

La endoftalmitis endógena por *Candida*, un marcador pronóstico

Endogenous *Candida* endophthalmitis, a prognostic marker

Isabel Ambou Frutos,¹ Lisis Osorio Illas,¹ Liana Lastra Pérez,² Leonel Ramos Bello,¹ Katia Lora Domínguez¹

¹ Instituto Cubano de Oftalmología "Ramón Pando Ferrer". La Habana, Cuba.

² Hospital General "Calixto García Íñiguez". La Habana, Cuba.

RESUMEN

La candidiasis es la causa más común de endoftalmitis endógena. La afectación ocular se produce entre los 3 y los 15 días siguientes a la fungemia. Las dos formas características de presentación son la coriorretinitis candidiásica, que afecta a la coroides y a la retina sin afectar claramente al vítreo, y la endoftalmitis candidiásica, con presencia de lesiones vítreas redondeadas, de aspecto algodonoso ("perlas vítreas"), características de esta infección. Los síntomas visuales precoces más habituales son la visión borrosa y los flotadores. Se recomienda entonces realizar fondo de ojo en las 2 primeras semanas del diagnóstico de candidemia para prevenir complicaciones oculares y usar la afectación ocular como indicador de probable infección fúngica invasiva. La anfotericina B, el fluconazol, el voriconazol, el posaconazol y el ravuconazol, así como las equinocandinas entre las que se encuentran la caspofungina han demostrado su utilidad en el tratamiento de la coriorretinitis, pero la efectividad disminuye en los casos de afectación vítrea si no se asocian a vitrectomía.

Palabras clave: Endoftalmitis; *Candida*; candidemia; alteraciones oculares; fondo de ojo.

ABSTRACT

Candidiasis is the most common cause of endogenous endophthalmitis. Ocular damage occurs within 3 and 15 days after fungemia. The two characteristic forms of presentation are *Candida* chorioretinitis, affecting the choroid and the retina with no

clear impact on the vitreous, and *Candida* endophthalmitis, with the presence of rounded cottony vitreous lesions (vitreous pearls), characteristic of this infection. The most common early visual symptoms are blurred vision and floaters. It is thus recommended to perform funduscopy within the first two weeks after the candidemia diagnosis to prevent ocular complications and use the ocular damage as an indicator of probable invasive fungal infection. Amphotericin B, fluconazole, voriconazole, posaconazole and ravuconazole, as well as echinocandins, among them caspofungin, have proven useful in the treatment of chorioretinitis, but effectiveness is lower in vitreous damage cases when they are not associated to vitrectomy.

Key words: Endophthalmitis; *Candida*; candidemia; ocular disorders; funduscopy.

INTRODUCCIÓN

El término endoftalmitis es definido por la presencia de organismos que se replican activamente dentro del ojo asociado a un grado variable de inflamación. Cuando el organismo se introduce en el ojo como resultado de un embolismo séptico de procedencia extraocular, se denomina endoftalmitis endógena. Especies como la *Cándida*, se observan en las endoftalmitis endógenas y menos frecuente en las endoftalmitis exógenas.¹⁻³

Grawitz, en el año 1877, es probablemente el primer autor en reportar candidiasis ocular en animales de experimentación. En el año 1943, *Miale* hace la primera descripción patológica de Candidiasis ocular endógena, y en 1958 *Van Buren* publica el primer reporte clínico de un paciente con mieloma múltiple, que desarrolló una coriorretinitis candidiasica.¹

El agente causal es un hongo levaduriforme imperfecto o deuteromycetos, de la especie *Albicans*, Gram positivo, ovoide, de 4-6 micras, pared fina y reproducción por gemación. Es un germen saprófito de la mucosa digestiva en 20-40 % de individuos sanos. Existen otras especies que pueden infectar el ojo: *krusei*, *glabrata*, *tropicalis* y *parapsilosis*, aunque normalmente no son patogénicas hasta que se ven comprometidas las defensas del huésped.⁴⁻⁶

La infección ocular procede del émbolo séptico proveniente de un foco extraocular. Se disemina por vía hemática; coloniza coroides y retina externa, donde se replica y crece hasta ocupar todo el espesor retinal y provoca una coriorretinitis. Si posteriormente se disemina al vítreo, desencadena una endoftalmitis endógena. Posee gran patogenicidad por su resistencia a factores de crecimiento tisular, al menor aclaramiento de esta especie en el ojo, y al mayor potencial de infiltración de tejidos.¹

EPIDEMIOLOGÍA, FACTORES DESENCADENANTES, DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

La endoftalmitis endógena representa del 2-17 % de los casos de enfermedades infecciosas.^{7,8} La *Candida* es la causa más común de infección nosocomial fúngica,

aunque existe una tendencia al incremento de las especies no *albicans*. Es el cuarto germen más común aislado en hemocultivos en EE.UU. Aproximadamente la mitad de las infecciones por *Candida* ocurren en unidades de cuidados intensivos y la transmisión ocurre de paciente a paciente y de personal médico a pacientes, según tipificación del ADN. La sepsis por *Candida* va a ocurrir entre el 3 y el 4 % de los prematuros de < 1500 gr; en neonatos con cultivos positivos (sangre, orina, heces y LCR); el 55 % presenta meningitis y el 46 % endoftalmitis, y se ha visto asociada con la progresión de la retinopatía de la prematuridad.

Los hongos son responsables de más de la mitad de las endoftalmitis endógenas (*Candida albicans* 75-80 % de los casos). La endoftalmitis por *Candida*, constituye un indicador importante de Candidiasis sistémica, evidenciado en autopsias de más del 78 % de los casos. La supervivencia media es 77 días en pacientes con candidemia y compromiso ocular, y de 480 días sin compromiso ocular. Se reporta una alta mortalidad (53-61 %), más de la mitad en la primera semana de la candidemia.

La afectación ocular ocurre en el 10-37 % (9-78 %) de pacientes con candidemia sin tratamiento sistémico. Con tratamiento se reduce a 9 %, sin afectación del vítreo. Se ha reportado en niños y adultos sanos.^{1,3,5,6} Existe un gran número de condiciones que pueden predisponer al paciente a presentar una endoftalmitis endógena, como el uso de drogas por vía endovenosa, la nutrición parenteral, el uso de antibioticoterapia de forma prolongada, los cateterismos, la cirugía intrabdominal, los traumas recientes, los trasplantes de órganos, procedimientos invasivos, manipulaciones dentales, abortos espontáneos, el uso de anestesia por vía endovenosa (propofol), enfermedades cardíacas (endocarditis), enfermedades hepáticas, la diabetes mellitus, el cáncer, el SIDA, el uso de inmunosupresores, los ingresos en unidades de cuidados intensivos y la neutropenia.^{1,5,9-11}

Muchos se preguntarán qué rol juegan los neutrófilos cuando la neutropenia constituye un factor de riesgo decisivo en la evolución de estos pacientes, y es que los neutrófilos son claves en la defensa contra el patógeno. Los pacientes con déficit de nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidasa (NADPH) y con enfermedades granulomatosas crónicas son más propensos a padecer infecciones por *Candida*. También existe la posibilidad de que el amiloide generado por *Candida* pueda inhibir la función de los neutrófilos. Brooks y otros encontraron en un estudio retrospectivo que la neutropenia fue la condición más común asociada con fungemia y pobre respuesta al tratamiento antifúngico.¹

La edad del paciente, el sexo, las enfermedades de base, los cateterismos, la bacteriemia, el conteo de leucocitos, el uso de múltiples antibióticos y la hiperalimentación o las cirugías no definen entre pacientes candidémicos con o sin endoftalmitis por *Candida*.¹ Se recomienda entonces realizar fondo de ojo en las dos primeras semanas del diagnóstico de candidemia para prevenir complicaciones oculares y usar la afectación ocular como indicador de probable infección fúngica invasiva.⁵

Los síntomas pueden ser poco comunes o estar ausentes. El curso de la enfermedad es más indolente que en la endoftalmitis bacteriana. En el 67 % de los casos se presenta de forma bilateral, y en el 80 % con lesiones multifocales. La pérdida visual es lenta y progresiva y el paciente puede aquejar dolor ocular, ojo rojo y fotofobia cuando se asocia con una uveítis anterior. Además, puede referir escotomas y flotadores. En cuanto a las formas de presentación, la coriorretinitis candidiásica es la forma clínica más precoz y frecuente. El paciente aqueja disminución de la agudeza visual si se afecta la mácula o visión borrosa por el inicio de la turbidez vítrea. Se caracteriza por una lesión multifocal, bilateral, infiltrativa, redondeada, < 1 mm de diámetro, blancoamarillenta cremosa, de predominio en polo posterior, con o sin

afectación vítrea incipiente. Puede observarse también infarto de capas de fibras, hemorragias intrarretinales, hemorragias con centro blanco (*Roth spots*), e infiltrados perivasculares. Los *Roth spots* representan un marcador temprano y no específico de infección por *Candida*. También puede observarse papilitis.^{1,5,9,11-15} La neutropenia puede inhibir la formación de la lesión típica por *Candida*. En los pacientes que usan drogas endovenosas puede no existir evidencia clínica o serológica de candidiasis sistémica, lo que sugiere una candidemia transitoria.¹

La endoftalmitis por *Candida* se define como una coriorretinitis candidiásica que se extiende a vítreo o por la presencia de abscesos vítreos que se manifiestan como bolas de algodón. Las opacidades vítreas pueden estar interconectadas entre sí, y dar la apariencia de collar de perlas.^{1,5,9} En los niños puede simular otras enfermedades como retinoblastoma o cataratas.^{1,16,17} En cuanto a las complicaciones, se describen abscesos vítreo-retinales con necrosis retinal, desprendimientos de retina traccionales, agujero macular, membranas ciclicáticas, *phthisis bulbi*, en casos tratados cicatrices premaculares, membranas fibrovasculares y membranas neovasculares coroideas.¹

El diagnóstico es fundamentalmente clínico, teniendo en cuenta los factores de riesgo y los hallazgos en el fondo de ojo. Se pueden realizar también cultivos de sangre, orina, líquido cefalorraquídeo, catéteres intravenosos, entre otros. Varios métodos para la determinación de anticuerpos han sido utilizados; entre ellos, la aglutinación en látex, la electroforesis y la inmunodifusión. El que mayor sensibilidad muestra es la aglutinación en látex; sin embargo, la determinación de los títulos de antígeno para *Candida*, según algunos reportes, muestran una relativa alta sensibilidad y especificidad, sobre todo en pacientes inmunocomprometidos donde su sistema inmune es incapaz de mostrar una respuesta adecuada ante una candidiasis.^{1,5,9}

La toma de muestra a través de una paracentesis de cámara anterior arroja solamente el 25 % de positividad y la toma de vítreo sin vitrectomía pars plana un 44 %. La vitrectomía pars plana constituye la prueba fundamental para la confirmación del diagnóstico clínico presuntivo de endoftalmitis candidiásica. Los resultados son positivos en el 92 % de los ojos cuando esta es utilizada como primer procedimiento diagnóstico. Permite también la inoculación de medicamentos intravítreos, además de remover las masas fúngicas intravítreas y los detritus inflamatorios.^{1,9} Las muestras de fluidos deben inocularse en agar Sabouraud's, agar sangre y en infusión corazón-cerebro líquido con gentamicina a temperatura ambiente para su aislamiento. Para un diagnóstico rápido se puede utilizar tinción de gram, giemsa o Grocott's methenamine-silver (GMS) modificada y cellufluor o calcofluor blanco para la identificación del hongo.¹

En cuanto al diagnóstico diferencial, debemos realizarlo con las retinitis necrotizantes causadas por herpes virus (citomegalovirus, virus del herpes simple y varicela zóster). Otras entidades que deben ser descartadas son las endoftalmitis bacterianas y otras uveítis fúngicas causadas por otros tipos de hongos como: especies de *Aspergillus*, *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum* y *Blastomyces dermatitidis*. La sarcoidosis, la toxoplasmosis, el retinoblastoma, la toxocariasis, el linfoma de células grandes, la aspergillosis y los exudados algodonosos deben formar parte también del diagnóstico diferencial.¹

La endoftalmitis por *Candida* es una enfermedad devastadora que requiere un tratamiento agresivo. El tratamiento sistémico es importante no solo como tratamiento de la endoftalmitis, sino como tratamiento de la enfermedad sistémica.^{1,18,19} El principal tratamiento para la endoftalmitis por *Candida* es la combinación de anfotericin B sistémico e intravítreo, con o sin vitrectomía pars plana.^{1,20-22} Actualmente existen nuevas drogas como los componentes triazólicos

(fluconazol, voriconazol, posaconazol y el ravuconazol), así como las equinocandinas entre las que se encuentra la caspofungina.^{23,24}

El fluconazol y el voriconazol muestran un amplio espectro; más de un 90 % de biodisponibilidad por vía oral y una buena penetración ocular.⁹ Aunque no está establecido un protocolo de tratamiento para la endoftalmitis endógena por *Candida*, el voriconazol ha logrado buenos niveles de penetración intraocular asociado a la administración oral de este. La terapia antifúngica sistémica sola es suficiente en ausencia de vitritis.^{25,26}

Las guías de tratamiento de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América (*Infectious Disease Society of America- IDSA*) sugieren el uso de la anfotericina asociada a fluocitosina en infecciones severas (elevada toxicidad sistémica y ocular) o cuando fallan otros agentes antifúngicos. En pacientes no neutrópenicos se debe indicar el fluconazol o una equinocandina. En los neutrópenicos, anfotericina B de formulaciones lipídicas o anfotericina deoxicolato o una equinocandina. En los menos graves, fluconazol.⁹

En presencia de lesiones vítreas o vitritis, la inyección de medicamentos intravítreos se adiciona al tratamiento antifúngico sistémico. Se indica la vitrectomía cuando persisten las opacidades vítreas, la vitritis, si existe afectación macular o no aclaran las hemorragias vítreas.^{1,9,27} Otros autores sugieren la vitrectomía diagnóstica en los pacientes en quienes se sospeche la infección.²⁸ Según algunos autores, los corticoides deben evitarse, ya que pueden exacerbar la candidemia; otros abogan por su uso, y argumentan que ayudan a controlar la respuesta inflamatoria intraocular y a prevenir las secuelas para la visión.¹

CONSIDERACIONES FINALES

La endoftalmitis por *Candida* es una enfermedad devastadora, que requiere una alta sospecha clínica para hacer el diagnóstico. Se debe indagar sobre todo en los múltiples factores de riesgo que pueden propiciarla. Ella va a constituir un marcador pronóstico teniendo en cuenta que forma parte de una enfermedad sistémica que puede no estar diagnosticada. Por esta razón, el fondo de ojo debe formar parte del examen físico en todo paciente en que se sospeche una candidemia, para prevenir complicaciones oculares y usar la afectación ocular como indicador de probable infección fúngica invasiva.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Foster CS, Vitale AT. Diagnosis and Treatment of Uveitis. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers; 2013.

2. Weissgold DJ, D'Amico DJ. Rare causes of endophthalmitis. *Int Ophthalmol Clin.* 1996; 36(3): 163-77.
3. American Academy of Ophthalmology. Intraocular inflammation and uveitis. EE.UU.: American Academy of Ophthalmology (Basic and Clinical Science Course); 2014.
4. Donahue SP, Greven CM, Zuravleff JJ, Eller AW, Nguyen MH, Peacock JE Jr, et al. Intraocular candidiasis in patients with candidemia. Clinical implications derived from a prospective multicenter study. *Ophthalmology.* 1994; 101(7): 1302-9.
5. Martín Orte T. Candidiasis ocular. En: Díaz D, Méndez R, Benítez del Castillo JM. Actualización en el tratamiento de las uveítis. Las Palmas de Gran Canaria: Sociedad Española de Oftalmología; 2007. p. 195-9.
6. Sánchez M, Díaz-Llopiz M, Benítez del Castillo JM, Rodríguez MT. Manifestaciones oftalmológicas en enfermedades generales. LXXVII Ponencia Oficial de la Sociedad Española de Oftalmología; 2001.
7. Okada AA, Johnson RP, Liles WC, D'Amico DJ, Baker AS. Endogenous bacterial endophthalmitis: report of a ten-year retrospective study. *Ophthalmology.* 1994; 101(5): 832-8.
8. Liang L, Lin X, Yu A, Lin A, Yuan Z, Yan Ke, Xue Bao. The clinical analysis of endogenous endophthalmitis. *Eye Sci.* 2004; 20(3): 144-8.
9. Pelegrín L, Cervera C, Mesquida M. Endoftalmitis endógenas fúngicas y bacterianas. En: Adán A, Rey A. Avances en el diagnóstico y tratamiento de las infecciones intraoculares. Madrid: Sociedad Española de Oftalmología; 2012. p. 117-32.
10. Essman TF, Flynn HW, Smiddy WE, Brod RD, Murray TG, Davis JL, et al. Treatment outcomes in a 10 years study of endogenous fungal endophthalmitis. *Ophthalmic Surg Laser.* 1997; 28(3): 185-94.
11. Schiedler V, Scott IU, Flynn HW, Davis JL, Benz MS, Miller D. Culture-proven endogenous endophthalmitis: Clinical features and visual acuity outcomes. *Am J Ophthalmol.* 2004; 137(4): 725-31.
12. Pérez Blázquez E. Fondo de ojo en el paciente crítico no neutropénico: endoftalmitis candidiásica. *Rev Iberoam Micol.* 2006; 23: 16-9.
13. Krishna R, Amuh D, Lowder CY, Gordon SM, Adal KA, Hall G. Should all patients with candidaemia have an ophthalmic examination to rule out ocular candidiasis? *Eye.* 2000; 14(19): 30-4.
14. Tanaka M, Kobayashi Y, Takebayashi H, Kiyokawa M, Qiu H. Analysis of predisposing clinical and laboratory findings for the development of endogenous fungal endophthalmitis. A retrospective 12-years study of 79 eyes of 46 patients. *Retina.* 2001; 21(3): 203-9.
15. Michal W, Olena W, Wojciech O. Bilateral endogenous fungal endophthalmitis. *Int Ophthalmol.* 2014; 34(2): 321-5.

16. Clinch TE, Duker JS, Eagle RC, Calhoun JH, Augsburger JJ, Fischer DH. Infantile endogenous *Candida* endophthalmitis presenting as cataract. *Surv Ophthalmol.* 1989; 34(2): 107-12.
17. Shields JA, Shields CL, Eagle RC, et al. Endogenous endophthalmitis simulating retinoblastoma. The 1993 David and Mary Seslen Endowment Lecture. *Retina.* 1995; 15:213-9.
18. Haskjold E, von der Lippe B. Endogenous *Candida* endophthalmitis. Report of two cases. *Acta Ophthalmol (Copenh).* 1987; 65(6): 741-4.
19. Brod RD, Flynn HW, Clarkson JG, et al. Endogenous *Candida* endophthalmitis: management without intravenous amphotericin B. *Ophthalmology.* 1990; 97(5): 666-74.
20. Daily MJ, Dickey JB, Packo KH. Endogenous *Candida* endophthalmitis after intravenous anesthesia with propofol. *Arch Ophthalmol.* 1991; 109(8): 1081-4.
21. Essman TF, Flynn HW, Smiddy WE, Brod RD, Murray TG, Davis JL, et al. Treatment outcomes in a 10-years study of endogenous fungal endophthalmitis. *Ophthalmic Surg Lasers.* 1997; 28(3): 185-94.
22. Wolfensberger TJ, Gonvers M. Bilateral endogenous *Candida* endophthalmitis. *Retina.* 1998; 18(8): 280-1.
23. Akler ME, Vellend H, McNeely DM, Walmsley SL, Gold WL. Use of fluconazole in the treatment of candidal endophthalmitis. *Clin Infect Dis.* 1995; 20(3): 657-64.
24. Varma D, Thaker HR, Moss PJ, Wedgwood K, Innes JR. Use of voriconazole in *Candida* retinitis. *Eye.* 2005; 19(4): 485-7.
25. Motukupally SR, Nanapur VR, Chathoth KN, Murthy SI, Pappuru RR, Mallick A, et al. Ocular infections caused by *Candida* species: type of species, *in vitro* susceptibility and treatment outcome. *Indian J Med Microbiol.* 2015; 33(4): 538-46.
26. Elfiky N, Baldwin K. Brown Heroin-Associated *Candida albicans* ventriculitis and endophthalmitis treated with voriconazole. *Case Rep Neurol.* 2016; 8(2): 151-5.
27. Martínez-Vázquez C, Fernández-Ulloa J, Bordon J, Sopena B, de la Fuente J, Ocampo A, et al. *Candida albicans* endophthalmitis in brown heroin addicts: response to early vitrectomy preceded and followed by antifungal therapy. *Clin Infect Dis.* 1998; 27(5): 1130-3.
28. Sridhar J, Flynn HW, Kuriyan AE, Miller D, Albini T. Endogenous fungal endophthalmitis: risk factors, clinical features and treatment outcomes in mold and yeast infections. *J Ophthal Inflamm Infect.* 2013; 3(1): 60.

Recibido: 23 de marzo de 2018.

Aprobado: 08 de Octubre de 2018.

Isabel Ambou Frutos. Instituto Cubano de Oftalmología "Ramón Pando Ferrer". La Habana, Cuba. Correo electrónico: isabel.ambou@infomed.sld.cu
