

Diagnóstico y manejo de la candidiasis ocular con neovascularización coroidea mediante imagen multimodal

Diagnosis and management of ocular candidiasis with choroidal neovascularization using multimodal imaging

Álvaro Tello Fernández^{1,2*}, Martín Puzo Bayod^{1,2}, Nieves Pardiñas Barón^{1,2}, Silvia Méndez Martínez^{1,2} y Óscar Ruiz Moreno^{1,2}

¹Servicio de Oftalmología, Hospital Universitario Miguel Servet; ²Grupo de investigación Miguel Servet en Oftalmología (GIMSO), Instituto de Investigación Sanitaria de Aragón (IISA). Zaragoza, España

Resumen

La afectación ocular secundaria a candidemia suele ocurrir frecuentemente en pacientes cuyo estado de salud se encuentra comprometido, ya sea por déficits inmunitarios, presencia de catéteres o cirugías recientes. Por ello es necesario realizar un diagnóstico temprano unido a un seguimiento estrecho de la enfermedad. Actualmente existen diversas opciones de diagnóstico por imagen que nos permiten llevar a cabo esta evaluación, permitiéndonos hacer un seguimiento del proceso inflamatorio e infeccioso, así como identificar las complicaciones que pueden surgir en este. Presentamos el caso de una paciente mujer de 22 años con coriorretinitis por *Candida* en el contexto de un ingreso hospitalario por reintervención de cirugía bariátrica. Durante el trascurso de la enfermedad fue tratada con antifúngicos intravenosos, pasando a tratamiento intravítreo con voriconazol y aflibercept en el ojo derecho por la progresión de la infección y la aparición de una membrana neovascular coroidea, detectada por medio de la imagen multimodal.

Palabras clave: *Candida*. Imagen multimodal. Coriorretinitis. Endoftalmitis. Membrana neovascular coroidea. Neovascularización coroidea inflamatoria.

Abstract

Ocular involvement secondary to candidemia usually occurs in patients whose health status is compromised, either due to immunological deficits, the presence of catheters or recent surgeries. Therefore, it is necessary to make an early diagnosis together with a close monitoring of the disease. Nowadays, there are many diagnostic imaging options that allow us to carry out this evaluation, and also to monitor the inflammatory and infectious process, as well as identify the complications that arise in it. We present the case of a 22-year-old female patient with candida chorioretinitis in the context of a hospital admission for reintervention of bariatric surgery. During the course of the disease, she was treated with intravenous antifungals, switching to intravitreal treatment with voriconazole and aflibercept in the right eye due to the progression of the infection and the appearance of a choroidal neovascular membrane, detected through multimodal imaging.

Keywords: *Candida*. Multimodal imaging. Chorioretinitis. Endophthalmitis. Choroidal neovascular membrane. Inflammatory choroidal neovascularization.

*Correspondencia:

Álvaro Tello-Fernández
E-mail: atello94u@gmail.com

Fecha de recepción: 10-09-2021
Fecha de aceptación: 15-05-2022
DOI: 10.24875/RMO.M22000231

Disponible en internet: 11-07-2022
Rev Mex Oftalmol. 2022;96(4):162-167
www.rmo.com.mx

0187-4519 / © 2022 Sociedad Mexicana de Oftalmología. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La candidiasis ocular tiene una incidencia del 2-26.5% en los pacientes con candidemia según las diferentes series^{1,2}. Se han descrito dos entidades clínicas: coriorretinitis, cuando las lesiones se limitan a coroides y retina; y endoftalmitis, en el caso de que haya extensión al humor vítreo, normalmente manifestada como esferas algodonosas o «perlas vítreas». Esta última es frecuente en los casos en los que la exploración viene motivada por la clínica ocular, y aparece raramente en el contexto de pacientes con candidemia conocida por hemocultivo en los que se ha iniciado ya una terapia antifúngica sistémica^{1,3}. Los factores de riesgo para el desarrollo de la afectación ocular son los mismos que favorecen encontrar hemocultivos positivos: catéter venoso central, nutrición parenteral total, uso de antibióticos de amplio espectro, cirugía abdominal reciente, neutropenia y terapia con glucocorticoides⁴.

Debido a que la candidiasis ocular puede ser inicialmente silente desde el punto de vista clínico, o los pacientes presentar un estado funcional que les impide manifestar sus síntomas, algunos autores defienden la necesidad de hacer un examen fundoscópico en todo paciente con candidemia al inicio del diagnóstico, y seriadamente mientras los hemocultivos se mantengan positivos¹. Sin embargo, la Sociedad Española de Inflamación Ocular (SEIOC) recomienda realizar el cribado cuando el paciente refiera sintomatología².

La pérdida de visión suele ser común en mayor o menor grado en caso de afectación vítrea, o cuando el foco retinocoroideo se encuentra próximo a la fovea, pero las consecuencias visuales finales no pueden determinarse hasta semanas o meses tras el inicio de la enfermedad. Salvo en los casos de no percepción de luz, la visión suele mejorar una vez resuelto el proceso inflamatorio. Aunque el pronóstico visual se prevea pobre, siempre merece la pena realizar un diagnóstico y tratamiento precoces con un seguimiento estrecho con el objetivo de conseguir la mejor agudeza visual (AV) final⁴. Gracias a la imagen retiniana multimodal podemos establecer un diagnóstico inicial certero y seguir de forma estrecha la evolución del proceso infeccioso e inflamatorio, así como diagnosticar sus complicaciones, como: desarrollo de neovascularización coroidea (NVC), progresión de los focos vítreos, formación de membranas epirretinianas (MER), agujeros maculares o desprendimiento de retina.

Caso clínico

Presentamos el caso de una paciente mujer de 22 años, hospitalizada en el contexto de una reintervención de cirugía bariátrica por obstrucción de *sleeve* gástrico. Durante esta, presentó varios episodios febriles con hemocultivos positivos para *Staphylococcus epidermidis* y *Candida albicans* sensible a fluconazol, voriconazol y anfotericina, por lo que se solicitó al servicio de oftalmología la valoración del fondo de ojo para descartar la afectación ocular. En ese momento la paciente estaba recibiendo tratamiento intravenoso con 600 mg de fluconazol cada 24 horas.

Durante la primera exploración realizada a pie de cama con oftalmoscopia indirecta, la paciente no refirió pérdida de AV; sin embargo se detectaron varias hemorragias con centro blanco (*Roth spots*) difusas en polo posterior. Ante este hallazgo se decidió continuar con la evaluación en las consultas de oftalmología.

A los tres días, la paciente refirió pérdida de AV, constatándose 0.16 en ojo derecho (OD) y 1.0 en ojo izquierdo (OI). En la biomicroscopia de polo anterior se observaron signos inflamatorios (Tyndall de dos cruces en OD y una en OI, así como inyección ciliar). Se realizaron fotografías de control de fondo de ojo (Clarus 700, Carl Zeiss Meditec Inc. Dublin, California, EE.UU.), en las que se objetivaron las manchas de Roth asociadas a exudados blanquecinos compatibles con infiltración corioidea candidiásica (Fig. 1A). La angiografía fluoresceínica (AGF) (Canon CF-60, Canon Inc., Tokio, Japón) destacó una leve difusión papilar con integridad de la vasculatura retiniana (Fig. 1B). La tomografía de coherencia óptica de dominio espectral (SD-OCT, Spectralis, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Alemania) mostró lesiones hiperreflectivas bien delimitadas en capas externas con sombras lumínicas posteriores y puntos hiperreflectivos tanto en retina como en vítreo (Fig. 1C). Tras la valoración inicial con imagen multimodal, y ante la alta sospecha de coriorretinitis candidiásica sin afectación vítrea se reforzó el tratamiento con fluconazol intravenoso a 400 mg cada 12 horas.

Los controles posteriores mediante retinografía y SD-OCT revelaron la regresión de todas las lesiones del OI y de la mayoría del OD. Sin embargo, se constató en OD el crecimiento de la lesión subfoveal y parafoveal inferior con migración de los focos de las capas más internas hacia el vítreo (Fig. 2 A-C). Debido a esta progresión a endoftalmitis se pautó tratamiento intravítreo con voriconazol (100 µg/0.1 ml), y se sustituyó el tratamiento sistémico por voriconazol 300 mg cada 12 horas por su mayor penetrancia en los tejidos

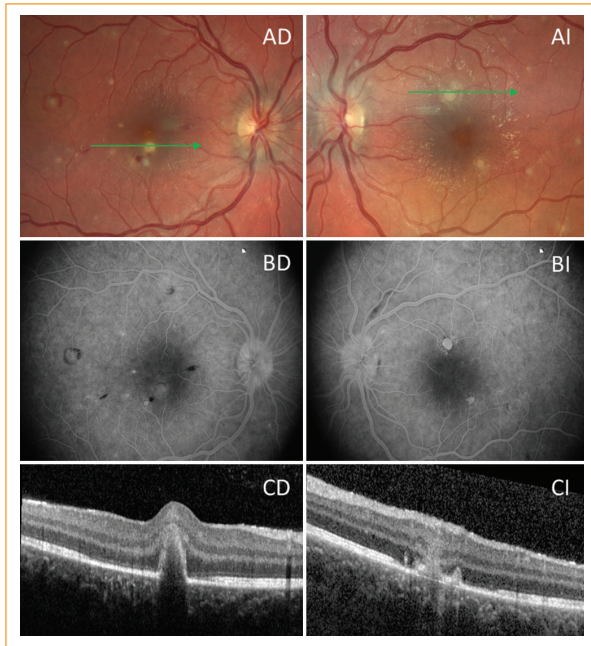


Figura 1. Imagen multimodal inicial de los ojos derecho (D) e izquierdo (I). **A:** fotografías de fondo de ojo en las que se aprecian exudados blanquecinos sobreelevados de bordes imprecisos y manchas de Roth, sin signos de vitritis. Las flechas indican el corte de la tomografía de coherencia óptica (OCT) mostrado en el apartado C. **B:** angiografía con fluoresceína en fase tardía que muestra zonas hipofluorescentes por efecto pantalla correspondientes con las áreas de hemorragia y zonas de tinción hiperfluorescentes en los lugares de los exudados. **C:** tomografía de coherencia óptica de dominio espectral en el que se observan lesiones hiperreflectivas en retina externa con discontinuidad de las líneas IS/OS (*internal segment-outer segment*) y del epitelio pigmentario de la retina (EPR), con sombra posterior que desdibuja la vasculatura coroidea subyacente.

oculares. Se decidió también realizar una angiografía por OCT (OCTA Spectralis, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Alemania) que inicialmente no arrojó signos de neovascularización.

A pesar de la buena respuesta inicial, con desaparición de signos inflamatorios en cámara anterior, a los cinco días de seguimiento tras la segunda inyección intravítrea de voriconazol la paciente refirió empeoramiento de la AV, hasta 0.05. Se observó en la SD-OCT la presencia de engrosamiento y desprendimiento neurosensorial con signo de la horca o *pitchfork sign* en las zonas de migración de los infiltrados inicialmente originados en las capas externas (Fig. 2), por lo que se realizó una nueva OCTA que constató la aparición de una membrana neovascular (MNV) (Fig. 2 D-F).

En la OCTA se objetivó una MNV macular, por lo que se pautaó tratamiento con 2 mg de aflibercept (Eylea®, Regeneron Pharmaceuticals, Tarrytown, NY, EE.UU.) intravítrea en 0.05 ml en dosis única que consiguió una regresión de la MNV (Fig. 3 A-C).

El tratamiento con voriconazol sistémico se suspendió a las seis semanas del inicio de la enfermedad por toxicidad hepática y se continuó con la administración intravítrea hasta la desaparición completa de los focos infecciosos tras cuatro inyecciones (un total de seis). A los tres meses del inicio del cuadro, la paciente presentaba una AV de 0.7 en el OD y de 1.0 en OI sin presentar metamorfopsias a pesar de la aparición de una MER traccional en el OD y de la cicatrización en capas externas como secuela del proceso inflamatorio.

Discusión

Aunque no siempre es posible evaluar a los pacientes con pruebas de imagen por su estado general, cada vez son más los trabajos que describen los hallazgos de la candidiasis ocular en SD-OCT y OCTA y los relacionan con otras modalidades de imagen^{5,6}. Stephens et al. describen dos patrones claros de invasión en función de la imagen de SD-OCT; el primero de infiltración coriorretiniana de *Candida* spp. que provienen de las arterias ciliares posteriores cortas produciendo lesiones (sub-EPR) solitarias o múltiples que pueden romper, y posteriormente progresar hacia las capas internas de la retina; el segundo patrón se produce en forma de infiltrados en retina interna y fenómenos vasculíticos focales, que en SD-OCT se traducen en lesiones hiperreflectivas y adyacentes o sobre los vasos superficiales sin afectación coroidea, y que en fundoscopia son compatibles con la presencia de *Roth spots* como manifestación de ruptura vascular y posterior formación de trombos plaquetarios. Estas lesiones, que aparecen como consecuencia de la alteración del endotelio, aparecen en múltiples patologías, y aunque la endocarditis bacteriana sea la causa más frecuente, deben hacernos pensar en que el paciente pueda padecer alguna enfermedad del tejido conectivo, anemia, leucemia o diabetes si no presenta clínica compatible con un proceso infeccioso^{5,7}.

Veronese et al. establecen correlaciones entre las áreas de hipoperfusión en la angiografía con verde de indocianina con áreas oscuras en OCTA al analizar el segmento correspondiente a la coriocapilaris, resaltando la importancia de establecer comparaciones entre las formas de imagen tradicionales y los nuevos medios con

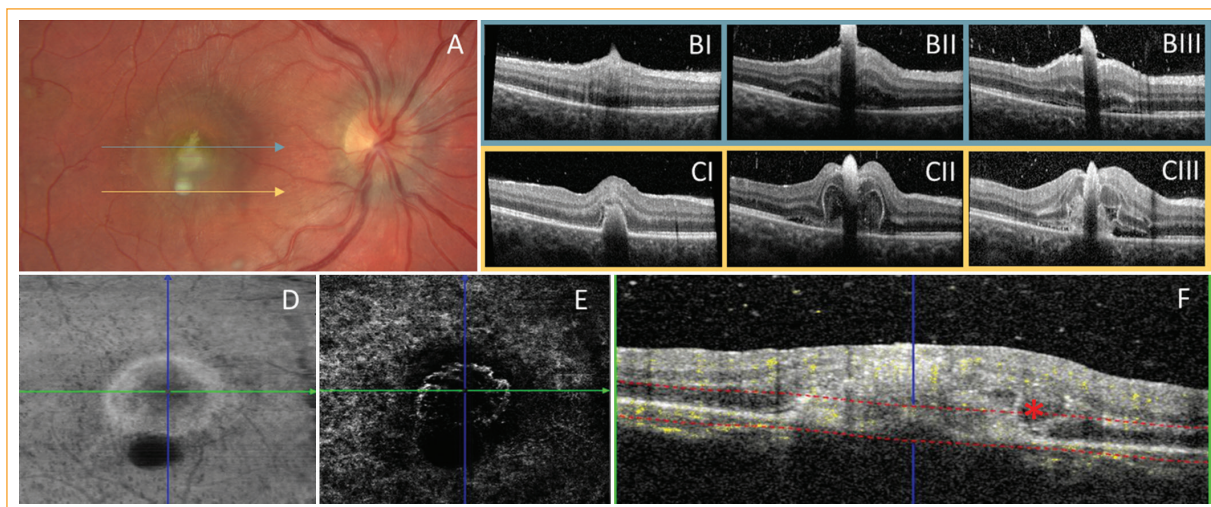


Figura 2. **A:** fotografía de fondo de ojo que muestra persistencia de exudados en mácula, las flechas y los colores indican la altura de los cortes de tomografía de coherencia óptica (OCT) representados en B y C. **B y C:** tomografía de coherencia óptica de dominio espectral en la que se observa la migración del infiltrado superior (B) desde las capas internas de la retina hacia vítreo con presencia de líquido subretiniano; y del exudado inferior (C) desde coroides hacia el interior con deformación de las capas externas y posteriormente internas de la retina a su paso con formación de membrana neovascular (MNV) a la semana (I), dos semanas (II) y tres semanas (III) del diagnóstico. **D-F:** angiografía por OCT; en *face* (D) con sombra inferior por efecto pantalla del exudado más interno, y reconstrucción de plexo avascular + coriocapilaris (E) con formación de MNV tipo II. En la vista de diagrama de flujo + OCT (F) se puede ver el *pitchfork sign* típico de las membranas inflamatorias (asterisco).

el OCTA⁶. Con la ayuda de estas técnicas podemos apreciar con mayor detalle el progreso, las complicaciones y la respuesta al tratamiento.

La inflamación del segmento posterior del ojo es la tercera causa de aparición de MNV, detrás de la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) y la miopía patológica. Normalmente suelen darse en pacientes en edad laboral, clínicamente suelen manifestarse como escotomas y metamorfopsias cuando afectan a la fóvea, y su evolución puede generar la pérdida irreversible de la visión central. Se producen como consecuencia del estímulo angiogénico que genera la propia respuesta inflamatoria, y por disrupciones puntuales del complejo EPR-membrana de Bruch. Debido a que los botones o yemas neovasculares proliferan en espacios localizados, los pacientes suelen requerir menos dosis de antiangiogénicos que en casos de DMAE si se controla también la respuesta inflamatoria. Los focos inflamatorios, las lesiones cicatriciales y granulomatosas, así como el líquido subretiniano e intrarretiniano no asociados a MNV, potencialmente presentes en los casos de coriorretinitis, complican el diagnóstico certero de NVC. Al emplear AGF se muestra como una lesión isofluorescente o hiperfluorescente con fuga tardía, presentando

diferencias sutiles con lesiones inflamatorias, siendo difíciles de distinguir. La SD-OCT dará en la mayor parte de los casos una imagen de MNV tipo II, estructura hiperreflectiva sólida y anterior a un EPR discontinuo; el *pitchfork sign* es distintivo de las MNV tipo II de causa inflamatoria y consiste en proyecciones hiperreflectivas en forma de dedo desde la membrana a las capas externas de la retina. Cuando el diagnóstico con estas dos pruebas de imagen plantea dudas, la OCTA resulta esclarecedor gracias a su capacidad para detectar el flujo sanguíneo en las diferentes capas o estratos de coroides y retina de manera no invasiva; si bien es cierto que los actuales algoritmos funcionan mejor a la hora de caracterizar la neovascularización en la DMAE, con una adecuada revisión y ajuste manual de la segmentación, esta modalidad de imagen nos permite hacer un diagnóstico diferencial certero con las lesiones mencionadas y evaluar la respuesta al tratamiento con antiangiogénicos⁸.

En este caso, la falta de respuesta del foco subfoveal con el tratamiento con fluconazol justificó la necesidad de cambiar a tratamiento con voriconazol por su perfil farmacocinético y mayor eficacia contra levaduras a nivel ocular tanto de forma sistémica como intravítrea⁹. Siempre hay que vigilar los posibles efectos secundarios de los

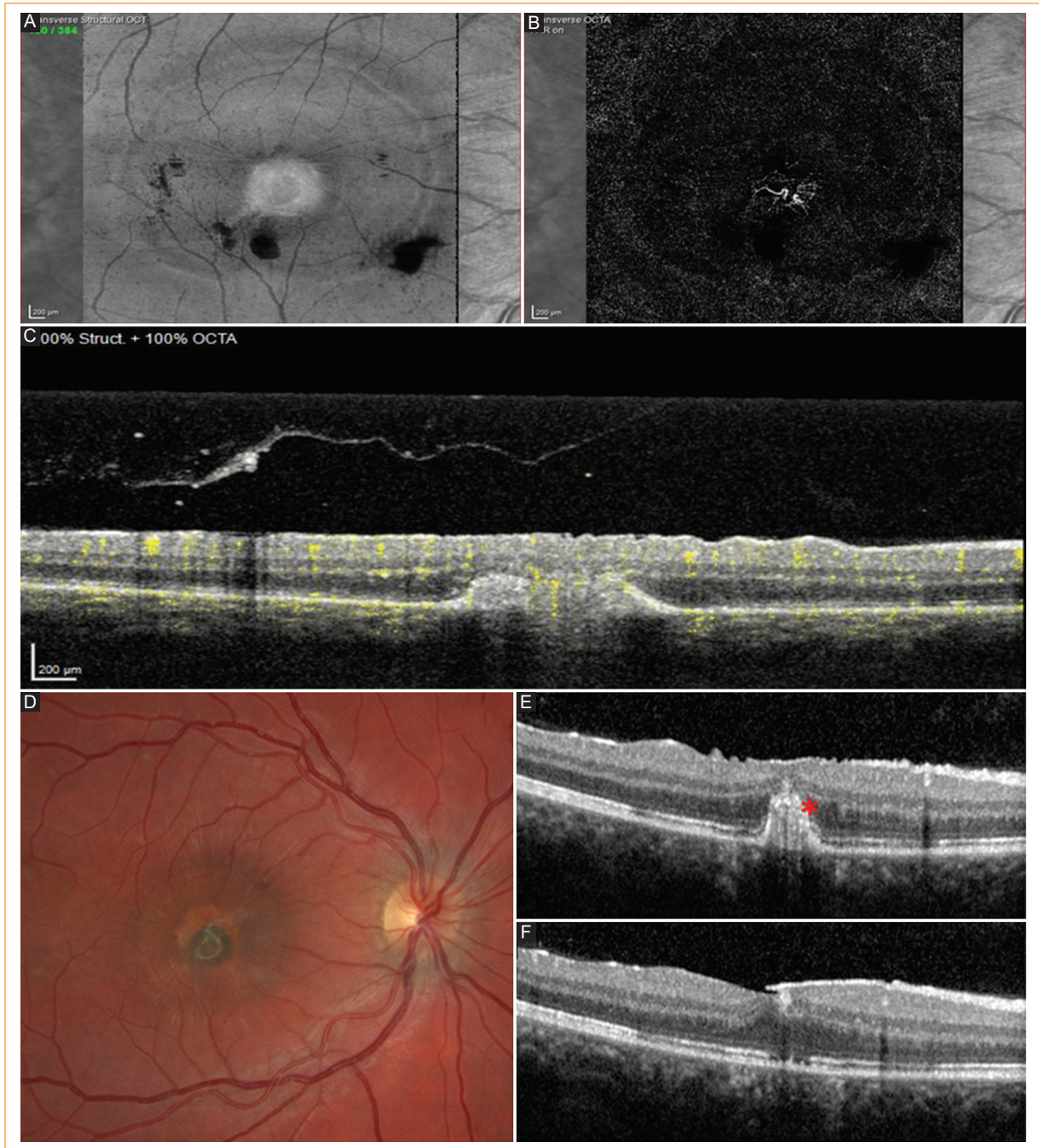


Figura 3. **A-C:** angiografía por tomografía de coherencia óptica (OCT) a las tres semanas de la dosis de aflibercept, tanto la vista en *face* (A y B) como el diagrama de flujo + OCT (C) muestran regresión de la NVC. **D:** fotografía de fondo de ojo con desaparición de los focos infecciosos, cicatrización hiperpigmentada redondeada tras la regresión de la neovascularización coroidea tipo II y formación de membrana epirretiniana (MER) a los tres meses del diagnóstico. **E y F:** tomografía de coherencia óptica de dominio espectral sección del área cicatricial (B) con material hiperreflectivo y discontinuidad en la línea de elipsoides (asterisco); sección foveal (C) con formación de MER también a los tres meses.

fármacos y valorar el riesgo/beneficio de la medicación sistémica una vez que existen siembras vítreas, dado que cuando existe solo afectación de la cámara vítrea el

tratamiento sistémico carece de utilidad. La colaboración con los especialistas de medicina interna y enfermedades infecciosas es fundamental para controlar el foco

sistémico y las posibles toxicidades e interacciones farmacológicas, especialmente si se tiene en cuenta la patología subyacente al tipo de paciente que tiene predisposición a sufrir candidiasis ocular¹⁰.

Conclusión

La mayor comprensión de la evolución de la enfermedad gracias a las técnicas de imagen multimodal nos permite entender mejor la fisiopatología de la infección y diferenciar mejor en cada caso qué opción terapéutica es la más recomendable. La imagen multimodal nuevamente es clave en el diagnóstico de la enfermedad y de sus complicaciones, permitiéndonos actuar de manera rápida y precisa en cada momento. El tratamiento intensivo es fundamental incluso en casos de mal pronóstico visual, como el que se presenta con importante afectación subfoveal, puesto que puede haber una mejoría visual final impredecible con el paso del tiempo.

Financiamiento

Ninguna.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de los datos de los pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos a los que se hace referencia en el artículo. Este documento es propiedad del autor correspondiente.

Bibliografía

1. Ueda T, Takesue Y, Tokimatsu I, Miyazaki T, Nakada-Motokawa N, Nagao M, et al. The incidence of endophthalmitis or macular involvement and the necessity of a routine ophthalmic examination in patients with candidemia. *PLoS One*. 2019;14(5):1-12.
2. Sociedad Española de Inflamación Ocular. Recomendaciones de la Sociedad Española de Inflamación Ocular para el cribado de fondo de ojo en pacientes con candidemia [Internet]. Sociedad Española de Inflamación Ocular; 2020. Disponible en: <https://seioc-uveitis.com/wp-content/uploads/2020/04/Recomendaciones-SEIOC-cribado-de-fondo-de-ojo-en-pacientes-con-candidemia.pdf>
3. Oude Lashof AML, Rothova A, Sobel JD, Ruhnke M, Pappas PG, Viscoli C, et al. Ocular manifestations of candidemia. *Clin Infect Dis*. 2011;53(3):262-8.
4. Durand ML. Bacterial and fungal endophthalmitis. *Clin Microbiol Rev*. 2017;30(3):597-613.
5. Stephens JD, Adam MK, Todorich B, Faia LJ, Garg S, Dunn JP, et al. Optical coherence tomography findings in endogenous fungal chorioretinitis, retinitis, and endophthalmitis. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2017;48(11):894-901.
6. Veronese C, Maiolo C, Gurreri A, Morara M, Ciardella AP, Yannuzzi LA. Multimodal imaging of multifocal chorioretinitis secondary to endogenous candida infection. *Int Ophthalmol*. 2019;39(9):2137-42.
7. Zhang J, Chen Y, Yu Z, Liu L. Bilateral hemorrhagic retinopathy with roth spots in pediatric-onset systemic lupus erythematosus and associated thrombocytopenia: A case report and review of literature. *Ocul Immunol Inflamm*. 2018;26(8):1150-3.
8. Agarwal A, Invernizzi A, Singh RB, Foulsham W, Aggarwal K, Handa S, et al. An update on inflammatory choroidal neovascularization: epidemiology, multimodal imaging, and management. *J Ophthalmic Inflamm Infect*. 2018;8(1):13.
9. Basauri E, Aragón JA, Català-Mora J, Cordovés L, López M, Martínez Toldos JJ, et al. Guía de la Sociedad Española de Retina-Vítreo. Endofthalmitis Infecciosa. Segunda revisión [Internet]. Sociedad Española de Retina-Vítreo; 2017. Disponible en: https://serv.es/wp-content/pdf/guias/Guia_SERV_07_segundaRevision.pdf
10. Shah CP, McKey J, Spirm MJ, Maguire J. Ocular candidiasis: a review. *Br J Ophthalmol*. 2008;92(4):466-8.