



Fondo de ojo en el paciente crítico no neutropénico: endoftalmitis candidiásica

Eugenio Pérez Blázquez

Servicio de Oftalmología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid

Resumen

La candidiasis invasora (CI) es la causa más común de endoftalmitis endógena. La afectación ocular se produce entre los tres y los 15 días siguientes a la fungemia. Las dos formas características de presentación son la coriorretinitis candidiásica, que afecta a coroides y 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 las miodesopias. Clásicamente la anfotericina B, posteriormente el fluconazol y, actualmente, el voriconazol, 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. La utilización temprana de antifúngicos a la primera evidencia de infección en pacientes con riesgo de CI ha reducido de forma muy importante la incidencia de endoftalmitis fúngica, probablemente abortando lesiones coriorretinianas incipientes. No parece indicado el examen rutinario de fondo de ojo a pacientes sin hemocultivo positivo por *Candida*, aunque tengan factores de riesgo. En pacientes con cultivo positivo, si han sido tratados con antifúngicos de forma precoz, no presentan clínica que sugieran afectación ocular y no han sufrido alteración del nivel de conciencia durante el periodo de seguimiento, es muy dudosa la utilidad del estudio oftalmoscópico sistemático. Sin embargo, en los pacientes pediátricos con candidemia y enfermos críticos con candidiasis invasora debe realizarse fondo de ojo de forma rutinaria.

Palabras clave

Endoftalmitis, *Candida*, Candidemia, Alteraciones oculares, Fondo de ojo, Anfotericina B, Fluconazol, Voriconazol

Ophthalmoscopic examination in critically ill non-neutropenic patients: *Candida* endophthalmitis

Summary

Invasive *Candida* (IC) infection is the most common cause of endogenous endophthalmitis. Ocular candidiasis develops within three days and at least two weeks of fungemia. There are two characteristic ocular signs: *Candida* chorioretinitis defined as retina and choroid lesions without vitreal involvement, and *Candida* endophthalmitis defined as chorioretinitis with extension into the vitreous with characteristic fluffy balls. The most common initial visual symptoms are blurred vision and floaters. Amphotericin B, fluconazole and voriconazole are effective in the treatment of chorioretinitis; however, when vitreous is involved vitrectomy seems necessary. Early antifungal systemic treatment at first evidence of infection in patients at risk of IC, appears to decrease dramatically the incidence of endogenous fungal endophthalmitis, probably healing minimal chorioretinal infections. Routine ophthalmoscopic examination seems of little value in patients with positive blood culture, with early implementation of antifungal treatment, without symptoms of ocular infection and without impairment of the level of consciousness during the episode. However, periodic ophthalmoscopic examination should be performed in children with candidemia and critically ill patients with documented deep *Candida* infection.

Key words

Endophthalmitis, *Candida*, Candidiasis, Ocular findings, Ophthalmoscopic examination, Amphotericin B, Fluconazole, Voriconazole

Dirección para correspondencia:
Dr. Eugenio Pérez Blázquez
Servicio de Oftalmología
Hospital Universitario 12 de Octubre
Avda de Córdoba s/n
28041 Madrid, España
Tel.: +34 91 390 8248
E-mail: epblazquez@mi.madridtel.es

©2006 Revista Iberoamericana de Micología
Apdo. 699, E-48080 Bilbao (Spain)
1130-1406/01/10.00 Euros

La endoftalmitis endógena se define como una inflamación supurativa de la úvea con extravasación de leucocitos a cavidad vítrea y cámara anterior ocular originada por una patología sistémica preexistente. La endoftalmitis fúngica es la causa más común de endoftalmitis endógena infecciosa. En la tabla 1 se enumeran las distintas especies de hongos relacionadas con esta infección. *Candida* spp. es responsable de más del 85% de las endoftalmitis fúngicas; la especie dominante es *Candida albicans* (en más del 90% de los casos) [8,9,22].

Tabla 1. Endoftalmitis micóticas endógenas. Agentes causales (en orden de frecuencia).

	Género	Especie
Principal	<i>Cándida</i> spp. (> 85%)	<i>C. albicans</i> (> 90% del total) Otras especies de <i>Candida</i>
2º en frecuencia (raras)	<i>Aspergillus</i> spp.	<i>A. fumigatus</i> (>90% del total) Otras especies de <i>Aspergillus</i>
Muy raras		<i>Cryptococcus neoformans</i>

Endoftalmitis endógena por *Candida*. Patogenia

Aunque se han descritos infecciones por distintas especies de *Candida*, *C. albicans* es, con mucho, la más frecuente [3,8,19]. Diversos estudios clínicos y experimentales demuestran una mayor capacidad de *C. albicans* para colonizar y crecer en el ojo [6,10]. Edward y cols. [6] postulan que esta mayor patogenicidad se debe a una mayor resistencia de *C. albicans* a los factores de crecimiento tisular existente en los tejidos oculares, al menor aclaramiento de esta especie en el ojo y al mayor potencial de infiltración en estos tejidos.

En modelos experimentales de endoftalmitis inducida en conejos, hay afectación clínica coriorretiniana visible por oftalmoscopia desde el tercer día de la inoculación, con afectación ocular a los 14 días en el 88% de los conejos [5].

En pacientes con seguimiento oftalmológico semanal por candidemia se demostró la aparición de lesiones coriorretinianas en los tres días siguientes a la fungemia y hasta dos semanas después [11].

Con el paso al torrente circulatorio se produce la llegada del hongo al ojo, coloniza coroides y retina externa, se replica y crece hasta ocupar todo el espesor retiniano, para posteriormente invadir el vítreo. Todo esto induce una respuesta inflamatoria que desencadena el cuadro de endoftalmitis.

Factores predisponentes

Los factores predisponentes de endoftalmitis endógena por *Candida* se resumen en la tabla 2. La infección candidiásica en usuarios de drogas por vía parenteral (UDVP), asociada al uso de heroína marrón, se presenta con un síndrome característico que asocia lesiones cutáneas (nódulos y foliculitis, frecuentes en cuero cabelludo), osteomielitis, costochondritis y endoftalmitis [4]. Los síntomas oculares aparecen aproximadamente a los diez días de la inyección de heroína contaminada.

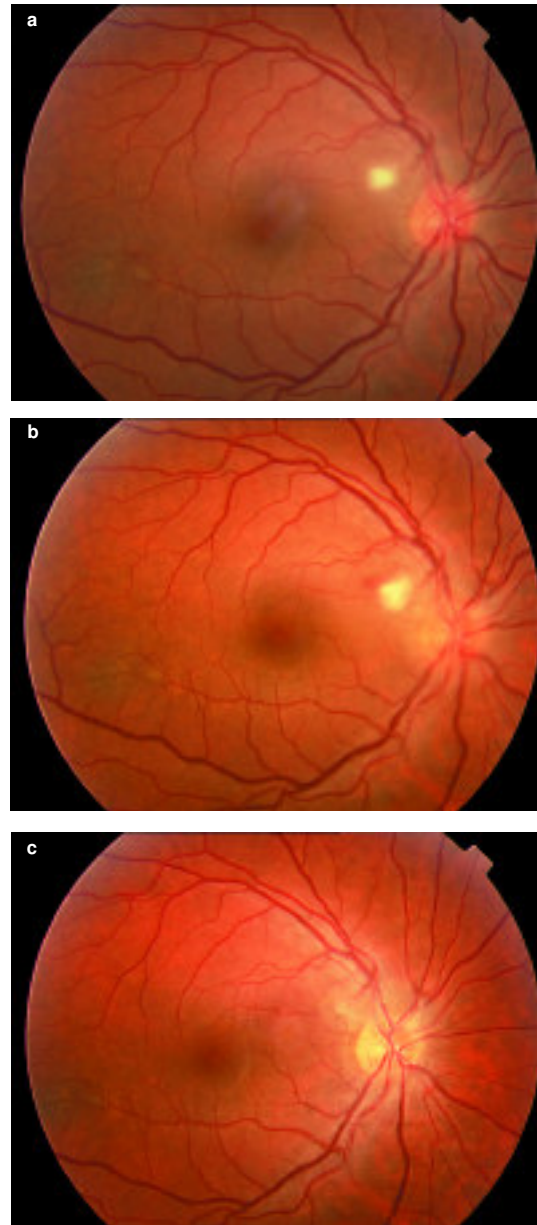


Figura 1. Fondo de ojo de un paciente con coriorretinitis por *C. albicans* tratado con fluconazol oral (200 mg/12 h) durante cinco semanas: a) Basal (previa al tratamiento): lesión coriorretiniana única, blanca, de bordes algodonosos peripapilar. b) A las dos semanas de tratamiento: crecimiento en tamaño, a pesar del tratamiento, pero sin progresión a vítreo. c) Una semana después de finalizar el tratamiento: resolución con gliosis residual peripapilar.

Exploración oftalmológica y correlación clínica

Según la evolución de la infección, se pueden definir dos formas clínicas:

Coriorretinitis candidiásica: lesión que afecta a coroides y retina, infiltrativa, redondeada, blanco-amari-llenta, sin o con afectación vítrea incipiente (Figura 1a). Es la forma clínica más precoz y la más frecuente de presentación [11,22].

En esta fase las alteraciones clínicas características son la disminución de la agudeza visual central, si se afecta la mácula, o visión borrosa por inicio de turbidez vítrea.

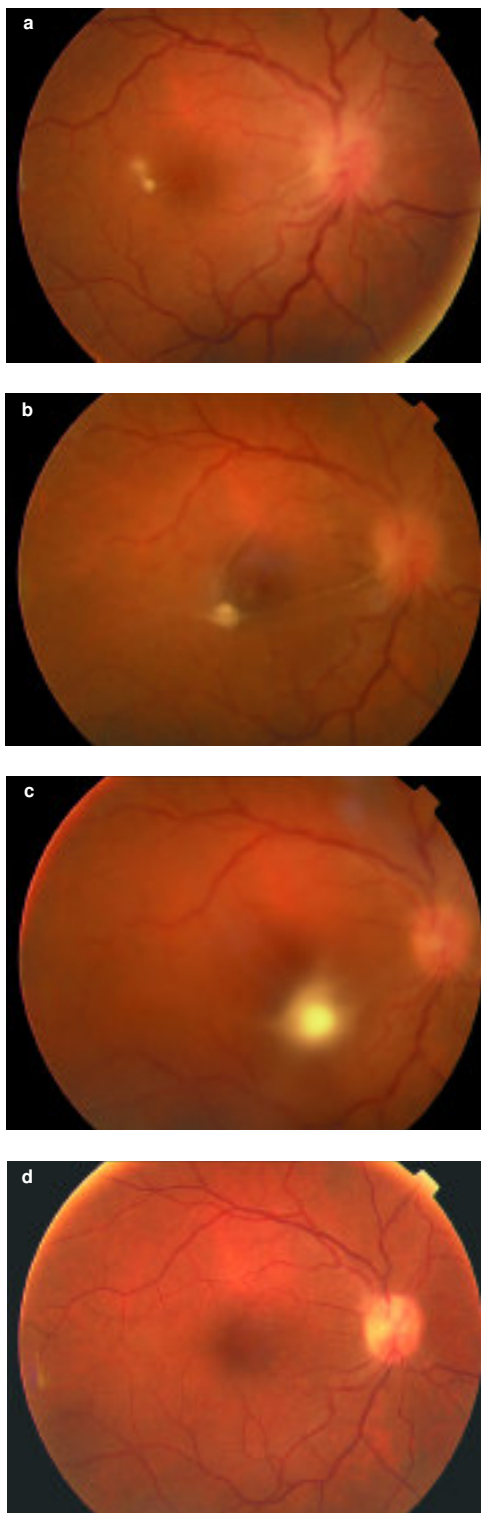


Figura 2. Fondo de ojo de una paciente con progresión a vítreo (endofalmitis por *C. albicans*) a pesar del tratamiento inicial con fluconazol oral y respuesta parcial al tratamiento intravítreo con anfotericina B. Precisó vitrectomía para la resolución de la infección. a) Basal (previa al tratamiento): lesión en fovea con invasión vítreo incipiente. Fluconazol oral (200 mg/12 h). b) A las dos semanas de tratamiento: progresión en forma de "perla vítreo". Inyección intravítrea de anfotericina B que estabiliza la lesión. c) Al mes de la inyección intravítrea: reactivación de las endofalmitis con clara progresión. Se realiza vitrectomía asociada a fluconazol oral (200 mg/12 h). d) A los dos años de la vitrectomía. Resolución completa.

Endofalmitis candidiásica: progresión vítreo evidente de una coriorretinitis preexistente o presencia de una o varias colonias vítreas flotantes, redondeadas, de bordes difusos, con aspecto algodonoso ("bolas de algodón" o "perlas vítreas") (Figuras 2b y 2c). Estas lesiones vítreas, tan características de esta infección, permiten hacer el diagnóstico en pacientes con factores de riesgo, incluso sin confirmación microbiológica.

La clínica característica en una primera fase es de miodesopsias o visión de "moscas volantes" (coincidente con el paso y crecimiento del hongo en el vítreo), progresiva visión borrosa por vitritis difusa, para posteriormente presentar dolor, fotofobia y ojo rojo al desarrollarse una uveítis anterior grave. El cuadro es bilateral en uno de cada tres pacientes, aunque casi siempre asimétrico en el tiempo.

La evolución sin tratamiento es tórpida, con formación de catarata, fibrosis vítreo-retiniana reactiva que conduce al desprendimiento de la retina por tracción y ptisis del globo ocular.

Tratamiento

El tratamiento clásico de la afectación ocular candidiásica es la anfotericina B intravenosa o intravítrea, asociada a vitrectomía si la invasión vítreo es manifiesta (endofalmitis). Existen pocos casos documentados de uso de anfotericina B liposomal en monoterapia (que sustituye en este momento a la anfotericina convencional), con resultados controvertidos [13,23].

El fluconazol oral ha demostrado su utilidad en el tratamiento de la forma coriorretiniana (Figuras 1a, 1b y 1c) [2,21] pero la efectividad disminuye en los casos de afectación vítreo establecida (Figuras 2a,2b, 2c y 2d) si no se asocia a vitrectomía [2,15,21].

El voriconazol presenta unos resultados prometedores en modelos experimentales [12] y en algunos casos de endofalmitis candidiásica tratados por vía oral, intravítrea, ambas o asociado a caspofungina por vía intravenosa [1].

Papel del examen del fondo de ojo en la candidiasis sistémica no asociada a UDVP

Diferentes trabajos de los años 1980 y 1990 establecen una frecuencia de afectación ocular en candidemia que oscilaba entre el 9 y el 37% [3,14,16]. Estas y otras publicaciones daban gran importancia al examen del "fondo de ojo" para detectar formas incipientes de infección ocular [17], lo que afianzó la idea aún vigente de que esta exploración es útil en pacientes con fiebre prolongada y factores de riesgo como método de detección de candidiasis diseminadas ocultas.

La revisión de trabajos más recientes refleja una frecuencia de infección ocular en el 2-3% de pacientes con candidemia demostrada y muy baja utilidad en detectar candidiasis diseminadas ocultas [9,18,20], por lo que no parece indicado realizar de forma rutinaria un examen de fondo de ojo a pacientes que no tengan confirmado un hemocultivo positivo por *Candida*, aunque tenga factores de riesgo. Incluso en pacientes con cultivo positivo, si han sido tratados con antifúngicos de forma precoz, no presentan clínica que sugiera afectación ocular (visión borrosa o de "moscas volantes", signos de ojo rojo o dolor), y no han sufrido alteración del nivel de conciencia durante el periodo de seguimiento, es muy dudosa la utilidad del estudio oftalmológico sistemático.

Tabla 2. Factores predisponentes de endoftalmitis endógena por *Candida*.

Principales	Probablemente asociados a los principales
UDVP (el más frecuente)	Tratamiento antibiótico prolongado
Tratamiento intravenoso prolongado	Inmunosupresión
Nutrición parenteral	Cirugía abdominal
	Prematuridad
	¿Corticoides sistémicos crónicos?

UDVP: usuario de drogas por vía parenteral

Las excepciones son los pacientes pediátricos con candidemia, en los que alrededor del 8% presentan afectación ocular [24], y la candidiasis invasora en el enfermo crítico. Se trata de pacientes sin posibilidad de referir ninguna alteración visual que alerte de las fases incipientes de la infección ocular y en caso de aparecer signos de sospecha (ojo rojo por inyección ciliar) se trataría de una fase avanzada de la enfermedad, lo que produciría graves

secuelas aun con el tratamiento adecuado. En Pediatría incluso se estima que en niños con factores de riesgo para la infección fúngica invasora y evidencia de colonización candidiásica, aunque sea superficial, debe explorarse el fondo de ojo [7].

Bibliografía

- Breit SM, Hariprasad SM, Mieler WF, Shah GK, Mills MD, Grand MG. Management of endogenous fungal endophthalmitis with voriconazole and caspofungin. *Am J Ophthalmol* 2005; 139: 135-140.
- Del Palacio A, Cuétara MS, Ferro M, Pérez-Blázquez E, López-Saña JA, Roiz MP, Carnevali D, Noriega AR. Fluconazole in the management of endophthalmitis in disseminated candidosis of heroin addicts. *Mycoses* 1993; 36: 193-199.
- Donahue SP, Greven CM, Zuravleff JJ, Eller AW, Nguyen MH, Peacock JE Jr, Wagener MW, Yu VL. Intraocular candidiasis in patients with candidemia. Clinical implications derived from a prospective multicenter study. *Ophthalmology* 1994; 101: 1302-1309.
- Drouhet E, Dupont B, Lapresie D, Ravisse P. Une nouvelle pathologie: candidose folliculaire et nodulaire avec des localisations ostéo-articulaires au cours de septicémies a *Candida albicans* chez les héroïnomanes. Mono- et polythérapie antifongiques. *Bul SoC. Fr Mycol Med* 1981; 10: 179-183.
- Edwards JE Jr, Montgomerie JZ, FoosRY, Shaw VK, Guze LB. Experimental hematogenous endophthalmitis caused by *Candida albicans*. *J Infect Dis* 1975; 131: 649-657.
- Edwards JE Jr, Montgomerie JZ, Ishida K, Morrison JO, Guze LB. Experimental hematogenous endophthalmitis due to *Candida*: species variation in ocular pathogenicity. *J Infect Dis* 1977; 135: 294-297.
- Enzenauer RW, Calderwood S, Levin AV, Elder JE, Morin JD. Screening for fungal endophthalmitis in children at risk. *Pediatrics* 1992; 90:451-457.
- Essman TF, Flynn HW Jr, Smiddy WE, Brod RD, Murray TG, Davis JL, Rubsamen PE. Treatment outcomes in a 10-year study of endogenous fungal endophthalmitis. *Ophthalmic Surg Lasers* 1997; 28: 185-194.
- Feman SS, Nichols JC, Chung SM, Theobald TA. Endophthalmitis in patients with disseminated fungal disease. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2002; 100: 67-70.
- Fujita NK, Henderson DK, Hockey LJ, Guze LB, Edwards JE Jr. Comparative ocular pathogenicity of *Cryptococcus neoformans*, *Candida glabrata*, and *Aspergillus fumigatus* in the rabbit. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1982; 22: 410-404.
- Krishna R, Amuh D, Lowder CY, Gordon SM, Adal KA, Hall G. Should all patients with candidemia have an ophthalmic examination to rule out ocular candidiasis? *Eye* 2000; 14: 30-34.
- Marangon FB, Miller D, Giaconi JA, Alfonso EC. In vitro investigation of voriconazole susceptibility for keratitis and endophthalmitis fungal pathogens. *Am J Ophthalmol* 2004; 137: 820-825.
- Neppert B, Guthoff R, Heidemann HT. Endogenous *Candida* endophthalmitis in a drug dependent patient: intravenous therapy with liposome encapsulated amphotericin B. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1992; 201: 122-124.
- Nolla-Salas J, Sitges-Serra A, Leon C, de la Torre MV, Sancho H. *Candida* endophthalmitis in non-neutropenic critically ill patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997; 16:256-257.
- Ohnishi Y, Tawara A, Murata T, Sakamoto T, Arakawa T, Ishibashi T. Postmortem findings two weeks after oral treatment for metastatic *Candida* endophthalmitis with fluconazole. *Ophthalmologica* 1999; 213: 341-344.
- Parke DW 2nd, Jones DB, Gentry LO. Endogenous endophthalmitis among patients with candidemia. *Ophthalmology* 1982; 89: 789-796.
- Piek JJ, Knot EA, Schooneveld MJ, Rietra PJ. Intraocular candidiasis in patients with candidemia. *Candidemia, look at the eyes. Intensive Care Med* 1988; 14: 173-175.
- Rodriguez-Adrian LJ, King RT, Tamayo-Derat LG, Miller JW, Garcia CA, Rex JH. Retinal lesions as clues to disseminated bacterial and Candidal infections: frequency, natural history, and etiology. *Medicine (Baltimore)* 2003; 82: 187-202.
- Schelenz S, Gransden WR. Candidaemia in a London teaching hospital: analysis of 128 cases over a 7-year period. *Mycoses* 2003; 46: 390-396.
- Scherer WJ, Lee K. Implications of early systemic therapy on the incidence of endogenous fungal endophthalmitis. *Ophthalmology* 1997; 104: 1593-1598.
- Smiddy WE. Treatment outcomes of endogenous fungal endophthalmitis. *Curr Opin Ophthalmol* 1998; 9: 66-70.
- 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-year study of 79 eyes of 46 patients. *Retina* 2001; 21: 203-209.
- Virata SR, Kylstra JA, Brown JC, Wohl DA, Cohen MS. Worsening of endogenous *Candida albicans* endophthalmitis during therapy with intravenous lipid complex amphotericin B. *Clin Infect Dis* 1999; 28: 1177-1178.
- Zaoutis TE, Greves HM, Lautenbach E, Bilker WB, Coffin SE. Risk factors for disseminated candidiasis in children with candidemia. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 635-641.