



# Revista Iberoamericana de Micología

www.elsevier.es/reviberoammicol



## Importancia de la vigilancia oftalmológica durante el tratamiento de la enfermedad invasora por *Candida*

Eugenio Pérez-Blázquez

Servicio de Oftalmología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

*Historia del artículo:*

Recibido el 3 de febrero de 2009

Aceptado el 16 de febrero de 2009

*Palabras clave:*

Alteraciones oculares

*Candida*

Candidiasis

Endoftalmitis

Equinocandinas

Examen de fondo de ojo

### RESUMEN

**Antecedentes:** La enfermedad invasora debida a *Candida* (EIC) es la causa más común de endoftalmitis endógena. Las 2 formas características de presentación son la coriorretinitis candidiásica, que afecta a coroides y retina sin afectar al vítreo, y la endoftalmitis candidiásica, con presencia de lesiones vítreas redondeadas. Los síntomas visuales más habituales son la visión borrosa y las miodesopsias.

**Objetivos:** Valorar en qué paciente con EIC debe realizarse una exploración oftalmológica y el momento más apropiado.

**Métodos:** Revisión bibliográfica en la base de datos PubMed/Medline sobre endoftalmitis asociadas a EIC en población pediátrica y adulta.

**Resultados y conclusiones:** Hay controversia en cuanto a la necesidad de realizar una exploración de fondo de ojo a todos los pacientes con EIC, debido a que la generalización del tratamiento temprano en estos pacientes ha supuesto una disminución marcada del número de infecciones oculares y de su gravedad. En un paciente con EIC tratado de forma temprana, sin síntomas oftalmológicos y sin alteración del grado de conciencia que le impida referir síntomas visuales durante el seguimiento, es muy dudosa la utilidad del estudio oftalmológico sistemático. Sin embargo, en pacientes sin posibilidad de referir ninguna alteración visual en la fase inicial de la infección ocular, como son los pacientes pediátricos con candidemia o los pacientes críticos con EIC, la exploración oftalmológica es obligada entre la primera y la segunda semanas de tratamiento, especialmente en los tratados con equinocandinas, por su baja penetración ocular.

© 2009 Revista Iberoamericana de Micología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### Ophthalmoscopic surveillance in treated patients with invasive *Candida* disease

#### ABSTRACT

**Background:** Invasive *Candida* disease (ICD) is the most common cause of endogenous endophthalmitis. 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 visual symptoms are blurred vision and floaters.

**Aims:** To define in which patients with ICD a surveillance ophthalmoscopic examination should be done.

**Methods:** We searched the PubMed/Medline data base *Candida* endophthalmitis in adult and paediatric patients with ICD.

**Results and conclusions:** The need of ophthalmoscopic examination in patients with ICD is controversial, partly due to the fact that early antifungal treatment leads to a significant decrease of endogenous *Candida* endophthalmitis. 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, ophthalmoscopic examination should be performed in children with candidemia and critically ill patients with documented ICD, in the second week of treatment, especially in echinocandin treatment.

© 2009 Revista Iberoamericana de Micología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

*Keywords:*

*Candida*

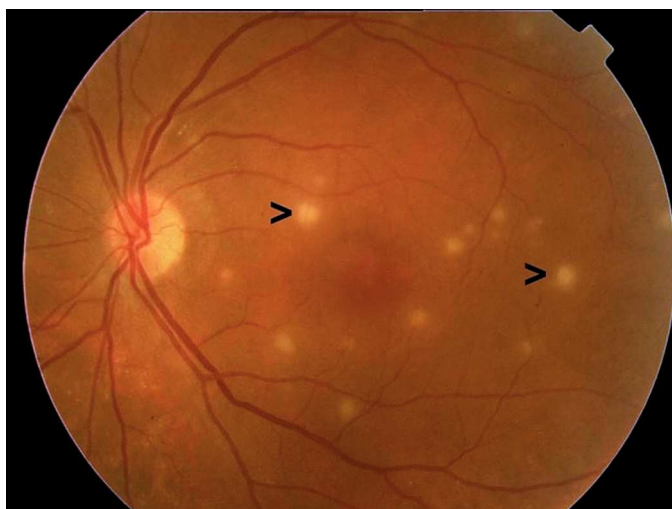
Candidiasis

Echinocandi

Endophthalmitis

Ocular findings

Ophthalmoscopic examination



**Figura 1.** Fondo de ojo: focos múltiples de coriorretinitis por *Candida albicans*.

La endoftalmitis infecciosa, una inflamación supurativa de la úvea debida a la acción de un agente infeccioso, es la complicación oftalmológica más frecuente en el contexto de una enfermedad invasora debida a *Candida* (EIC). La presencia de lesiones visibles en la exploración de fondo de ojo de estos pacientes se produce entre los 3 y los 15 días posteriores a la candidemia<sup>14</sup>.

Se diferencian 2 formas de presentación:

- Coriorretinitis candidiásica: lesión redondeada, de tamaño generalmente inferior a un cuarto del diámetro de papila, blanco-amarillenta, que afecta a coroides y retina. En ocasiones, hay una pequeña turbidez vítrea incipiente, adyacente a las lesiones retinianas (fig. 1). Es la forma más frecuente.
- Endoftalmitis candidiásica: progresión vítrea 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") (fig. 2).

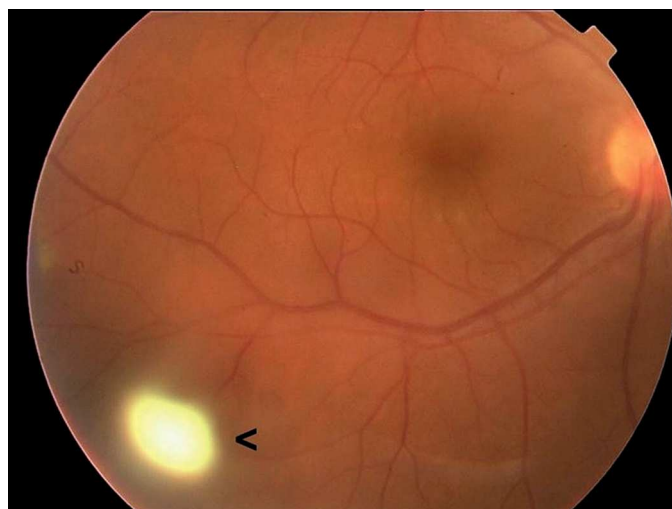
La sintomatología inicial es de miodesopsias (visión de "moscas volantes") que progresa a visión borrosa difusa, con dolor e hiperemia ocular por uveítis anterior. Sin tratamiento, se produce catarata, desprendimiento de retina y ptosis.

Hay experiencia en el tratamiento de la endoftalmitis candidiásica con las 3 clases de antifúngicos habitualmente utilizados en la candidiasis invasora: polienos (anfotericina B), azoles (fluconazol y voriconazol) y equinocandinas (caspofungina, micafungina y anidulafungina).

La anfotericina B, tanto en su forma de administración intravenosa, como intravítrea, ha demostrado su eficacia, aunque en casos de diseminación vítrea importante debe asociarse a vitrectomía<sup>13</sup>. La experiencia con anfotericina B liposomal en monoterapia es escasa y controvertida<sup>27</sup>.

Entre los azoles, el fluconazol se ha mostrado clínicamente eficaz en la forma coriorretiniana<sup>15,25</sup>, pero no en los casos de afectación vítrea establecida<sup>5,19</sup>, si no se asocia a vitrectomía<sup>125</sup>. El voriconazol se muestra eficaz en modelos experimentales<sup>17</sup> y en la clínica, tanto en tratamiento sistémico, como intravítreo<sup>3</sup>.

En modelo animal, las equinocandinas presentan una penetración ocular pobre, con concentraciones en humor vítreo y acuoso muy bajas o indetectables<sup>10,26</sup> y en retina y coroides a concentraciones bajas<sup>10</sup> o suficientes para inhibir una endoftalmitis<sup>26</sup>. Sin embargo, la experiencia acumulada en el tratamiento de pacientes con endoftalmitis candidiásica muestra resultados clínicos negativos de las equinocandinas en monoterapia, con valores de fármaco en vítreo inde-



**Figura 2.** Fondo de ojo: endoftalmitis por *Candida albicans*. Colonia vítrea flotante, redondeada, de bordes difusos, con aspecto algodonoso ("bola de algodón").

tectables<sup>9</sup>, aunque la asociación de equinocandinas y azoles sí es efectiva en el control de la infección ocular coriorretiniana<sup>3</sup>.

En resumen, la mayoría de antifúngicos sistémicos son eficaces en el tratamiento de las formas coriorretinianas de la infección, pero en los casos de progresión hacia vítreo es necesaria la inyección intraocular del antifúngico o realizar cirugía (vitrectomía)<sup>13</sup>.

#### **Importancia de la vigilancia oftalmológica en la enfermedad invasora por *Candida***

Se estima que la incidencia de endoftalmitis en EIC o candidemia oscila entre el 2 y el 40%<sup>11</sup>. Hay controversia en cuanto a la necesidad de realizar una exploración oftalmológica sistemática con midriasis farmacológica en todos los pacientes con candidemia o EIC. Si el tratamiento antifúngico ha sido temprano, no hay síntomas oftalmológicos y el paciente no ha presentado alteración del grado de conciencia que le impida referir síntomas visuales durante el período de seguimiento, es muy dudosa la utilidad del estudio oftalmológico sistemático<sup>20</sup>. No es el caso de los pacientes pediátricos con candidemia o EIC y la EIC en el paciente crítico, ya que son pacientes sin posibilidad de referir ninguna alteración visual en la fase inicial de la infección ocular.

#### **Candidiasis invasora en la edad pediátrica**

La prevalencia de endoftalmitis asociada a EIC en pacientes pediátricos oscila entre el 0 y el 8%<sup>2,6,8,28</sup>. En prematuros es inferior al 1%<sup>8</sup>.

En neonatos prematuros, las alteraciones oftalmológicas asociadas a candidemia o EIC presentan algunas particularidades respecto al resto de pacientes pediátricos y adultos.

- La posibilidad de formación de un absceso en cristalino al acceder el hongo por vía hematogena durante la fase permeable de la *tunica vasculosa lentis*. El tratamiento farmacológico posterior no suele ser efectivo, debido a la involución de esta estructura vascular en el desarrollo embrionario normal, lo que obliga a un tratamiento quirúrgico (lensectomía) en la mayoría de los pacientes para erradicar la infección<sup>2,4</sup>.
- Algunos estudios indican que los neonatos prematuros que experimentan una candidemia presentan un riesgo mayor de desarrollar formas graves de retinopatía del prematuro (ROP)<sup>2,18</sup>. Sin embargo, otros autores no creen que la candidemia sea un factor de riesgo independiente de ROP<sup>12</sup>.

El tratamiento antifúngico temprano y agresivo en pacientes pediátricos con EIC ha demostrado ser muy útil a la hora de disminuir la prevalencia de endoftalmitis, tanto en el paciente prematuro<sup>8</sup>, como en el resto de pacientes pediátricos<sup>6</sup>, en comparación con series antiguas<sup>7</sup>.

### Candidiasis invasora en el adulto

#### Paciente crítico no neutropénico

Aunque en la revisión bibliográfica la presencia de endoftalmitis candidiásica en pacientes no neutropénicos con candidemia oscila entre el 2 y el 40%<sup>11</sup>, la incidencia actual estaría más cercana al 3%<sup>23</sup>, en su mayoría en forma de coriorretinitis sin afectación vítrea. Los casos de prevalencia alta de afectación ocular se explicarían por interpretar como coriorretinitis candidiásica otras lesiones retinianas (exudados algodonosos, hemorragias y manchas tipo Roth -hemorragias con centro blanco-), más relacionadas con enfermedades sistémicas intercurrentes (hipertensión arterial, diabetes mellitus, alteraciones renales, etc.) que con una verdadera colonización ocular por *Candida*.

La explicación de la prevalencia menor de afectación ocular en los estudios más recientes sería la tendencia a iniciar el tratamiento de forma más temprana en estos pacientes, incluso de forma empírica, debido a la menor toxicidad de los nuevos antifúngicos y al avance en el diagnóstico microbiológico mediante el estudio de marcadores<sup>21,23,24</sup>.

#### Pacientes críticos neutropénicos

La incidencia de endoftalmitis en pacientes oncológicos con infección fúngica diseminada oscila entre el 5 y el 22%. En menos del 30% de los pacientes con endoftalmitis se cultiva *Candida* y se trata fundamentalmente de pacientes oncológicos con tumores sólidos<sup>15</sup>. En la actualidad, la endoftalmitis por *Candida* en pacientes oncohematológicos es excepcional, debido a la generalización, a partir de la década de 1980, del tratamiento empírico y/o profiláctico con fluconazol<sup>15</sup>.

Esta profilaxis ha modificado la epidemiología de la EIC en estos pacientes, con una práctica desaparición de EIC, a excepción de las enfermedades de brecha debidas a *Candida krusei* y *Candida glabrata*<sup>16</sup>. Esto justificaría la disminución progresiva de casos de endoftalmitis candidiásica en estos pacientes, así como la presencia de formas menos graves (coriorretinitis sin afectación vítrea)<sup>15,23,24</sup>.

### Conclusiones

En el pasado, el examen sistemático de fondo de ojo para confirmar una endoftalmitis candidiásica servía de base para iniciar un tratamiento en pacientes con EIC. Actualmente, con la disposición de fármacos menos tóxicos, el tratamiento se inicia en el momento en que se prueba la infección sistémica o, en pacientes de riesgo, se instaura de forma empírica y/o profiláctica sin tener evidencias de infección. Este inicio temprano del tratamiento antifúngico en pacientes con EIC ha supuesto una disminución marcada del número de infecciones oculares, además de una disminución de las formas más graves con colonización vítrea.

En muchas ocasiones, esto hace innecesario la exploración oftalmológica urgente en pacientes con tratamiento antifúngico temprano con medicamentos de penetración ocular demostrada, ya que, en el hipotético caso de una colonización coriorretiniana, la instauración temprana del medicamento evitaría la progresión del cuadro oftalmológico. Pero, ante la certeza de la pobre penetración ocular de las equinocandinas y la existencia de un caso documentado de endoftalmitis candidiásica durante el tratamiento intravenoso con equinocandinas<sup>22</sup>, es preciso realizar al menos un control de fondo

de ojo entre la primera y la segunda semanas en los pacientes tratados con este grupo de antifúngicos.

### Declaraciones del autor

El autor no tiene nada que declarar.

### Bibliografía

- Akler ME, Vellend H, McNeely DM, Walmsley SL, Gold WL. Use of fluconazole in the treatment of candidal endophthalmitis. *Clin Infect Dis*. 1995;20:657-664.
- Baley JE, Ellis FJ. Neonatal candidiasis: ophthalmologic infection. *Semin Perinatol*. 2003;27:401-405.
- 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.
- Clinch TE, Duker JS, Eagle RC Jr, Calhoun JH, Augsburger JJ, Fischer DH. Infantile endogenous *Candida* endophthalmitis presenting as a cataract. *Surv Ophthalmol*. 1989;34:107-112.
- 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, Hein E, Sinatra RB. Ocular involvement in children with candidemia. *Am J Ophthalmol*. 2003;135:886-887.
- Enzenauer RW, Calderwood S, Levin AV, Elder JE, Morin JD. Screening for fungal endophthalmitis in children at risk. *Pediatrics*. 1992;90:451-457.
- Fisher RG, Gary Karlowicz M, Lall-Trail J. Very low prevalence of endophthalmitis in very low birthweight infants who survive candidemia. *J Perinatol*. 2005;25:408-411.
- Gauthier GM, Nork TM, Prince R, Andes D. Subtherapeutic ocular penetration of caspofungin and associated treatment failure in *Candida albicans* endophthalmitis. *Clin Infect Dis*. 2005;41:e27-e28.
- Groll AH, Mickiene D, Petraitis V, Petraitis R, Ibrahim KH, Piscitelli SC, Bekersky I, Walsh TJ. Compartmental pharmacokinetics and tissue distribution of the antifungal echinocandin lipopeptide micafungin (FK463) in rabbits. *Antimicrob Agents Chemother*. 2001;45:3322-3327.
- Kannagara S, Shindler D, Kunimoto DY, Sell B, DeSimone JA. Candidemia complicated by endophthalmitis: a prospective analysis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2007;26:839-841.
- Karlowicz MG, Giannone PJ, Pestian J, Morrow AL, Shults J. Does candidemia predict threshold retinopathy of prematurity in extremely low birth weight ( $\leq 1000$  g) neonates? *Pediatrics*. 2000;105:1036-1040.
- Khan FA, Slain D, Khakoo RA. *Candida* endophthalmitis: focus on current and future antifungal treatment options. *Pharmacotherapy*. 2007;27:1711-1721.
- 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;14:30-34.
- Lamaris GA, Esmaeli B, Chamilos G, Desai A, Chemaly RF, Raad II, Safdar A, Lewis RE, Kontoyannis DP. Fungal endophthalmitis in a tertiary care cancer center: a review of 23 cases. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2008;27:343-347.
- Maertens J. Evaluating prophylaxis of invasive fungal infections in patients with haematologic malignancies. *Eur J Haematol*. 2007;78:275-282.
- Marangon FB, Miller D, Giacony JA, Alfonso EC. In vitro investigation of voriconazole susceptibility for keratitis and endophthalmitis fungal pathogens. *Am J Ophthalmol*. 2004;137:820-825.
- Noyola DE, Bohra L, Paysse EA, Fernandez M, Coats DK. Association of candidemia and retinopathy of prematurity in very low birthweight infants. *Ophthalmology*. 2002;109:80-84.
- 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.
- Pérez Blázquez E. Fondo de ojo en paciente crítico no neutropénico: endoftalmitis candidiásica. *Rev Iberoam Micol*. 2006;23:16-19.
- Pontón J, Del Palacio A. Avances y limitaciones del diagnóstico precoz de las infecciones invasoras causadas por levaduras. *Rev Iberoam Micol*. 2007;24:181-186.
- Reboli AC, Rotstein C, Pappas PG, Chapman SW, Kett DH, Kumar D, Betts R, Wible M, Goldstein BP, Schranz J, Krause DS, Walsh TJ; Anidulafungin Study Group. Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis. *N Engl J Med*. 2007;356:2472-2482.
- Rodríguez-Adrián 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.
- 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.
- Suzuki T, Uno T, Chen G, Ohashi Y. Ocular distribution of intravenously administered micafungin in rabbits. *J Infect Chemother*. 2008;14:204-207.
- 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.