

Endoftalmitis endógena bilateral por *Candida dubliniensis*. Primer caso en México

Luis Othon Gittins-Núñez,^a Fabiola Hernández-Núñez^b

Endogenous *Candida dubliniensis* endophthalmitis. First case in Mexico

Background: *Candida* endophthalmitis is related to immunosuppression state, intravenous catheters, invasive procedures and parenteral feeding. It is estimated that between 2% and 10% of endophthalmitis are endogenous, within fungal etiology the most frequently isolated microorganism is *Candida albicans*. The infection by *C. dubliniensis* is reported in less than 2 % of the cases of infection by *Candida* at systemic level and few reported cases of endophthalmitis. The clinical presentation is poor vision, vitritis, cottony deposits, chorioretinitis, and necrosis. The confirmatory diagnosis must be made with vitreous culture and the treatment is based on combination of vitrectomy and intravitreal antifungal.

Clinical case: It is reported a case of a patient with enterocutaneous fistula, long hospital stay with parenteral nutrition that cause endophthalmitis without immunosuppression.

Conclusions: Endogenous endophthalmitis by *C. dubliniensis* is barely documented in the literature. *Candida* endophthalmitis should always be considered in patients with risk factors, in order to provide timely diagnosis and appropriate management, yet the prognosis in these patients is poor for function and organ preservation and for life from complications involving these patients from associated pathologies.

Keywords Palabras clave

<i>Candida dubliniensis</i>	<i>Candida dubliniensis</i>
Endophthalmitis	Endoftalmitis
antifungal	Antifúngicos

La endoftalmitis endógena causada por hongos es una infección grave con secuelas visuales devastadoras. Se reporta que entre un 2 y un 10 % del total de los casos de endoftalmitis son de causa endógena y se relacionan con estados de inmunodepresión, catéteres intravenosos, uso indiscriminado de antibióticos, uso de drogas intravenosas y nutrición parenteral. La gran mayoría de las infecciones fúngicas están producidas por *Candida albicans*, mientras que las infecciones por especies no *albicans* han sido poco documentadas. La especie *Candida dubliniensis* fue identificada como nueva especie en 1995 por J. Sullivan. El aislamiento se realizó en Dublín, Irlanda, razón por la que se denominó “*dubliniensis*” en un paciente VIH positivo con infección orofaríngea.¹

Se han reportado solo tres casos de endoftalmitis por *Candida dubliniensis* hasta el 2012 en América del Norte.²

Los síntomas de presentación son: disminución de la agudeza visual, brusca aparición de miosis y dolor ocular. Diversas series reportan hasta un 65 % de afección bilateral, por lo que es necesario revisión del ojo contralateral.³

Clinicamente las lesiones retinianas son inicialmente focales, profundas, blancas y de aspecto algodonoso. La retinitis se extiende por contigüidad al vítreo que cursa con vitritis; pueden llegar a formarse pequeños abscesos que generen focos vítreos arrosariados o en collar de perlas, lo cual puede estar asociado con uveítis anterior.³

De primera instancia, el diagnóstico es principalmente clínico con el aspecto oftalmoscópico típico de las lesiones asociado a una historia clínica con factores de riesgo para este tipo de endoftalmitis. El diagnóstico confirmatorio es microbiológico con cultivo vítreo. Se recomienda que no se haga por punción vítreo debido a la baja tasa de positividad y al alto grado de complicaciones. Es preferible la vitrectomía posterior vía pars plana, ya que es diagnóstica y terapéutica.³

El tratamiento empírico propuesto es:

- Primario: de 0.7 a 1 mg/kg de anfotericina B con 25 mg/kg de 5-flucitosina o entre 6 y 12mg/kg de fluconazol diarios. Asimismo,

^aMédico residente, Hospital de Oftalmología

^bServicio de Retina, Hospital de Oftalmología

Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Distrito Federal, México

Comunicación con: Luis Othon Gittins-Núñez
Teléfono: (55) 044 5456 7124 (celular)
Correo electrónico: gittinsothon@hotmail.com

Recibido: 05/05/2014

Aceptado: 06/10/2014

Introducción: los casos de endoftalmitis por *Candida* se relacionan con estados de inmunodepresión, catéteres intravenosos, procedimientos invasivos y alimentación parenteral. Se estima que entre el 2 % y el 10 % de las endoftalmitis son endógenas. Dentro de la etiología fúngica, *Candida albicans* es el microorganismo más frecuentemente aislado. La infección por *C. dubliniensis* se reporta en menos del 2 % de los casos de infección por *Candida* a nivel sistémico y hay pocos casos reportados de endoftalmitis. La presentación clínica consiste en baja visual, vitreítis, depósitos algodonosos, coriorretinitis y necrosis retiniana. El diagnóstico confirmatorio se

debe realizar con cultivo vítreo y el tratamiento se basa en la combinación de antifúngicos intravítreos y vitrectomía.

Caso clínico: se trata paciente con fistula enterocutánea larga estancia intrahospitalaria con NPT que cursa con endoftalmitis bilateral sin inmunodepresión.

Conclusiones: la endoftalmitis por *Candida* siempre debe tomarse en cuenta en pacientes con factores de riesgo para poder brindar un diagnóstico oportuno y un adecuado manejo. Aun así, el pronóstico en estos pacientes es malo para la función, la conservación del órgano y para la vida debido a las complicaciones por patologías asociadas.

Resumen

vitrectomía para pacientes con endoftalmitis grave o vitritis.

- Alternativo: de 3 a 5 mg/kg de anfotericina B diarios, 6 mg/kg de voriconazol cada 12 horas por dos dosis y luego de 3 a 4 mg/kg cada 12 horas.
- Inyección intravítrea de 5 a 10 µg/0.1 ml de anfotericina o 100 µg/0.1 ml de voriconazol, 0.4 mg/0.1 ml de dexametasona. Dosis respuesta.
- La terapia dura, al menos, de 4 a 6 semanas a partir de la valoración de la evolución del cuadro.⁴

El patrón de sensibilidad que presenta la *C. dubliniensis* destaca su alta sensibilidad frente a los antifúngicos utilizados empíricamente, con salvedad del fluconazol, que destaca como mecanismo de resistencia más frecuente la sobreexpresión de la proteína Mdr1p.⁵



Figura 1 Micosis plantar. Pie derecho de la paciente. Se observan zonas de descamación, enrojecimiento, maceración grietas y fisuras, además de olor característico, muy sugerente de micosis plantar

Caso clínico

Se trata de una paciente de 62 años que reside en México, D.F., con antecedentes personales patológicos de micosis plantar crónica sin tratamiento (figura 1) y que cursó con cuadro de neumonía adquirida en la comunidad, la cual se complicó con una colitis pseudomembranosa. La paciente fue ingresada a gastrocirugía por perforación de ciego. Se le realizó colectomía total complicada por fistula enterocutánea y la paciente tuvo una larga estancia intrahospitalaria, bajo nutrición parenteral, debido a sepsis abdominal y persistencia de fistula enterocutánea. Refirió baja visual bilateral de tres semanas de evolución.

A la exploración se encontró agudeza visual (AV) del ojo derecho (OD) MM a 1 m. NM OI

20/400(.)20/50, celularidad en cámara anterior. En el fondo de ojo bilateral se observaron lesiones blanquecinas algodonosas en vítreo y en la interfase vitreo-retiniana sobre área macular en el OD y en periferia en el OI (figura 2). De acuerdo con la exploración oftalmológica y sus antecedentes, se realizó diagnóstico de presunción de endoftalmitis micótica en ambos ojos. Se inició manejo empírico con anfotericina B vía endovenosa. Debido a las características se decidió realizar vitrectomía diagnóstica y terapéutica en el OD con aplicación de intravítreos: anfotericina B + 5.5 µg voriconazol 100 µg AO. Una semana después se realizó vitrectomía en el OI. Tras recibir resultados de cultivo vítreo se aisló la *Candida dubliniensis* resistente a anfotericina B y susceptible a voriconazol.

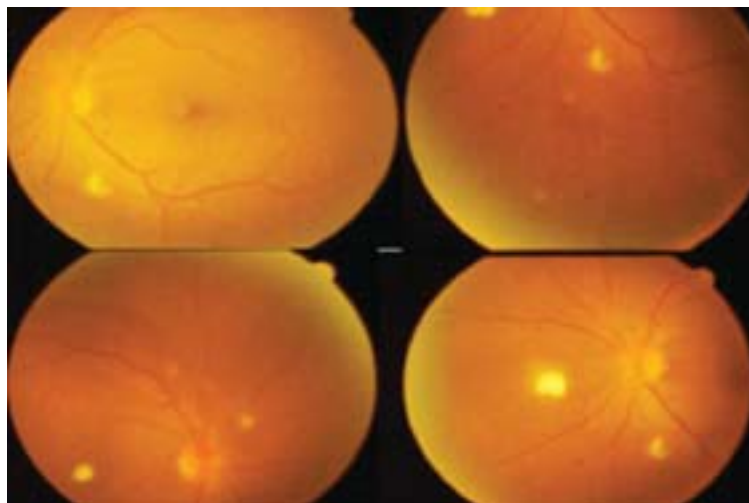


Figura 2 Oftalmoscopia inicial. Se observan lesiones algodinosas de aspecto cremoso en vítreo e interfase vitreoretiniana, con vitritis en ojo derecho, sobre área macular y periferia en ojo izquierdo

zol. Se suspendió la anfotericina B y se empleó tratamiento con voriconazol intravítreo semanal en tres dosis (200 µg/mL) y endovenoso. Se continuó seguimiento con oftalmoscopia indirecta y tomografía de coherencia óptica (OCT) (figura 3). Dada la favorable evolución (cuadro I, figuras 4 y 5) se decidió finalizar el tratamiento y se realizaron controles. Actualmente la paciente se encuentra estable, con lesiones inactivas, aunque con secuelas visuales en el OD por cicatriz macular.

Discusión

La endoftalmitis endógena es una infección sumamente grave. Son varios reportes que describen AV finales de cuenta de dedos o mejores en solo 33 % y enucleaciones o evisceraciones como tratamiento definitivo en el 16 % de los pacientes. La mayoría de las endoftalmitis endógenas por *Candida* son atribuidas a

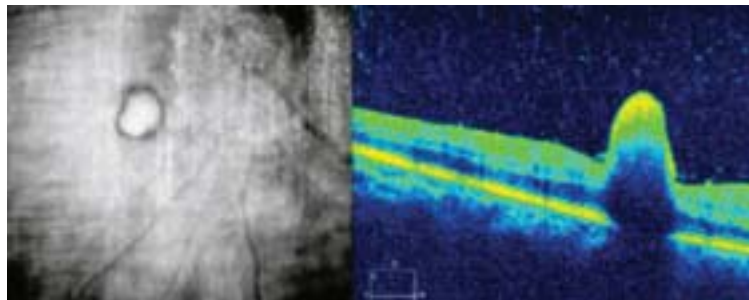


Figura 3 Tomografía de coherencia óptica (OCT) inicial. Al inicio se observa una tomografía de coherencia óptica del ojo derecho con lesión macular, cambios en la interfase vitreoretiniana y vitreítis

la *C. albicans*. Hasta el 2012 solo se habían reportado tres casos de endoftalmitis por *Candida dubliniensis* en Norteamérica. La *C. dubliniensis* tiene una distribución mundial y la mayoría de las cepas aisladas son susceptibles a la anfotericina B y azoles.⁶ El manejo terapéutico adecuado es complicado por la característica oportunista de los hongos, además de la baja penetración intraocular de la mayoría de los antifúngicos empleados. En el caso de nuestra paciente está indicada como primera elección la vitrectomía debido al involucro de cámara anterior y vitritis intensa. La aplicación de intravítreos asegura concentraciones terapéuticas adecuadas. Es importante conocer que la candidiasis intraocular puede ser la causa de uveítis anteriores intensas, muy sinequiantes y fibrinoides, incluso con hipopión, dentro de la progresión de la inflamación hacia el segmento anterior. Esta uveítis anterior no indica infiltración por el hongo del iris o cuerpo ciliar; más bien se trata de una reacción inflamatoria estéril asociada.⁷

Tras recibir el reporte microbiológico, se decidió suspender el tratamiento con anfotericina B y empezar a administrar voriconazol, lo cual tuvo una respuesta favorable. La penetración intraocular de voriconazol se ha reportado en múltiples series, las cuales reportan que se han obtenido resultados satisfactorios. Durante todo el tratamiento se realizó un control integral por el área de Medicina Interna para vigilar efectos sistémicos de la terapéutica.

En este caso hubo una excelente respuesta clínica a la aplicación de intravítreos. Los objetivos de la vitrectomía consistieron en eliminar la infiltración vítreo, reducir la carga fúngica y favorecer la difusión intraocular de voriconazol, a fin de obtener la muestra vítreo que permitiera establecer el diagnóstico etiológico de certeza. La obtención del antibiograma fue esencial para el manejo por la resistencia reportada ante la administración de anfotericina B. No se observaron complicaciones relacionadas con la vitrectomía (entre las que está el desprendimiento de retina como una de las más reportadas).

El diagnóstico diferencial debe hacerse con las lesiones de aspecto similar, fundamentalmente con retinitis toxoplásmica, necrosis retiniana aguda herpética en fases iniciales, otras endoftalmitis endógenas, uveítis sifilítica y linfoma intraocular.⁸

Con la retinitis toxoplásmica se puede hacer más difícil el diagnóstico diferencial. Se diferencia de la vitritis en que aquella está más localizada en la lesión, su curso es menos violento y progresivo, y nunca presenta crecimiento y proliferación hacia el vítreo con siembras o bolas de algodón, las cuales son características de la candidiasis. Además se suele asociar una elevada frecuencia de afectación cerebral debido a toxoplasma. Esta afectación se puede notar en la

Cuadro I Respuesta al tratamiento

Procedimiento	Agudeza visual	Clínica-fondo ojo
Sin tratamiento	OD: Movimiento manos 1mt OI: 20/60	AO vítreo turbio++, lesiones algodonosas aperladas
Vitrectomía OD 1º Intravítreos AO	OD: 20/400 OI: 20/50	OD: lesión foveal 100 mcs disminuidas OI: celularidad + lesiona nasal 400 mcs AO lesiones periféricas disminuidas
Vitrectomía OI 2ª intravítreos AO	OD: 20/140 OI: 20/160	AO: signos incipientes de cicatrización, disminución del tamaño de las lesiones
3º intravítreos AO	OD: 20/60 OI: 20/25	AO: lesiones disminuidas aspecto cicatricial

OD = ojo derecho; OI = ojo izquierdo; AO = ambos ojos

tomografía axial computarizada/resonancia nuclear magnética.⁸

Conclusión

La endoftalmitis endógena por *Candida dubliniensis* es una patología rara, de la cual se han reportado hasta el 2013 solo tres casos en Norteamérica. Éste es el primer caso reportado en México. La incidencia de Candidemia debido a *C. dubliniensis* tampoco se conoce con certeza debido a la dificultad técnica que implica la diferencia morfológica con *C. albicans*. Sin embargo es de suma importancia el correcto aislamiento y la tipificación de la especie de *Candida* debido a la diversa resistencia que cada especie presenta a los antifúngicos.⁹

La paciente en este caso cuenta con varios factores de riesgo que deben incidir en que se sospeche de endoftalmitis micótica. Dichos factores son la nutrición parenteral, el uso de catéteres intravenosos, una larga estancia hospitalaria, procedimientos quirúrgicos abdominales y la múltiple terapia antibiótica que recibió. El resultado en este caso fue muy favorable, pues el tratamiento se sustentó en los reportes microbiológicos.

Entre el 20 y el 60 % de las muestras obtenidas por paracentesis de humor acuoso o vítreo son negativas, además de que aumenta el riesgo de desprendimiento de retina debido al aumento de tracciones de membranas retinianas. La biopsia de lesiones por vitrectomía resulta positiva en un alto porcentaje, además de que es un procedimiento diagnóstico y terapéutico.

Dadas las condiciones sépticas de la inyección de la droga, nunca debe olvidarse la posibilidad no excepcional de endoftalmitis endógenas mixtas (cándida + *Pseudomona maltophilia*/*Staphylococcus*/

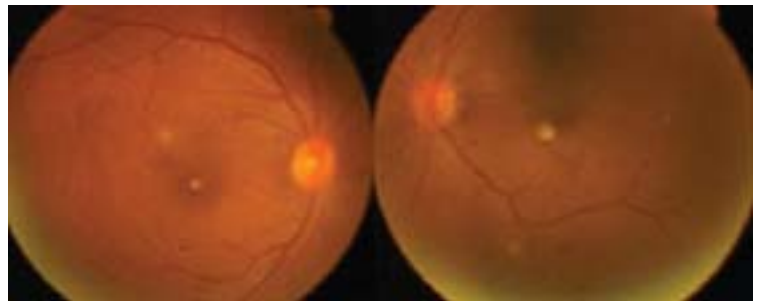


Figura 4 Oftalmoscopia al finalizar el tratamiento. Se observan lesiones algodonosas de aspecto cremoso en vítreo e interfase vitreoretiniana, con vitritis en ojo derecho, sobre área macular y periferia en ojo izquierdo. Imágenes tras finalizar el tratamiento. En ellas se observa una clara mejoría hasta la inactivación del cuadro

Bacillus cereus/etcétera), por lo que el cultivo debe realizarse también para bacterias aerobias y anaerobias, e inicialmente se debe valorar la asociación de la anfotericina B a un antibiótico de amplio espectro.¹⁰

Para un diagnóstico oportuno, y con esto una terapéutica adecuada, es necesario tener siempre en

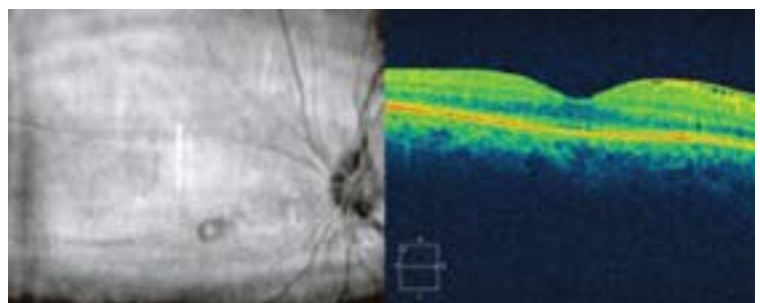


Figura 5 Tomografía de coherencia óptica (OCT) al finalizar tratamiento. Después de la vitrectomía y tres dosis de voriconazol, en esta tomografía de coherencia óptica del ojo izquierdo se observa disminución en micras de la lesión y datos de involución franca, con lesión residual en la cavidad vítrea sin siembras en periferia extrema y membrana epirretiniana que no involucra área foveolar

cuenta los factores de riesgo asociado a endoftalmitis por *Candida* para favorecer el pronóstico. Aun así es un reto terapéutico, por lo regular, con malos resultados, debido a las asociaciones sistémicas que presentan estos pacientes. Para iniciar tratamiento no es imprescindible llegar al diagnóstico de confirmación micológica intraocular, pues muchas veces no será posible.

Son necesarios más estudios epidemiológicos para definir el manejo terapéutico de *C. dubliniensis*, así como la frecuencia de asociación con endoftalmitis endógena.

Los resultados finales dependen de un diagnóstico y tratamiento oportuno. En los casos de opacidades vítreas, infiltración a la retina con proximidad al nervio óptico y área foveal o agudeza visual menor o igual a cuentadados, la vitrectomía diagnóstica y terapéutica debe ser considerada.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno en relación con este artículo.

Referencias

1. Sullivan D.J, Morgan G, Pinjon E, et al. Comparison of the epidemiology, drug resistance mechanisms, and virulence of *Candida dubliniensis* and *Candida albicans*. *FEMS Yeast Res* 2004; 4:369-376.
2. Rosenberg E, Youssef DA, Safdar S, Third case of *Candida Dubliniensis* endogenous endophthalmitis in North America: case report and review of the literatura, *Int Ophthalmol*. 2013 Nov 14. [Epub ahead of print]
3. Moloney TP, Park,J, *Candida Dubliniensis* endophthalmitis: five cases over 15 years, *J Ophthalmic Inflamm Infect*. 2013 Nov 19;3(1):66.
4. Peter G. Pappas, Guías de práctica clínica para el manejo de la candidiasis: actualización del 2009, de la Infectious Diseases Society of America, *Clinical Infectious Diseases* 2009; 48:T1–T35
5. Kalkanci A. Ocular Fungal Infections. *Curr Eye Res* 2010;18-21AL MOSAID A, SULLIVAN DJ, COLEMAN DC. Differentiation of *Candida dubliniensis* from *Candida albicans* on Pal's Agar. *J Clin Microbiol* 2003; 41:4787-4789.
6. Zhang Y, Wang W. Treatment outcomes after pars plana vitrectomy for endogenous endophthalmitis. *Retina* 2005; 25: 746-750.
7. Turno K. Early vitrectomy and diagnostic testing in severe infectious posterior uveitis and endophthalmitis. *Med Sci Monit* 2010;16:296-300.
8. España E, Navea A, Díaz M. Retinitis y endoftalmitis por *Candida* en usuarios de drogas por vía parenteral. *Oftalmo*, Sociedades Oftalmológicas Españolas. Disponible en: <http://www.oftalmo.com/publicaciones/sida/CAP42.HTM>
9. Jabra-Rizk MA, Falkler WA Jr, Merz WG, Baqui AAMA, Kelley JI, Meiller TF. Retrospective identification and characterization of *Candida dubliniensis* isolates among *Candida albicans* clinical laboratory isolates from human immunodeficiency virus (HIV)-infected and non-HIV-infected individuals. *J Clin Microbiol*. 2000
10. Sallam A, Taylor SRJ, Khan A, McCluskey P, Lynn WA, Manku K, Pacheco PA, Lightman S. Factors determining visual outcome in endogenous *Candida* endophthalmitis. *Retina*. 2012;3:1129–1134