esophageal ulcer. *Gastrointest Endosc* 1996; Vol 44 N° 5, p 587 – 593.
  32. WILCOX CM., ZAKI SR. Evaluation of idiopathic esophageal ulceration for human immunodeficiency virus. *Mod Pathology* Jun 1995; Vol 8 (5), p 568 – 572.
  33. WILCOX CM., DIEHL DL. Cytomegalovirus esophagitis in patients with AIDS. A clinical, endoscopy, and pathologic correlation *Ann Intern Med* Oct 1990; Vol 113 (8), p 589 – 598.
  34. SCHWARTZ DA., WILCOX CM., Atypical cytomegalovirus inclusions in gastrointestinal biopsy specimens from patients with the acquired immunodeficiency syndrome: diagnostic role of in situ nucleic acid hybridization. *Hum Pathol* Sep 1992; Vol 23 (9), p 1019 – 1026
  35. AGHA FP., LEE HH. HERPETIC ESOPHAGITIS: a diagnostic challenge in immunocompromised patients. *Am J Gastroenterol* Apr 1996; Vol 81 (4), p 246 – 253.
  36. WILCOX CM., STRAUB R. Prospective Evaluation of Oropharyngeal Findings in Human Immunodeficiency Virus – infected patients with Esophageal Ulceration. *Am J Gastroenterol* May 04, 1995; Vol 90 N° 11, p 1938 -1943.
  37. WILCOX CM. Etiology of esophageal ulcers in patients with HIV infection: a prospective study. *Am J Gastroenterol* 1991; Vol 86, p 1307.
  38. RABENECK L., POPOVIC M. Acute HIV infection presenting with painful swallowing and esophageal ulcers. *JAMA* 1990; Vol 263 N° 17 p 2318-2322.
  39. KOTLER DP., REKA S. Chronic idiopathic esophageal ulceration in the acquired immunodeficiency syndrome. Characterization and treatment with corticosteroids. *J Clin Gastroenterol* Dec 1992; Vol 15 (4), p 284 – 290.
  40. LAKE-BAKAAR G., QUADROS E. Gastric secretory failure in patients with AIDS. *Ann Intern Med* 1988; Vol 109, p 502-504.
  41. MCCORD GS., CLOUSE RE. Pill – induced esophageal strictures: clinical features and risk factors for development. *Am J Med* May 1990; Vol 88 (5), p 512 – 518.
  42. INDORF AS., PEGRAM PS. Esophageal Ulceration related to zalcitabine (ddC). *Ann Intern Med* 1992; Vol 117 N° 2 p 133-134.
  43. CHOW DC, B1eikh SH Primary esophageal lymphoma in AIDS presenting as a nonhealing esophageal ulcer. *Am J Gastroenterol* 1995; Vol 91 N° 3 p 602-603.