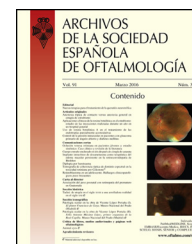




# ARCHIVOS DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE OFTALMOLOGÍA

[www.elsevier.es/oftalmologia](http://www.elsevier.es/oftalmologia)



## Comunicación corta

# Queratoplastia penetrante temprana después de queratitis fúngica de la interface en la queratoplastia endotelial de la membrana de Descemet



Á. Sánchez-Ventosa, A. Cano-Ortiz y A. Villarrubia Cuadrado\*

Instituto de Oftalmología la Arruzafa, Córdoba, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 10 de abril de 2020

Aceptado el 29 de mayo de 2020

On-line el 9 de julio de 2020

Palabras clave:

Queratoplastia endotelial

Candida

Queratitis fúngica de la interface

DMEK

Queratoplastia penetrante

### R E S U M E N

Este caso clínico describe el primer caso publicado de queratitis fúngica de la interfaz (QI) de inicio temprano después de una queratoplastia endotelial de la membrana de Descemet (DMEK) tratada satisfactoriamente con queratoplastia penetrante (QP) durante la etapa activa de la infección. Un paciente con fracaso de injerto después de una queratoplastia endotelial automatizada con pelado de Descemet (DSAEK) fue intervenido con DMEK. El cultivo y el medio de cultivo del donante dieron positivo para *Candida albicans*. Se confirmaron y localizaron varios infiltrados de la interface utilizando tomografía de coherencia óptica de segmento anterior. Tres días después del diagnóstico, observándose signos claros de infección intraocular, se retiró el injerto con lavado simultáneo de cámara anterior con fluconazol al 1% seguido de una QP e inyecciones corneales intraestromales de fluconazol. Se consiguió una mejor agudeza visual corregida de 20/20. Este caso resalta la importancia de analizar cada pieza y medio de cultivo de donantes a pesar de que el paciente no exhiba síntomas o signos durante el periodo posoperatorio. La QP es una opción de tratamiento viable para la queratitis de interface de inicio temprano.

© 2020 Sociedad Española de Oftalmología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

### Early Penetrating Keratoplasty after interface fungal keratitis in Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty

#### A B S T R A C T

In this case-report we describe the first reported case of early-onset fungal interface keratitis (IK) after Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty (DMEK) successfully treated with penetrating keratoplasty (PK) during the active stage of infection. A patient with graft failure after Descemet Stripping Automated Endothelial Keratoplasty (DSAEK) was

Keywords:

Endothelial keratoplasty

Candida

Fungal interface keratitis

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [avillarrubia@hospitalarruzafa.com](mailto:avillarrubia@hospitalarruzafa.com) (A. Villarrubia Cuadrado).

<https://doi.org/10.1016/j.oftal.2020.05.042>

0365-6691/© 2020 Sociedad Española de Oftalmología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

DMEK  
Penetrating keratoplasty

operated on with DMEK. Donor rim culture and broth were positive for *Candida albicans*. Several interface infiltrates were confirmed and localized using anterior segment optical coherence tomography. Three days after diagnosis, observing clear signs of intraocular infection, the graft was removed with simultaneous washed-up of anterior chamber with fluconazole 1% followed by a PK and intrastromal corneal injections of fluconazole. A best-corrected visual acuity of 20/20 was achieved. This case highlights the importance of analysing every donor rim and broth, despite the patient doesn't show any symptoms or signs during the post-operative period. PK is a viable treatment option in early-onset interface keratitis.

© 2020 Sociedad Española de Oftalmología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

La queratoplastia endotelial (QE) ha surgido rápidamente como primera preferencia quirúrgica en perjuicio de la queratoplastia penetrante (QP) a la hora de tratar distrofías endoteliales como la distrofia corneal endotelial de Fuchs (DCEF) o la queratopatía bullosa pseudofáquica y afáquica. La Asociación de Bancos de Ojos de los Estados Unidos informó que entre 2007 y 2014 se produjo un aumento notable de procedimientos de QE, que pasaron de 14.159 a 25.965, mientras la QP disminuyó de 34.806 a 19.294<sup>1</sup>.

La QE incluye complicaciones conocidas como bloqueo pupilar, dislocación del injerto, fracaso primario del injerto, endoftalmitis y queratitis de la interface (QI). La queratitis infecciosa se asociaba principalmente con QE en el 67% de los casos, seguida de QP en 29%, queratoplastia lamelar anterior (ALK) y queratoprótesis (KPro) en 2%. Las especies de *Candida* constituyen el patógeno aislado más frecuente, con una tendencia creciente desde dos casos en 2007 hasta 13 casos en 2014 en los Estados Unidos<sup>1</sup>.

Puesto que hay pocos casos de queratitis fúngica de la interface después de DMEK, no se han generado directrices terapéuticas. Según nuestro conocimiento, no se ha publicado ningún caso de queratitis fúngica de la interface tratada satisfactoriamente con QP durante la etapa activa de la infección<sup>2-5</sup>. Describimos el diagnóstico, seguimiento y tratamiento con QP de un caso de queratitis fúngica de la interfase después de DMEK.

## Métodos

Un paciente de 70 años intervenido con DSAEK en combinación con extracción de cataratas en el ojo derecho secundario a DCEF el 02 de septiembre de 2008 consiguió una agudeza visual lejana corregida (AVLC) de 20/20. En la visita de seguimiento de rutina el 06 de junio de 2017 refirió una grave discapacidad de deslumbramiento y disminución de agudeza visual en su ojo derecho, con AVLC de 20/133. En la exploración se observó un edema estroma moderado con pliegues en la membrana de Descemet y microquistes epiteliales superiores. Se realizó un diagnóstico de fracaso endotelial, indicando una DMEK que fue realizada en su ojo derecho el 20 de julio de 2017 con córnea donada del banco de ojos almacenado

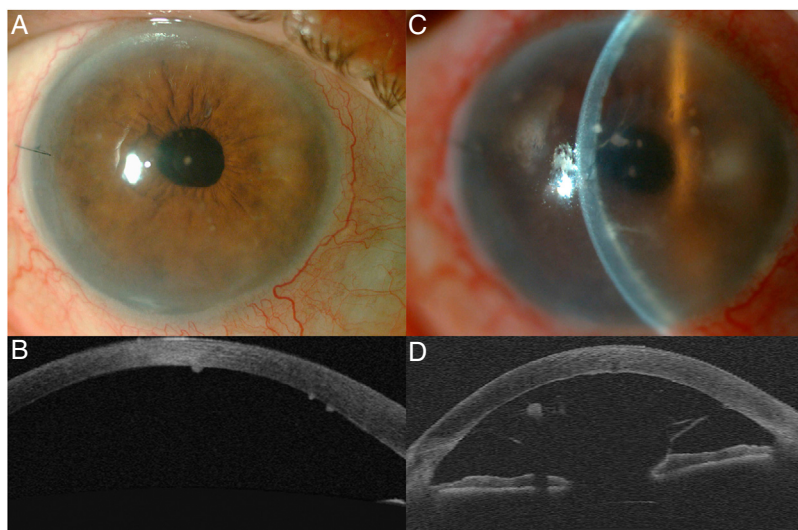
en CorneaMax® y transportado en CorneaJet® (Laboratoires EUROBIO, Les Ulis Cedex B, Francia), ambas suplementadas con penicilina/estreptomicina y sin medicación antifúngica. La membrana de Descemet y el endotelio fueron pelados el día anterior y preservados en su propio medio en condiciones herméticas. La cirugía estuvo exenta de complicaciones<sup>6</sup> y concluyó con una inyección intracameral de 0,1 mL de cefuroxima 0,1 mg/mL.

La edad del donante era de 86 años, el tiempo desde el fallecimiento a la preservación fue de tres horas, la duración del almacenamiento del cultivo fue de 17 días a 31 °C, y la densidad de células endoteliales de 2.500 células/mm<sup>2</sup>. Las pruebas serológicas, incluyendo anticuerpos de VIH, anticuerpos HBsAg, HBe, HCV, anticuerpos anti-HTLV I/II, anticuerpos anti-*Trypanosoma cruzi* (anti-*T. cruzi*), y agente reactivo rápido de plasma fueron todos negativos. El borde corneal y la solución fueron cultivados después de la cirugía en agar sangre, agar chocolate, agar Sabouraud y medio de tioglicolato.

El tratamiento tópico estándar posquirúrgico consistió en dexametasona 1 mg/mL y moxifloxacino 5 mg/mL, cuatro veces por día y ciclopégico 10 mg/mL, brimonidina/timolol 2 mg/mL + 5 mg/mL y bromfenac 0,9 mg/mL, dos veces por día.

El paciente fue examinado en una visita de seguimiento cinco días después sin resultados destacables. El día 12 después de la cirugía llamó el laboratorio de microbiología para informar crecimiento de *Candida albicans*. El paciente fue advertido y examinado el mismo día, observando varios infiltrados pequeños, blancos, redondeados, de aspecto cremoso en la interface sin otros signos de inflamación del segmento anterior (fig. 1A-B). Por tanto, el tratamiento fue modificado drásticamente, retirando los corticosteroides y añadiendo fluconazol oral 400 mg, dos veces por día y fluconazol tópico al 2%, cuatro veces al día. El cultivo de *Candida albicans* mostró sensibilidad a la flucitosina, al fluconazol, caspofungina y micafungina.

Tres días después del diagnóstico de QI fúngica, el paciente refirió empeoramiento de su visión con crecimiento de infiltrados asociando una grave reacción Tyndall, hipopión y una delgada membrana fibrinosa fijada al margen pupilar (fig. 1C-D). El injerto fue extraído y enviado para cultivo en agar Sabouraud con lavado simultáneo de cámara anterior (CA) con solución salina equilibrada y 0,15 mL de fluconazol al 1% seguido de una QP. Durante la intervención se realizaron cinco



**Figura 1 – Queratitis de interface por *Candida albicans* después de una queratoplastia endotelial de la membrana de Descemet (DMEK).**

**A) Infiltrados redondos, blanquecinos y muy pequeños en la membrana de Descemet, 10 días después de una DMEK.**

**B) Tomografía de coherencia óptica que muestra infiltrados en protrusión hacia la cámara anterior. No hay signos indicativos de penetración de la infección en la cámara anterior.**

**C) Cuatro días después, los infiltrados son más difusos y han aumentado en número y tamaño.**

**D) Tomografía de coherencia óptica que muestra claramente que la infección ha atravesado el endotelio corneal y penetrado en la cámara anterior.**

inyecciones corneales adjuntivas intraestromales de 0,15 mL de fluconazol al 1% utilizando una aguja 30G en el estroma profundo en el borde del injerto y en la córnea receptora. El día anterior se prepararon alícuotas en un recipiente de flujo laminar, manteniéndolas a 4 °C. En este caso, la córnea donante se almacenó en Eusol-C complementado con gentamicina, presentando 3.000 células/mm<sup>2</sup>.

El tratamiento posquirúrgico incluyó fluconazol tópico al 2%, cuatro veces por hora, 5 mg/mL de moxifloxacino, cuatro veces al día, ungüento de ciprofloxacino 3 mg/g, dos veces por día, ciclopéjico 10 mg/mL, tres veces por día y nepafenac al 3%, una vez al día, tres días después, se añadieron 200 mg de fluconazol oral todos los días durante el primer mes desde la cirugía; 18 días después de la QP se añadió dexametasona 1 mg/mL todos los días para evitar el rechazo del injerto.

## Resultados

La recuperación procedió sin eventos significativos y a los 12 meses desde la QP, cuando se retiraron todas las suturas, la agudeza visual lejana sin corrección (AVSC) fue de 20/25, mejorando a 20/20 con + 2,50 (-1,50 at 60°). El microscopio especular mostró 2.369 células/mm<sup>2</sup>. El paciente permaneció estable con fluorometolona todos los días y lágrimas artificiales.

## Discusión

El tiempo medio hasta el inicio de la queratitis infecciosa después de un trasplante corneal es de 29 días (1-216 días), mientras que la queratitis por infección fúngica tiene un tiempo medio mayor hasta el inicio, de 45 días (3-216 días)<sup>1</sup>.

Según el conocimiento de los autores, casi todas las QI en DMEK publicadas hasta la fecha han sido causadas por levaduras de la especie *Candida*<sup>3-5</sup> excluyendo un caso reciente de *Mycobacterium chelonae*<sup>7</sup>.

Globalmente se han publicado tres casos clínicos singulares y una serie de casos de seis pacientes con QI fúngica después de DMEK. Dichos pacientes fueron tratados con medicación antifúngica, reinjerto de DMEK/DSAEK, vitrectomía o inyecciones intraestromales, intracamerales o intravítreas<sup>2,4,5</sup>. Se ha encontrado un solo caso intervenido con QP<sup>8</sup> semanas después de ser diagnosticado, que fue tratado previamente con terapia antifúngica e inyecciones intracamerales<sup>3</sup>. Según nuestra experiencia, ya habíamos tenido un caso de QI fúngica de inicio temprano después de DSAEK que fue tratado con medicación antifúngica oral, tópica e intracameral sin éxito, que llevó a la realización de una QP en caliente y a una vitrectomía pars plana 21 días desde el diagnóstico, ya que la infección se había extendido a la CA y la cámara vítrea además de presentar un *melting* corneal grave. Cuatro meses después nos vimos obligados a reoperar con otra QP y a implantar una válvula Ahmed debido a una presión intraocular (PIO) elevada incontrolable. Aún así, el nervio óptico sufrió daños y se produjo una isquemia retinal que llevó a una AVLC final de movimiento de manos<sup>6</sup>. Debido a esta experiencia negativa, una vez que nos dimos cuenta de que la infección estaba penetrando la CA a pesar de su agresividad, decidimos realizar una QP temprana (asociada a inyecciones corneales intraestromales de fluconazol al 1% en el borde del injerto) además de un lavado profuso con solución salina utilizando la cánula de Simcoe para retirar la fibrina y la utilización de antifúngicos intracamerales para impedir el acceso de la infección a la cámara vítrea.

Según el conocimiento de los autores, este es el primer caso de QI fúngica tratado tempranamente con una QP publicado hasta la fecha.

Se considera el tiempo de preparación como un factor potencial de una mayor incidencia de infecciones fúngicas después de una QE. Debido a que el injerto debe preservarse a bajas temperaturas, el proceso de preparación del tejido (que implica mucho tiempo) altera las condiciones hipotérmicas dando lugar a un aumento de la temperatura y a un mayor riesgo de infección fúngica<sup>3</sup>. En el Banco de Ojos se llevaron a cabo los controles microbiológicos habituales con resultados negativos antes de enviar el injerto. Puesto que nuestro control dio resultados positivos, es probable que la *Candida* latente se haya desarrollado debido a que el tejido fue pelado el día anterior a la cirugía. Otros factores de riesgo propuestos como contribuyentes a la contaminación fúngica de donantes son la causa del fallecimiento, el abuso del alcohol y un tiempo desde el fallecimiento a la preservación superior a las 12 horas<sup>6</sup>. También se ha propuesto que en las queratoplastias endoteliales la interface podría ser un espacio óptimo y aislado para la inoculación y el crecimiento descontrolado de microorganismos<sup>8</sup>.

Brothers et al. demostraron que el medio de almacenamiento a temperatura ambiente facilita un considerable aumento del crecimiento de levaduras patógenas durante el procesamiento prequirúrgico de las córneas, y por tanto debe limitarse en la mayor medida posible. Dichos autores también demostraron que el optisol-GS, complementado con caspofungina o voriconazol, fue eficaz para reducir la unidad formadora de colonias (UFC) por milímetro de especie de *Candida*, sin alcanzar resultados fungicidas, sugiriendo que el uso de una combinación de agentes antifúngicos podría ser necesaria<sup>9</sup>. Otro estudio concluyó que no existían colonias viables de *C. albicans* o *C. glabrata* en viales de amfotericina con suplemento B, determinando una reducción de 99% y 96%, respectivamente<sup>10</sup>.

Siempre que se localiza un infiltrado en la interface durante el posoperatorio temprano o tardío de una queratoplastia lamelar debe tenerse en cuenta el diagnóstico diferencial de queratitis fúngica. Aún en ausencia de signos, si el informe microbiológico del medio de cultivo o del borde donante es positivo para cualquier microorganismo, es necesario realizar un examen exhaustivo del paciente incluso durante meses. Por este motivo, un estudio microbiológico del borde donante y el medio de cultivo debería ser obligatorio después de cada trasplante corneal. Tanto la experiencia de los autores como la literatura demuestran hasta ahora que una intervención quirúrgica temprana podría ser una buena opción en presencia de una infección fúngica derivada de un injerto de donante contaminado<sup>3,4,6,8</sup>. En opinión de los autores, una QP temprana es una buena opción quirúrgica cuando se identifican signos de compromiso de la CA, principalmente para impedir el acceso de la infección a la cámara vítrea que implicaría un empeoramiento significativo del pronóstico. Por último,

debido al aumento de la incidencia y la evolución tórpida de las infecciones fúngicas, se debería reconsiderar la suplementación de antifúngicos con Optisol-GS para evitar estas situaciones después de una QE.

## Conflicto de intereses

No existe conflicto de intereses que declarar.

## BIBLIOGRAFÍA

- Edelstein SL, DeMatteo J, Stoeger CG, MacSai MS, Wang CH. Report of the Eye Bank Association of America Medical Review Subcommittee on Adverse Reactions Reported from 2007 to 2014. *Cornea*. 2016;35:917-26A, <http://dx.doi.org/10.1097/ICO.0000000000000869>.
- Doshi H, Pabon S, Price MO, Feng MT, Price FW. Overview of Systemic *Candida* Infections in Hospital Settings and Report of *Candida* After DMEK Successfully Treated With Antifungals and Partial Graft Excision. *Cornea*. 2018;37:1071-4, <http://dx.doi.org/10.1097/ICO.0000000000001608>.
- Augustin VA, Weller JM, Kruse FE, Tourtas T. Fungal Interface Keratitis After Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. *Cornea*. 2018;37:1366-9, <http://dx.doi.org/10.1097/ICO.0000000000001727>.
- Thompson M, Carli D. First Reported Case of Donor Related *Candida* Endophthalmitis after Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. *Open Ophthalmol J*. 2017;11, <http://dx.doi.org/10.2174/1874364101711010117>.
- Tu EY, Majmudar PA. Adjuvant Stromal Amphotericin B Injection for Late-Onset DMEK Infection. *Cornea*. 2017;36:1556-8, <http://dx.doi.org/10.1097/ICO.0000000000001398>.
- Villarrubia A, Cano-Ortiz A. *Candida* Keratitis after Descemet Stripping with Automated Endothelial Keratoplasty. *Eur J Ophthalmol*. 2014;24:964-7, <http://dx.doi.org/10.5301/ejo.5000499>.
- Van Landeghem R, Foets B, Desmet S, Vanhaecke M, Hua MT. Donor-Related Nontuberculous Mycobacterial Interface Infection After Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. *Cornea*. 2019;38:632-4, <http://dx.doi.org/10.1097/ICO.0000000000001895>.
- Nahum Y, Russo C, Madi S, Busin M. Interface infection after descemet stripping automated endothelial keratoplasty: Outcomes of therapeutic keratoplasty. *Cornea*. 2014;33:8-893, <http://dx.doi.org/10.1097/ICO.0000000000000205>.
- Brothers KM, Shanks RMQ, Hurlbert S, Kowalski RP, Tu EY. Association between fungal contamination and eye bank-prepared endothelial keratoplasty tissue - Temperature-dependent risk factors and antifungal supplementation of optisol-gentamicin and streptomycin. *JAMA Ophthalmol*. 2017;135:1184-90, <http://dx.doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2017.3797>.
- Layer N, Cevallos V, Maxwell AJ, Hoover C, Keenan JD, Jeng BH. Efficacy and safety of antifungal additives in Optisol-GS corneal storage medium. *JAMA Ophthalmol*. 2014;132:832-7, <http://dx.doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2014.397>.