

JOURNAL OF RESEARCH & APPLIED MEDICINE

Año 2022, Volumen 1, Número 3

Bilingual

ISSN: 2730-5082

Mayo - Agosto



JOURNAL OF RESEARCH
& APPLIED MEDICINE

www.researchandappliedmedicine.com
info@researchandappliedmedicine.com



Consejo Editorial

EDITORS-IN-CHIEF / EDITORES EN JEFE

ROBERTO R. HIRSCH
HÉCTOR E. CARVALLO

EDITORIAL BOARD / COMITÉ EDITORIAL

CARLOS TRODLER (Argentina)
MARCELO CORTI (Argentina)
DUANE GUBLER (Singapore)
DAVID SCHEIM (USA)
PIERRE KORY (USA)
FRANCESCO MATOZZA (Italy)
EVA PRIESCHL GRASSAUER (Austria)
SEBASTIÁN UGARTE (Chile)
PAULA GONZÁLEZ MEDRANO (Spain)
SHAIHK SANJID SERAJ (UK)
GITANJALI BATMANABANE (India)
MARKUS DEPFENHART (South Africa)
DOLORES CAHILL (Ireland)

REVISOR DE TRADUCCIONES

LIC. LEANDRO JAVIER CARVALLO

DIRECCIÓN EDITORIAL:

JACKSON 1015.
CP: 11200.
MONTEVIDEO, URUGUAY.

CONTACTO Y ENVIO DE TRABAJOS

www.researchandappliedmedicine.com
info@researchandappliedmedicine.com



SUMARIO

Año 2022, Volumen 1, Número 3

1. EDITORIAL	Pag. 4
2. INFECCIONES FÚNGICAS EN PACIENTES TRASPLANTADOS RENALES. EXPERIENCIA DEL HOSPITAL GENERAL DE AGUDOS DR. COSME ARGERICH. UNIDAD DE ABLACIÓN E IMPLANTE RENAL.	Pag. 6
3. FUNGAL INFECTIONS IN KIDNEY-TRANSPLANTATION PATIENTS. EXPERIENCE OF THE RENAL ABLATION AND IMPLANT UNIT, DR. COSME ARGERICH GENERAL HOSPITAL.	Pag. 20
4. IMPRESIÓN TRIDIMENSIONAL DE MODELOS DE VÁLVULA MITRAL UTILIZANDO DATOS ECOCARDIOGRÁFICOS: ¿CONTRIBUYE AL CONOCIMIENTO DE LOS MÉDICOS ESPECIALISTAS EN CARDIOLOGÍA EN FORMACIÓN?	Pag. 34
5. THREE-DIMENSIONAL PRINTING OF MITRAL VALVE MODELS USING ECHOCARDIOGRAPHIC DATA: DOES IT ADD TO THE KNOWLEDGE OF CARDIOLOGY FELLOW PHYSICIANS IN TRAINING?.	Pag. 41
6. CÓMO EL ENFOQUE DE ENSEÑANZA DE UN CIRUJANO Y SUS COMPORTAMIENTOS PUEDEN INFLUIR EN EL DESARROLLO DEL CONOCIMIENTO DESCRIPTIVO DE LOS ESTUDIANTES DE MEDICINA.	Pag. 48
7. HOW A SURGEON’S APPROACH TO TEACHING AND THEIR BEHAVIOURS CAN INFLUENCE MEDICAL STUDENT DEVELOPMENT OF DESCRIPTIVE KNOWLEDGE.	Pag. 52
8. PROBIÓTICOS EN PSORIASIS.	Pag. 55
9. PROBIOTICS IN PSORIASIS.	Pag. 63

EDITORIAL

¿QUÉ HACE "INTERNACIONAL" A UNA REVISTA INTERNACIONAL?

AUTORES:

HIRSCH, ROBERTO R.(1) y CARVALLO, HECTOR E.(2). (1) Ex Director, Carrera de Esp. en Infectología, Sede Htal. Muñiz, Universidad de Buenos Aires. RAMJ Editor. (2) Ex Director, Carrera de Esp. en Medicina Interna, sede Htal. Ezeiza, Universidad de Buenos Aires. RAMJ Editor.

Una respuesta simplista sería: que contenga artículos de autores procedentes de distintos lugares del Mundo.

Y no sería una respuesta incorrecta.

Eso daría "internacionalidad" a cualquier revista.

Pero estaríamos dejando fuera un elemento clave: la calidad de su contenido.

En el presente número de la revista **RESEARCH AND APPLIED MEDICINE**, ustedes podrán encontrar simultáneamente, internacionalidad y calidad.

Internacionalidad, porque los artículos en ella incluidos provienen de distintas partes del Mundo.

Y Calidad, porque sus Autores así lo han logrado.

El artículo **MICOSIS**... resume casi treinta años de labor de los principales y más renombrados Especialistas sobre ese tema, en Argentina.

El artículo **MEDICAL EDUCATION**... vuelve a los orígenes de la Medicina: la enseñanza a través del ejemplo.

Un concepto que no es solamente semántico, sino ético.

El artículo **PROBIÓTICOS**... traspasa las fronteras de la Medicina actual, dando un criterio unicista a la interpretación de las enfermedades, criterio que la sucesiva fragmentación de la Medicina estaba perdiendo de vista.

El artículo **IMPRESIÓN TRIDIMENSIONAL**... nos sumerge en la Medicina del futuro, donde la técnica debe estar al servicio de la salud, y no al revés.

Por todo ello, los Editores estamos muy orgullosos de presentarles el Número 3 del Volumen 1 de la revista **RESEARCH AND APPLIED MEDICINE**.

Prof. Roberto Hirsch y Prof. Héctor Carvallo.

EDITORIAL

WHAT MAKES AN INTERNATIONAL JOURNAL "INTERNATIONAL"?

AUTHORS:

HIRSCH, ROBERTO R.(1) y CARVALLO, HECTOR E.(2). (1) Ex Director, Carrera de Esp. en Infectología, Sede Htal. Muñiz, Universidad de Buenos Aires. RAMJ Editor. (2) Ex Director, Carrera de Esp. en Medicina Interna, sede Htal. Ezeiza, Universidad de Buenos Aires. RAMJ Editor.

A simplistic answer would be: containing articles by authors from different parts of the world.

And it wouldn't be a wrong answer.

That would give "internationality" to any magazine.

But we would be leaving out a key element: the quality of its content.

In this issue of **RESEARCH AND APPLIED MEDICINE** magazine, you will be able to simultaneously find internationality and quality.

Internationality, because the articles included in it come from different parts of the world.

And Quality, because its Authors have achieved it.

The article **MYCOSIS...** summarizes almost thirty years of work by the main and most renowned specialists on this subject in Argentina.

The article **MEDICAL EDUCATION...** returns to the

origins of Medicine: teaching by example. A concept that is not only semantic, but ethical.

The article **PROBIOTICS...** crosses the frontiers of current Medicine, giving a unicist criterion to the interpretation of diseases, a criterion that the successive fragmentation of Medicine was losing sight of.

The article **THREE-DIMENSIONAL PRINTING...** immerses us in the Medicine of the future, where the technique must be at the service of health, and not the other way around.

For all these reasons, the Editors are very proud to present you with Number 3 of Volume 1 of the journal **RESEARCH AND APPLIED MEDICINE**.

Roberto Hirsch PhD, and Héctor Carvallo PhD

ARTÍCULO ORIGINAL

INFECCIONES FÚNGICAS EN PACIENTES TRASPLANTADOS RENALES. EXPERIENCIA DEL HOSPITAL GENERAL DE AGUDOS DR. COSME ARGERICH. UNIDAD DE ABLACIÓN E IMPLANTE RENAL.

AUTORES:

Maiolo Elena Isabel ¹, Schiavelli Ruben ², Laura Lopez Moral ³, Ajzenszlos Martin ⁴, Negroni Ricardo ⁵, Santiso Gabriela ⁶

1-Infectóloga de la unidad de ablación e implante Hospital Dr. Cosme Argerich. Buenos Aires/ Jefa de Unidad Hospital de Enfermedades Infecciosas F.J. Muñiz Buenos Aires. 2-Jefe de la Unidad de trasplante renal Dr. Cosme Argerich. 3-Microbióloga Hospital general de Agudos Dr.Cosme Argerich. 5-Unidad de Micología Hospital F. J. Muñiz. 6- Jefa de Unidad de Micología Hospital F. J. Muñiz.

<https://doi.org/10.55634/1.3.1>

RESUMEN

Las infecciones en pacientes trasplantados renales son una de las principales causas de morbimortalidad en esta población de pacientes. Las infecciones fúngicas son un desafío diagnóstico y requieren un alto índice de sospecha, la elaboración de escores de riesgo son de gran ayuda pero muchas veces exigen la utilización de terapéutica anticipada dadas las dificultades diagnósticas y la elevada mortalidad. En este artículo presentamos la experiencia de nuestro Hospital y casos clínicos ilustrativos que pueden ser un aporte para la comunidad de trasplante.

Las infecciones fúngicas en pacientes receptores de trasplante renal alcanzan aproximadamente un 5 % de todas las infecciones y son una importante causa de morbimortalidad, esta cifra varía de acuerdo a los regímenes de inmunosupresión utilizados, al área geográfica, al momento de aparición de la infección y a factores epidemiológicos.¹⁻²

Los agentes inmunosupresores tienen efectos sobre el impacto de las infecciones en esta población y la historia personal de cada paciente determina los factores de riesgo adicionales, especialmente si presenta múltiples rechazos que requieren mayores dosis de inmunosupresión. Las micosis profundas y las micosis localmente invasoras son un importante problema en enfermos trasplantados y tienen una elevada morbimortalidad que varía según las series reportadas y llega, en algunas series, hasta 63% de mortalidad, hecho que depende de factores de riesgo adicionales, como lo son las comorbilidades, rechazo crónico y la reactivación de virus inmunomoduladores.¹⁻⁴ En los pacientes trasplantados se utilizan múltiples agentes inmunosupresores para prevenir el rechazo y profilaxis ante múltiples agentes microbianos con la consiguiente aparición de efectos adversos e interacciones, así como resistencia a los antimicrobianos utilizados.³⁻⁵

Como es sabido, las infecciones en trasplante dependen del estado neto de inmunosupresión y de la exposición epidemiológica. El estado neto de inmunosupresión es el interjuego de múltiples factores como dosis y tipo de inmunosupresión, la presencia de rechazo agudo y crónico, el estado nutricional, la enfermedad de base como por ejemplo diabetes o afecciones autoinmunes que ya reciben inmunosupresión previa, y la presencia de infección por virus inmunomoduladores tales como los pertenecientes al grupo de Herpes virus, que debido a la latencia de grado variable reactivan frecuentemente y provocan una mayor inmunodepresión, tal como ocurre con Citomegalovirus luego del primer mes posterior al trasplante favorecen la aparición de infecciones oportunistas en general. La cronología de aparición de infecciones en trasplante permite inferir el agente etiológico y en el caso de infecciones fúngicas, excepto por *Candida* y *Aspergillus*, se observan después del sexto mes post-trasplante excepto que exista un riesgo epidemiológico extraordinario.⁵⁻⁶

La incidencia de infecciones fúngicas en trasplante de órganos sólidos es en intestino delgado 11,6 %, en pulmón 8,6%, en hígado 4,7%, en corazón 4,0%, en páncreas 3,4% y en riñón 1,3%. La prevalencia de infecciones fúngicas en

TOS de 5 a 50% es bastante similar en trasplante cardíaco y algo mayor en trasplante hepático. En ambos grupos el 80% de las infecciones fúngicas invasoras son producidas por *Candida* y *Aspergillus*. Los hongos miceliales no *Aspergillus* son agentes causales en aproximadamente un 37%, con una mortalidad de 43%; pueden ser hongos dematiáceos u hongos hialinos como *Fusarium* spp. o *Scedosporium* spp. La mortalidad debida a las infecciones invasoras por hongos miceliales es de 43% comparada con 7% en las infecciones de piel y partes blandas⁶⁻⁸. Las infecciones fúngicas pueden ser primarias o la reactivación de infección latente.⁸ Uno de los principales problemas en el diagnóstico es, la disminución de la respuesta inflamatoria en pacientes inmunodeprimidos y es frecuente la presencia de enfermedad invasora sin fungemia detectable. Los potenciales agentes etiológicos en estos individuos son múltiples, los procesos pulmonares pueden evolucionar rápidamente y convertirse en una emergencia médica, especialmente los casos de neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, *Aspergillus* spp. y *Cryptococcus neoformans* y en menor grado *Nocardia asteroides*, La disminución de la respuesta inflamatoria disminuye las manifestaciones clínicas y es frecuente que los hallazgos radiológicos no sean evidentes, y la utilización de tomografía axial computarizada es mandatoria. La fiebre está ausente en el 40 % de las infecciones fúngicas y, por lo general, en el momento de la presentación clínica ya son enfermedades diseminadas.

En la Unidad de trasplante renal del Hospital General de agudos Dr. Cosme Argerich, de la Ciudad Autónoma de

Buenos Aires, Argentina, se realizaron 1226 trasplantes con 61 episodios de infecciones fúngicas: (Micosis profundas, diseminadas y localmente invasoras) 30 hombres, 30 mujeres (con edades entre 19 y 69 años, media de 41,8 años y 1 episodio de confección por dos agentes diferentes (ver gráfico 1) con una incidencia del 5,1%. El 85% fueron episodios de micosis profundas y el 13% micosis localmente invasoras.

Se excluyeron de esta revisión las micosis superficiales. Los agentes etiológicos fueron en orden de frecuencia, *Cryptococcus neoformans* 36%, *Histoplasma capsulatum* 28%, *Aspergillus* spp. 11,5%, *Candida* spp. 10%, *Purpureocillium lilacinum* 6,6%, y otros agentes (6,6%) como *Trichophyton rubrum*, que produjo un absceso en una paciente trasplantada y otro paciente con confección por hongos dematiáceos y mucorales y un tercer paciente con infección por *Trichoderma longibrachiatum* (ver gráfico 2). La mayoría de las las infecciones fúngicas diseminadas y localmente invasoras fue el 87% después de los 80 días postrasplante, los agentes causantes de infecciones tempranas (desde el primer hasta el sexto mes) fueron *Candida* y *Aspergillus*, como se observa frecuentemente en este período y se asociaron a factores de riesgo adicionales, como neutropenia, sepsis por microorganismos resistentes y uso de antibióticos prolongado.

La mortalidad global fue del 29%, y en el grupo de los pacientes fallecidos fue, según los agentes etiológicos, 80% por *Histoplasma capsulatum*, 16% *Cryptococcus* 4% *Candida* y *Aspergillus*, la mortalidad atribuible a la infección fúngica fue relativamente baja (19%) y se relacionó con factores de riesgo adicionales y presencia de comorbilidades, hepatopatía crónica grave por virus B y C, rechazo agudo y crónico, pancreatitis aguda, sepsis y diabetes. En la literatura, la mortalidad asociada con la infección fúngica varía de 20 a 100%, variación probablemente relacionada con el agente etiológico, la demora en el diagnóstico, las comorbilidades y el grado de inmunosupresión del huésped y como factores de riesgo adicionales, se reconocen: la presencia y reactivación de virus inmunomoduladores, infecciones tempranas y la infección fúngica diseminada.

CRIPTOCOCOSIS

Criptococosis es una grave infección fúngica que afecta primariamente pacientes inmunocoprometidos con deterioro de la inmunidad mediada por células, se asocia con elevada mortalidad y es la tercera causa de infecciones fúngicas en esta población de pacientes. *Cryptococcus neoformans* es un hongo ambiental, que posee factores de virulencia como la cápsula de polisacáridos, entre otros, que inhibe la fagocitosis.⁹⁻¹⁰ Los pacientes

Agente	< 30 días	30-180 días	> 180 días
C. neoformans	-	-	22
H. capsulatum	-	-	17
Candida	2	3	1
Purpureocillium spp.	-	-	4
Aspergillus	2	-	5
Hialohifomicetes	-	-	1
Mucor sp.	-	-	1*
Hongos dematiáceos	-	-	1*
T. rubrum	-	-	1
T. longibrachiatum	-	-	1

trasplantados presentan alteraciones en la inmunidad mediadas por células, la infección pulmonar inicial (habitualmente no diagnosticada) origina la diseminación de la enfermedad, la meningitis es la principal manifestación clínica (50 %) y se presenta habitualmente con fiebre y cefalea, con mínima reacción inflamatoria del LCR, por lo que no es frecuente que el paciente presente signos de irritación meníngea, las características del líquido cefalorraquídeo revelan mínima reacción inflamatoria con células con predominio linfocitario, mínima proteinorraquia y por lo general sin alteraciones de la glucosa, y la presencia de abundantes levaduras capsuladas características.¹⁰⁻¹¹ La sensibilidad del cultivo del líquido cefalorraquídeo es de 100% y del 85%, la detección de antígeno polisacárido; antigenorraquia es de valor pronóstico y junto con la antigenemia apoyan el diagnóstico. Los pacientes trasplantados exhiben una importante frecuencia de lesiones cutáneas, los inmunosupresores que se utilizan frecuentemente son del tipo anticalcineurínicos, tacrolimus y ciclosporina A, este último es un macrólido natural con actividad antifúngica, es tóxico para *Cryptococcus neoformans* in vitro (por inhibición de la calcineurina) y tiene la capacidad de suprimir el crecimiento del hongo a 37°C pero no a 24°C. Esta inhibición temperatura dependiente, podía prevenir la infección en el sistema nervioso central con la potencialidad de afectar sitios expuestos y de menor temperatura como piel y partes blandas. La mortalidad en esta población es elevada, 20 a 35 %, en comparación con pacientes VIH positivos, (14,3 %) probablemente debido a la elevada frecuencia de compromiso del sistema nervioso central, diseminación de la enfermedad, retraso en el diagnóstico y por el menor índice de

sospecha debido a la baja frecuencia de la infección. El tratamiento de meningitis criptococcica consiste en el régimen de inducción con anfotericina liposomal (3-4 mg/Kg/día intravenosa mas flucitosina 100 mg Kg/día dividido en 4 dosis por vía oral, por 14 días, en países como Argentina donde no hay disponibilidad de flucitosina se utiliza fluconazol en dosis de 800 mg IV y VO, en ambos casos se continua con fluconazol 400-800 mg por vía oral durante 6 a 12 meses.¹²

Caso 1: (Fig 1) paciente trasplantado renal, de 6 años de evolución previo a la admisión, con antecedentes de nefropatía hipertensiva, múltiples rechazos, el ultimo fue tratado con dosis altas de corticoides 6 meses antes de la admisión, quedó con deterioro permanente de la función renal y rechazo crónico. Tenía antecedentes de insuficiencia arterial y venosa de ambos miembros inferiores. Consultó unos meses antes por úlceras en miembro inferiores interpretadas como de origen vascular mixto dados los antecedentes del paciente. Por la persistencia de lesiones que empeoraban rápidamente se realizó una escarificación de las úlceras y se confirmó con el examen directo, (Fig 2-3-4) la presencia de levaduras compatibles con *Cryptococcus* spp. Se realizó tomografía axial computarizada (TAC) de cerebro, de tórax y abdomen, que no revelaron lesiones, excepto leve hepatomegalia homogénea. El examen físico-químico del líquido cefalorraquídeo fue normal y el cultivo fue negativo así como los hemocultivos. La antigenemia por aglutinación de partículas de látex fue positiva con títulos de 1/10000, el paciente falleció meses después con diagnóstico de sepsis por bacilos gramnegativos.



Fig 1. Lesiones ulceradas en miembro inferior

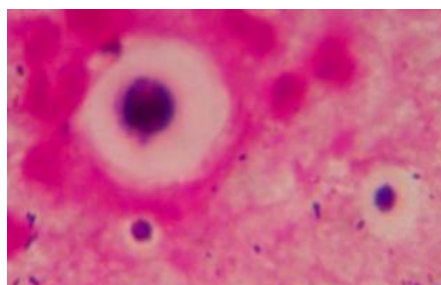


Fig 2: tincion de Giemsa.

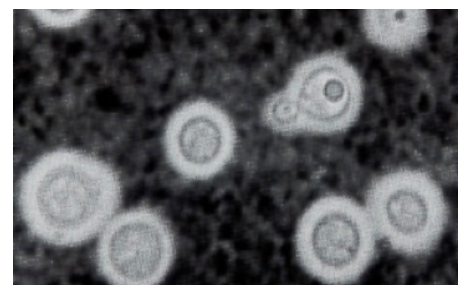


Fig 3: tinta China.

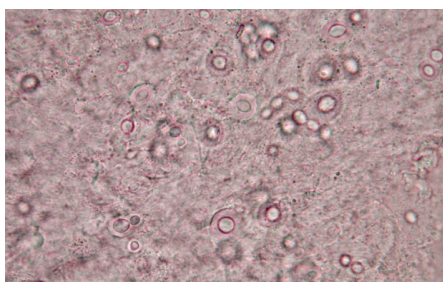


Fig 4: examen de Fresco.



Fig 5. Lesiones en región de la muñeca derecha. Caso 2.



Fig 6. Lesión nodular en la cara lateral de la pierna. Caso 3.

Caso 2: (Fig. 5) Sexo masculino, trasplantado renal, con donante cadavérico, fumador, trabajaba en el procesamiento de desechos, sin antecedentes recientes de rechazo, tratado por tuberculosis un año antes, con diagnóstico por biopsia de rechazo crónico y hepatopatía crónica por virus C. Refería un traumatismo contuso un mes antes de la aparición de la lesión en la muñeca derecha, las lesiones de aspecto eritematoso violáceo, sin flogosis, no supurativas indoloras. Se evidenció la presencia de levaduras compatibles con *Cryptococcus* spp. en material extraído para citodiagnóstico que se confirmó con el cultivo. También se descartó en este paciente el compromiso del sistema nervioso central con la negatividad de los cultivos de líquido cefalorraquídeo y hemocultivos que fueron negativos. Antigenemia de 1/5000. Scan completo con TAC no reveló lesiones.

Caso 3: (Fig. 6) Trasplantado renal, con donante cadavérico, antecedentes de insuficiencia renal secundaria a uropatía obstructiva e insuficiencia venosa crónica de miembros inferiores. Buena función renal sin antecedentes de rechazo agudo ni crónico. Presentó dolor localizado en cara anterior de la pierna izquierda. De aspecto nodular levemente indurado, que presentó reblandecimiento y drenó material purulento. Examen directo positivo con la presencia de levaduras y cultivo positivo para *Cryptococcus neoformans*. No presentó compromiso del sistema nervioso central, pulmonar ni otros parénquimas los hemocultivos fueron negativos y la antigenemia fue positiva con título 1/5000. Presentó buena evolución.

Estos tres casos de infección oportunista por *Cryptococcus neoformans*, con compromiso cutáneo sin compromiso sistémico, se deben probablemente a la preexistencia de sitios de menor resistencia como la insuficiencia vascular arterial y venosa o los traumatismos en pacientes inmunodeprimidos. La inmunosupresión utilizada en los tres casos fueron anticalcineurínicos como ciclosporina y tacrolimus. La ciclosporina A se une a un receptor intracelular (ciclofilina) y forma un complejo activo que se une e inhibe la actividad fosfatasa de la calcineurina. La calcineurina participa en el control de la transcripción de ácido ribonucleico (ARN) para la síntesis de citocinas pro-inflamatorias (IL-2, IFN-gamma, IL-4- IL-5 y TNF- β), inhibe la proliferación de células T y evita la expansión clonal de las células T cooperadoras y citotóxicas sin afectación de los linfocitos T supresores. Tacrolimus es un macrólido que forma un complejo intracitoplasmático con una inmunofilina específica (FKBP) capaz de bloquear también la actividad fosfatasa de la calcineurina. Estos inmunosupresores exhiben además, sinergia con otros agentes

antifúngicos in vitro, y podrían prevenir en algún grado el compromiso del sistema nervioso central, que es la manifestación mas frecuente de esta micosis.

HISTOPLASMOSIS

Histoplasma capsulatum es un hongo dimorfo la fase micelial se encuentra en el ambiente y presenta su formas infectantes, macroconidias y microconidias¹³ que al ser inhaladas alcanzan los bronquiolos terminales donde se transforman en levaduras en el interior de los macrófagos. En pacientes inmunodeprimidos, la infección suele deberse a reactivación si bien la formas de primoinfección o de reinfección pueden ser posibles. La reactivación de la infección en pacientes trasplantados que residen en área endémica, se produce a través de histoplasmas que persisten latentes en ganglios mediastinales y se diseminan por vía linfohemática,¹⁴⁻¹⁵ La mayoría de las formas son diseminadas y comprometen múltiples parénquimas: pulmón, hígado, bazo, médula ósea y piel. El control de la progresión de la enfermedad depende de la inmunidad mediada por células, donde juegan un papel fundamental interferón gamma, la integridad de los macrófagos y la producción de linfocitos T CD4. La producción de citoquinas pro-inflamatorias (Interleuquinas, factor de necrosis tumoral) y los macrófagos infectados que promueven la formación de granulomas, esta respuesta inmune se ve deteriorada en pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor y glucocorticoides¹⁵.

Las formas diseminadas graves son frecuentes en pacientes VIH positivos con recuento de CD4 menores a 50 células/ml y en pacientes trasplantados, la evolución es de 3 a 4 semanas con síntomas generales como fiebre, astenia, pérdida de peso y menos frecuentemente compromiso gastrointestinal. El compromiso cutáneo es muy frecuente en América latina pero a diferencia de las lesiones maculopapulares, nodulares o úlceras que se observan frecuentemente en pacientes VIH positivos, en esta población, se presenta como paniculitis. El compromiso cutáneo en nuestra población, (90%), a diferencia de la literatura mundial, se debe a las características de los clados que circulan en Argentina, y la presentación clínica como paniculitis extensa con tendencia al reblandecimiento y a la exulceración, es característica y se debe a la utilización de corticoides como parte del tratamiento.¹⁷⁻¹⁸

Las formas diseminadas presentan, linfadenopatías, fungemia, compromiso de médula ósea y del sistema reticuloendotelial y extensión a múltiples parénquimas. Los hallazgos de laboratorio son; pancitopenia, leve elevación de las transaminasas, LDH elevada. Por infiltración hepática y esplénica la fungemia determina los infiltrados pulmonares de tipo miliar. Si bien no es frecuente han sido reportados casos de nefritis intersticial y compro-

miso suprarrenal. Las formas diseminadas progresivas tienen elevada mortalidad y es frecuente la presentación como síndrome hemofagocítico, caracterizado por fallo multiorgánico, insuficiencia hepática, encefalopatía, pancitopenia, coagulación intravascular diseminada y manifestaciones clínicas de shock séptico.¹⁷⁻¹⁹

La necesidad de rápido diagnóstico en pacientes inmunodeprimidos para bajar los índices de mortalidad requiere agilizar el mismo con la detección de antígenos de *Histoplasma capsulatum* en orina.²⁰⁻²¹ El estándar oro es el cultivo de especímenes clínicos pero estos requieren para el desarrollo 2 a 4 semanas con un máximo de 8 semanas revelando en los medios de Sabouraud o agar dextrosa colonias ligeramente algodonosas blanco amarronadas con un reverso amarillento a 25°C, y la presencia de macroconidias y microconidias. A 37°C se produce la transformación de la fase saprofitica a la fase levaduriforme. La positividad de los hemocultivos (sensibilizados por la técnica de lisis-centrifugación) y de los cultivos de médula ósea en las formas diseminadas es de 74-80%. En tanto que los cultivos de especímenes pulmonares es de 67 a 70%.

El citodiagnóstico y la histopatología son herramientas muy útiles que permiten un rápido diagnóstico de lesiones cutáneo mucosas, los exámenes directos revelan la presencia de elementos levaduriformes ovoides con la característica tinción polar compatibles con *Histoplasma capsulatum* y la presencia de granulomas mas o menos laxos dependiendo del estatus inmune del paciente. Los test serológicos como fijación de complemento, inmunodifusión y enzimoimmunoensayo, no son de gran ayuda en las formas diseminadas ya que no se detectan antes de las 4 a 8 semanas de la infección y la sensibilidad y especificidad son bajas en pacientes receptores de trasplantes de órganos sólidos. El enzimoimmunoensayo (EIA) detecta anticuerpos IgG e IgM y utilizado junto con la detección de antígenos aumenta considerablemente la sensibilidad. Las técnicas de detección de antígeno polisacárido circulante de *Histoplasma capsulatum*, por EIA tiene una sensibilidad del 96% y una especificidad de 90% y se utiliza habitualmente en muestras de suero u orina, lavado broncoalveolar y líquido cefalorraquídeo. Son técnicas rápidas no invasoras sensibles y específicas en pacientes inmunodeprimidos y detectan mas del 90% de las formas diseminadas. El aclaramiento sérico del antígeno polisacárido se utiliza como una herramienta útil para monitoreo de la respuesta clínica. La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) se usa en muestras de suero, orina y tejidos aunque todavía requiere estandarización. El tratamiento depende de la gravedad en el momento del diagnóstico, la extensión, diseminación de la enfermedad, del grado de inmunodepresión y de la forma clínica.²³ Los agentes utilizados son los azólicos, itraconazol voriconazol y posaconazol, drogas fungicidas, actúan inhibiendo la síntesis de ergosterol, que forma parte de la membrana del hongo y los polienos como anfotericina liposomal que produce ruptura de la membrana y apoptosis al formar complejos con ergosterol. Anfotericina liposomal se utiliza de preferencia en pacientes trasplantados renales por ser mucho menos nefrotóxica en comparación con anfotericina desoxicolato y según algunas series mejora de manera sensible el pronóstico la utilización de esta preparación. Las formas diseminadas requieren de rápida instauración de un tratamiento fungicida con anfotericina liposomal de inicio y en cuanto la clínica del paciente mejora, se continúa con azólicos que debe recibir por 12 meses en todas las presentaciones clínicas de pacientes trasplantados. En los casos excepcionales en que la presentación clínica es predominantemente cutáneo mucosa se puede iniciar el tratamiento con itraconazol por vía oral, en dosis de 400 mg por día, con estrecha vigilancia ante cualquier variación en las condiciones clínicas del paciente, ya que en nuestra experiencia a pesar del buen estado general del paciente conceptualmente son formas diseminadas y mejora el pronóstico la utilización de anfotericina de inicio y el cambio a los azólicos si el paciente continúa estable.

Caso 1: 29 años de edad, sexo masculino, trabajador rural, insuficiencia renal crónica de causa desconocida, por lo que recibió un trasplante de riñón cadavérico 5 años antes de su admisión. Ingresó por fiebre, deterioro del estado general, pérdida de peso y la aparición de nódulos en el dorso del pie derecho, la rodilla del mismo lado, el tronco y el párpado superior.

Tratamiento inmunosupresor: prednisona en dosis decrecientes, ciclofosfamida y azatioprina. Presentó seis meses antes de su internación, reactivación de infección por Citomegalovirus. Desnutrido, con edemas, panículo adiposo disminuido, dermatitis escamosa y onicodistrofias asociadas con carencias vitamínicas, facies cushingoide, abdomen globuloso y estrías atróficas en ambos flancos. En el dorso del pie derecho se observaron 3 nódulos de 3 a 4 cm de diámetro, de consistencia firme, adheridos a planos superficiales, cubiertos por piel rojo-violácea y fríos (**Fig. 7**). En la rodilla derecha úlcera de 10 cm de diámetro, de bordes netos, fondo de aspecto granulomatoso, rojizo, escasamente cubierto por secreción amarillenta y fibrina. (**Fig 8**) hepatomegalia y esplenomegalia homogéneas por ecografía. Tac de tórax: sin lesiones

Eritrosedimentación 120 mm en la primera hora; hematocrito 30%; hematíes $4,2 \times 10^6/\mu\text{l}$; hemoglobina 9 g/dl; leucocitos 2.700/ μl ; neutrófilos 83%; eosinófilos 3%; basófilos 0%; linfocitos 8%; monocitos 6%; plaquetas 79.000/ μl ; glucemia 120 mg/dl; uremia 160 mg/dl; crea-



Fig 7: nódulos cutáneos del dorso del pie derecho.



Fig. 8: úlcera de la rodilla derecha, de fondo rojo y granulomatoso.



Fig. 9: lesiones nodulares en muslos.



Fig. 10: lesion abscedada en glúteo.



Fig. 11: lesión exulcerada en codo.



Fig. 12: compromiso miliar/ hematógeno.

tininemia 4,1 mg/dl; colesterolemia total 176 mg/dl; proteínas totales 5,6 g/dl; albúmina 1,7 g/dl; globulinas 3,9 g/dl; gammaglobulinas 2,1 g/dl (hipergammaglobulinemia policlonal); tiempo de protrombina 58%; bilirrubina total 1 mg/dl; bilirrubina directa 0,3 mg/dl; transaminasa glutamicooxalacética 78 U/ml; transaminasa glutamicopirúvica 106 U/ml; fosfatasa alcalina 528 U/ml.

Diagnóstico de histoplasmosis, examen directo con presencia de lavaduras compatibles con *Histoplasma*, cultivo de material de escarificación *Histoplasma capsulatum*

Caso 2: mujer de 49 años con antecedentes de trasplante renal por problema urológico obstructivo, 10 años antes de la admisión. Antecedentes de múltiples tratamientos por rechazo, y confirmación por biopsia renal de rechazo crónico. Inmunosupresión: prednisona 4 mg, azatioprina y ciclosporina. Lesiones en cara anterior de ambos muslos de aspecto nodular, induradas, eritemato-violáceas, levemente dolorosas de 2 a 3 cm de diámetro (Fig. 9). y otra en el glúteo derecho de 7 cm de extensión eritematoso violácea con reblandecimiento central y contenido purulento. (Fig. 10). Sin afectación pulmonar, hepatosplenomegalia, compromiso de las tres series: anemia, leucopenia y plaquetopenia, albúmina sérica de 2 g/dl. Se realizó la punción aspirativa de la lesión glútea: diagnóstico de histoplasmosis por examen directo con la tinción de giemsa, levaduras compatibles y diagnóstico de histoplasmosis confirmado por los cultivos de material obtenido, además de la positividad de los hemocultivos por lisis-centrifugación. Antes del año de completar el tratamiento se diagnosticó un cáncer de mama.

Caso 3: mujer de 51 años con antecedentes de trasplante renal, insuficiencia renal por nefropatía lúpica trasplante renal con donante cadavérico 4 años previos a la admisión, ingresó en mal estado general desnutrición grave, anemia, plaquetopenia leucopenia, lesión en cara externa del codo derecho, de 4 cm de diámetro, exulcerada, de aspecto granulomatoso cubierta por secreción serofibrinosa (Fig. 11). Deterioro del nivel de conciencia Glasgow de 13 en 15, con mínima pleocitosis 50 células a predominio linfocitario en líquido cefalorraquídeo, hiperproteinorraquia leve 50 g/dl con glucorraquia normal. Compromiso miliar en la radiografía de tórax por diseminación hematógena (Fig. 12) Se confirmó el diagnóstico de histoplasmosis por escarificación de la lesión del codo y tinción con Giemsa, los hemocultivos por lisis-centrifugaron fueron positivos, a pesar de las manifestaciones clínicas y el deterioro del nivel de conciencia no se obtuvo desarrollo en el líquido cefalorraquídeo.

Caso 4: mujer de 42 años trasplantada renal con donante cadavérico, presentó lesión eritematosa indolora de aspecto ligeramente flogótico en mano izquierda, que comprometía principalmente la palma de la mano y dedos, de aspecto violáceo induradas y edematizadas (Fig. 13). que no respondieron al tratamiento antibiótico convencional instituido, motivo por el cual se realizó la biopsia cutánea, se confirmó el diagnóstico por examen directo de material obtenido por punción, con la tinción de Giemsa (Fig. 14) y el cultivo positivo para *Histoplasma capsulatum* de la biopsia cutánea (Fig. 15). La paciente no presentó evidencias de diseminación de la infección. Respondió favorablemente al tratamiento con azólicos.



Fig. 13: lesión eritemato-violácea en la mano derecha.

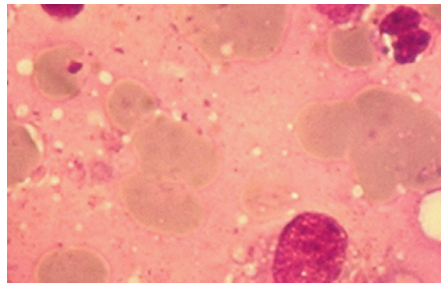


Fig. 14: tinción de Giemsa.

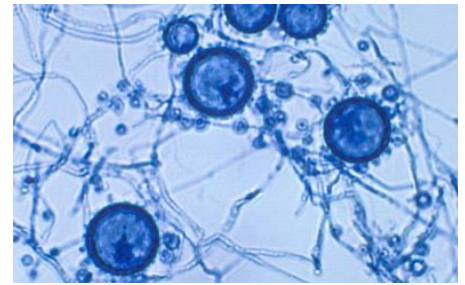


Fig. 15: preparado por disociación de un cultivo donde se observan macroconidios rugosos y microconidios.



Fig. 16: lesiones de aspecto granulomatoso en fauces.

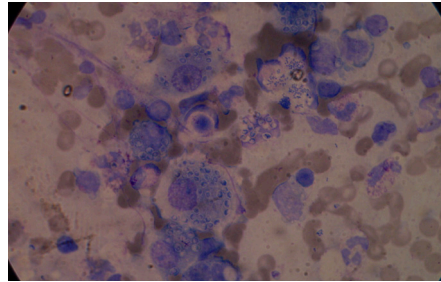


Fig. 17: Levaduras intracelulares en una muestra de biopsia, coloración de Giemsa.

Caso 5. Paciente de sexo masculino de 28 años con antecedentes de trasplante renal con donante cadavérico de 2 años de evolución, insuficiencia renal secundaria a glomerulonefritis rápidamente evolutiva. Comenzó meses antes con faringitis sin evidencia de placas bacterianas y lesiones de aspecto granulomatoso y en algunas zonas vesicular en fauces, fue tratado con amoxicilina-clavulánico que se discontinuó al obtener el hisopado de fauces negativo para *Streptococcus* beta hemolítico. Empeoraron los síntomas y al poco tiempo comenzó con molestias en las fosas nasales, picazón, formación de pequeñas costras y congestión nasal (**Fig. 16**), de curso siempre afebril. Se realizó una TAC de senos maxilares y macizo facial donde se observó la perforación de la porción cartilaginosa del septum nasal y lesiones polipóideas de aspecto granulomatoso, se realizó la escarificación de las lesiones de fosas nasales, y la resección casi total de dichas lesiones además de la biopsia de la úvula por otorrinolaringología. El informe de anatomía patológica reveló fragmentos de mucosa parcialmente revestidos por epitelio escamoso, en sectores ulcerado, y por debajo del mismo la presencia de granulomas con extensas áreas de necrosis central, rodeada por una empalizada de histiocitos epitelioides con algunas células gigantes y regular infiltrado linfocitario, con la presencia a nivel intracelular de levaduras de pequeño tamaño redondeadas u ovoides con halo refringente compatibles con *Histoplasma* spp. (**Fig. 17**). Se confirmó la posibilidad de todas las muestras de tejidos y de los hemocultivos por lisis-centrifugación. El estado general del paciente fue siempre bueno y no presentó compromiso medular ni pulmonar. Evolucionó favorablemente. La presentación con compromiso cutáneo

mucoso con granulomas compactos como se observa en la forma diseminada crónica del paciente inmunocompetente, (a pesar de la positividad de los hemocultivos en este caso), no es una presentación frecuente en pacientes trasplantados.

La incidencia de histoplasmosis en pacientes trasplantados renales, como mencionamos anteriormente es baja, menos del 0,5% y la mortalidad cercana al 10%. Mas raro aun es el compromiso de la mucosa nasal y laringe en esta población. Se han reportado 4 casos en la literatura, 3 pacientes trasplantados renales y un trasplante hepático. En estos casos menos el último paciente, la infección se presentó luego de 4 años post-trasplante. La fiebre fue un evento poco común y 3 de ellos presentaron evidencias de diseminación, compromiso pulmonar y/o hemocultivos positivos a pesar de las manifestaciones defensivas del cuadro clínico. Es un diagnóstico poco común en trasplante renal, y requiere un elevado índice de sospecha.²²

ASPERGILOSIS

Las infecciones invasoras por *Aspergillus*, son relativamente infrecuentes, (menor al 10 % dependiendo del órgano trasplantado) en pacientes receptores de trasplante de órganos sólidos, y se asocian con elevada tasa de mortalidad y pérdida del injerto.¹⁻³

La incidencia es en trasplante cardíaco del 3 al 27%, con una mortalidad de 36 a 67%, en trasplante renal, del 1,2 a 4%, con una mortalidad de 4 a 25%, trasplante hepático la incidencia es de 1 a 4,7% con una mortalidad de 83 a 88% y en trasplante de pulmón: de 8,3 a 23,3% y la mortalidad de 4,2%.

Teniendo en cuenta las devastadoras consecuencias de aspergilosis invasora en algunos tipos de trasplante como pulmonar, algunos centros consideran la utilización de profilaxis, aún controvertida especialmente si tenemos en cuenta las múltiples interacciones entre azoles y algunos inmunosupresores, además de la probable selección de patógenos fúngicos resistentes particularmente *Candida spp.* y otros hongos filamentosos. La aspergilosis invasora en trasplante de órganos sólidos, reconoce factores de riesgo adicionales¹³, en trasplante pulmonar: reactivación y/o infección por Citomegalovirus, hemodiálisis post-trasplante, antecedentes aspergilosis pulmonar invasora (API) previa al menos 2 meses previo al diagnóstico actual, ventilación mecánica, utilización de oxigenación con membrana extracorpórea (ECMO).

En trasplante renal: infecciones de la corriente sanguínea, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, recuperación de la función renal tardía en el post-trasplante inmediato y/o deterioro de la función renal, largo período de hemodiálisis previo al trasplante, desnutrición calórico proteica, corticoides en altas dosis, infección grave por virus inmunomoduladores y otras infecciones oportunistas, en trasplante hepático, MELD score, reintervención quirúrgica, reactivación de infección por Citomegalovirus, fallo renal, hemodiálisis, re-trasplante, o trasplante en caso de fallo hepático fulminante y en caso de trasplante pulmonar es muy importante la colonización previa con *Aspergillus spp.*, isquemia temprana de la vía aérea, reactivación de Citomegalovirus y rechazo. El diagnóstico incluye las tinciones de materiales de biopsia o de lavado broncoalveolar con metenamina plata de Gomori o coloración de PAS una sensibilidad del 20 al 70 % según el espécimen obtenido y el inóculo y la detección de galactomananos por EIA, las muestras sanguíneas tienen menor sensibilidad que material obtenido por lavado broncoalveolar que oscila entre 67 y 100%. La reacción de polimerasa en cadena, PCR, aun requiere de mayor estandarización.

En todos los casos la fuerte sospecha clínica y la evaluación de los factores de riesgo adicionales son herramientas fundamentales que mejoran sensiblemente el pronóstico y posibilitan instituir la terapéutica anticipada, modalidad que se empleó inicialmente en pacientes trasplantados, son dosis tratamiento ante la mínima evidencia clínica, con la evidencia de laboratorio y basados en escores de riesgo. Todos los escores que se utilizan en el diagnóstico se basan en la medición del riesgo y la en dosis terapéuticas de laboratorio, en este caso la detección de galactomananos, siempre en el contexto de neutropenia. La positividad de los mismos, es evidencia de angionvasión: evento tardío y de elevada mortalidad.

²⁵⁻²⁶ .La identificación de los patógenos fúngicos es muy importante por la emergencia de cepas intrínsecamente resistentes a los azoles de *Aspergillus fumigatus* debido a mutaciones, y de otras especies del *Aspergillus fumigatus* complex; que incluye *A. lentulus*, *A. viridinutans* y *A. calidouustus*, este último, intrínsecamente resistente a los azoles y es un emergente cuando se utiliza profilaxis antifúngica. Por último la presencia de *Apergillus terreus*, intrínsecamente residente a anfotericina.⁶⁰ En este sentido la utilización de PCR y otras técnicas de biología proteómica como MALDI-TOF, son de gran ayuda para decidir la mejor opción terapéutica. Otras técnica como inmunocromatografía por flujo lateral junto con la PCR cuantitativa son herramientas promisorias en esta población de pacientes.⁴⁻²⁴⁻²⁵

Tratamiento: voriconazol es la primera opción en el tratamiento de infecciones invasoras por *Aspergillus* a pesar de las múltiples interacciones con los inmunosupresores de uso habitual como ciclosporina, tacrolimus y sirolimus y sus principales efectos adversos como hepatotoxicidad, trastornos neurológicos y psiquiátricos, mucho menos frecuentemente observados con isavuconazol. Anfotericina liposomal es la segunda opción en el tratamiento de esta afección. La utilización de equinocandinas aún esta en estudio y no aporta datos convincentes.²⁷⁻²⁸

CANDIDIASIS

Es la infección fúngica invasora más frecuente en población de pacientes receptores de trasplante de órganos sólidos con una incidencia acumulativa de 1,9 % ocurre en general durante los primeros 3 meses post-trasplante³⁰⁻³¹ excepto en períodos alejados en los que reaparecen los factores de riesgo, como infecciones de la corriente sanguínea presión de selección antibiótica, infecciones intra-abdominales e infecciones del tracto urinario. *Candida albicans* es el microorganismo aislado en el 50 % de los casos, *Candida krusei* y *Candida guilliermondii* son menos frecuentes en trasplantados de órganos sólidos, los factores de riesgo para enfermedad invasora por *Candida* son la edad, antibiototerapia de amplio espectro y prolongada, presencia de catéteres venosos centrales, sonda vesical por tiempo prolongado, nutrición parenteral, diabetes, requerimiento de diálisis post-trasplante, correcciones quirúrgicas e infecciones relacionadas con procedimientos urológicos como fístulas, linfocele, colocación de catéteres ureterales por períodos prolongados, infección y/o reactivación reciente de Citomegalovirus y lenta recuperación de función renal post-trasplante, la colonización o la infección por contaminación del líquido de preservación en que se transporta el órgano antes del trasplante, puede tener consecuencias catastróficas

como dehiscencia de suturas, aneurisma micóticos y pérdida del injerto con elevada mortalidad.²⁹ El diagnóstico de infección invasora por *Candida* se basa en el aislamiento del microorganismo de sitios estériles. La sensibilidad de los hemocultivos es cercana al 70 % pero no es diagnóstico de invasión, pero en pacientes con enfermedad invasora probada la utilización de 1-3 beta D glucano aumenta la sensibilidad y especificidad al 70 y 87 % respectivamente. La posibilidad de los hemocultivos más la detección de 1-3 beta D glucano aumenta mucho la sensibilidad del diagnóstico hasta 98 %. La identificación de especies es crítica para decidir el tratamiento y tiene valor predictivo en el pronóstico. La identificación del tubo germinal es un método rápido para identificar *Candida albicans* y *C. dubliniensis*, la técnica de hibridación in situ Peptide nucleic acid fluorescent hybridization asnas (PNA-FISH) permite identificar *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata* y *C. krusei* en hemocultivos. El agar cromogénico es muy útil y rápidamente distingue presuntivamente la presencia de *Candida albicans*, *C. tropicalis* y *Candida krusei* a través de la producción de distintos pigmentos.²¹ La sensibilidad frente a antifúngicos se puede predecir según la especie y la epidemiología local. La resistencia a fluconazol en *Candida albicans* es menor al 1% en cambio *C. krusei* y *C. glabrata* suelen exhibir resistencia al fluconazol y a voriconazol en el orden del 3 y 8% respectivamente. Casi todos los aislamientos son sensibles a equinocandinas y a anfotericina. Las equinocandinas tienen una actividad fungicida rápida y un 75% de efectividad³⁷⁻³⁹. Por su eficacia, perfil de seguridad y pocas interacciones con los inmunosupresores son la primera elección especialmente si hubo exposición previa a azoles. En enfermedad leve a moderada se pueden administrar 3 a 5 días de tratamiento con equinocandinas y luego desescalar el tratamiento con fluconazol excepto si se sospecha infección con aislamientos resistentes.

MICOSIS LOCALMENTE INVASORAS

Las micosis localmente invasoras presentan 79 % de compromiso cutáneo, partes blandas y articulaciones, el 21 % pueden provocar infección sistémica invasora, con frecuente compromiso del sistema nervioso central. Esta diseminación depende del estado inmune del paciente trasplantado y de factores de riesgo adicionales, diabetes, cetoacidosis diabética, corticoterapia en altas dosis y neutropenia. Los agentes causales frecuentemente son hongos dematiáceos como *Exophiala*, *Phialophora*, *Cladophialophora*, *Dactylaria*, *Alternaria*.³²⁻³³ La puerta de entrada es, por lo general, por inoculación traumática; son saprófitos ambientales y desarrollan infecciones nodulares o quísticas de evolución crónica como la feohifomicosis subcutánea o quística,³⁴ frecuente en pacientes diabéti-

cos, que se presenta como nódulos subcutáneos de tamaño variable ubicados en dermis profunda, delimitados, no dolorosos, que avanan espontáneamente material purulento donde se puede observar la presencia de levaduras e hifas con pigmentos color pardo. La mayoría de los casos reportados de feohifomicosis se presentan en pacientes con inmunodeficiencia, usualmente pacientes que reciben quimioterapia o por neutropenia inducida. Un alto porcentaje de estas infecciones reconocen inoculación traumática y ocasional diseminación dependiendo del estado inmune del paciente. Estos agentes se caracterizan por la presencia de melanina en la pared celular, que imparte el característico color oscuro de las conidias e hifas, la melanina es un factor de virulencia en muchas especies fúngicas tales como *Cryptococcus* y *Wangiella dermatitidis*.³⁴

Otras infecciones causadas por hongos filamentosos además de *Aspergillus* o *Mucorales*, están en franco aumento por ejemplo *Purpureocillium lilacinum* (antes llamado *Paecilomyces lilacinus*) en la mayoría de los reportes como causa potencial de infección oportunista diseminada con compromiso multiorgánico. En nuestra serie es causa muy frecuente de infección localmente invasora. *P. lilacinum* es un hongo hialino saprofítico de amplia distribución en el ambiente, suelo, material en descomposición, corrientes de aguas, arroyos y aún en suministros de agua hospitalarios, también se sabe que persiste en soluciones salinas o lociones cutáneas y puede ser potencialmente resistente a los procesos de esterilización. Es causa frecuente de queratomycosis, tiene tropismo por estructuras oculares y en inmunosuprimidos es causa frecuente de infecciones sistémicas con compromiso de múltiples parénquimas como en pacientes oncohematológicos, trasplante de médula ósea especialmente ante la presencia de neutropenia y la administración de corticoides en altas dosis. El 26,7 % de las infecciones como *Purpureocillium* ocurren en pacientes trasplantados y diabéticos. La infección por este agente obliga al diagnóstico diferencial con *Aspergillus* y otros hongos hialinos ya que puede presentar un problema terapéutico ante la variable sensibilidad a los antifúngicos y la escasa respuesta al tratamiento médico por lo que muchas veces requiere de exéresis quirúrgica siendo un problema terapéutico creciente.

Los casos de infecciones en trasplantados renales reportados en la literatura son 10 aproximadamente (9,9%). Las formas no diseminadas, a pesar de la potencialidad de invasión sistémica, son el 63,4 %, de estas, el 36,6 % presentan compromiso cutáneo y el 23,8 % compromiso de dermis profunda.

El diagnóstico se establece a través de los cultivos en más del 97 % de los casos, en los que se observan colonias blanquecinas al principio que tornan a púrpuras o violáceas y se puede observar al examen microscópico la pre-

sencia de fiálides con conidias redondeadas en cadena y en especímenes de biopsia de tejidos puede presentar ocasionalmente algún grado de esporulación (fialides y conidias), la aparición de estas estructuras reproductivas tal como se observa in vitro evidencia los factores locales predisponentes y el grado de inmunosupresión del paciente. El diagnóstico a través de la biología molecular con el análisis secuencial de subunidades ribosomales o el perfil proteómico con MALDI-TOF/MS permite la identificación definitiva.

La mortalidad global es del 21,8 % pero en las formas clínicas invasoras, el 50 % es atribuible a la infección por *Purpureocillium* la mayoría con diseminación hematogena. La mortalidad de las infecciones de piel y partes blandas es baja (12,5 % a 16,2 %) en las series reportadas. La variable sensibilidad a los antifúngicos aún a la anfotericina es un emergente problema terapéutico, voriconazol, posaconazol y ravuconazol parecen ser las mejores opciones de tratamiento a pesar de que se han descrito algunos casos de resistencia natural al voriconazol y muchas cepas de *Purpureocillium* exhiben CIM elevadas para itraconazol. En nuestra experiencia los casos de compromiso cutáneo y dermis profunda requirieron además del tratamiento médico, la exéresis quirúrgica de la lesión.³⁷⁻³⁸

Mucormicosis es una infección fúngica invasora de elevada mortalidad de difícil y agresivo tratamiento, afecta a huéspedes inmunocomprometidos especialmente con diagnóstico de enfermedades hematológicas y receptores de trasplante de médula ósea, pero también afecta a pacientes diabéticos, grandes quemados, pacientes con traumatismos y tejidos desvitalizados, adictos, pacientes quirúrgicos y receptores de trasplantes de órganos sólidos. En esta población

la tasa de infección post-trasplante es de 2 a 14 %⁵ se asocia con internaciones prolongadas y con menor sobrevida a los 2 años del diagnóstico y un 2 a 6% de las infecciones fúngicas invasoras corresponden a mucormicosis.⁶

La forma de presentación mas frecuente es la rinocerebral (33 %) sigue en orden de frecuencia el compromiso pulmonar (25,9%), las formas diseminadas (14,5 %), compromiso del riñón trasplantado (11,5%), afección cutánea (7,5%) y otros sitios menos comunes como gastrointestinal, peritoneo y prótesis vasculares.³⁹⁻⁴⁰ Las formas diseminadas son las que tienen mayor mortalidad, siguen en importancia el compromiso del sistema nervioso central, pulmón y riñón trasplantado. (76 a 42 %). El diagnóstico de la enfermedad puede ser microbiológico si existe crecimiento fúngico en muestras estériles. Las pruebas serológicas no han demostrado utilidad. El diagnóstico microbiológico es complejo porque los cultivos con frecuencia son negativos excepto en las muestras cutáneas. Los hemocultivos tienen escasa sensibilidad y el rendimiento del cultivo de biopsias de vías respiratorias es bajo (30%). La presencia de un hongo filamentoso no septado en muestras no estériles no es un criterio diagnóstico de enfermedad¹⁹; en estos casos el diagnóstico de confirmación es histopatológico³². Por ello, ante la mínima sospecha clínica es obligada la biopsia inmediata de las lesiones. El examen microscópico directo es una técnica sencilla de realizar, rápida, sensible, de bajo costo y específica cuando se utiliza la tinción con blanco de calcoflúor que sensibiliza mucho el diagnóstico. Los mucorales son identificados por la presencia de filamentos hialinos acintados con hifas de paredes irregulares y de diámetro variable, aunque algo mas anchas en comparación a otros hongos filamentosos hialinos, estas crecen irregularmen-



Fig. 18: lesion fluctuante en zona deltoidea.

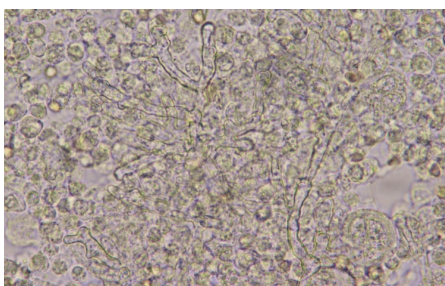


Fig. 19: filamentos gruesos no tabicados.

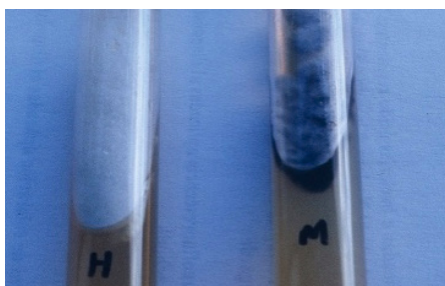


Fig. 20: cultivos.



Fig. 21: lesiones pseudoquísticas en mano.



Fig. 22: filamentos tabicados pigmentados.



Fig. 23-24: Cicatrización por segunda.



Fig. 25: lesiones exofíticas

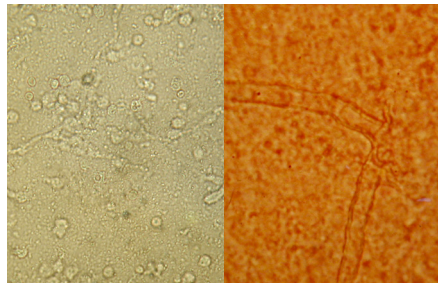


Fig. 26: examen en fresco, con hifas septadas

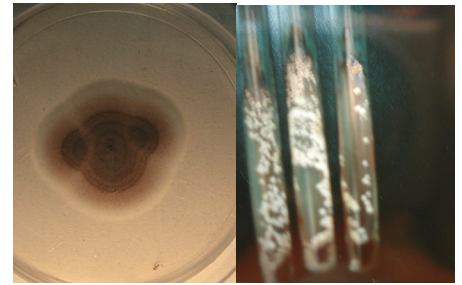


Fig. 28- 29: colonias de *Purpureocillium* ligeramente amarromadas de bordes liláceos.

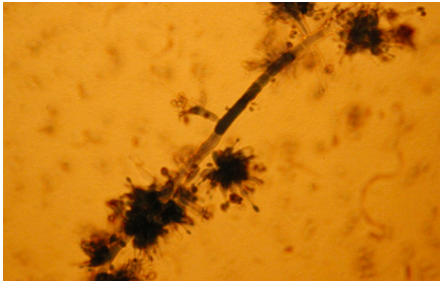


Fig. 30: micelio de fructificación Conidióforo de *Purpureocillium*.

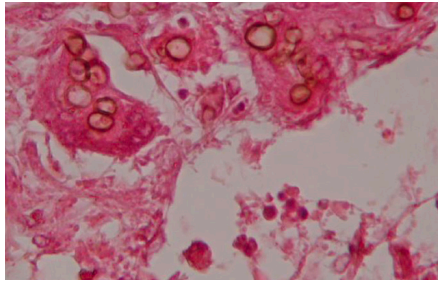


Fig. 27. Hifas septadas en preparado histopatológico de la lesión cutánea

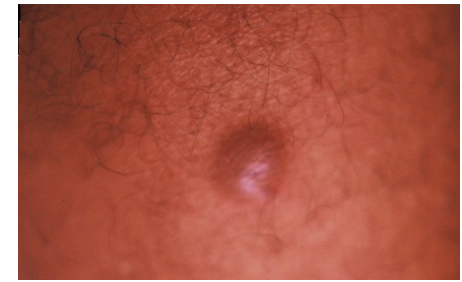


Fig. 31. Lesión nodular fluctuante

te ramificadas en ángulos mayores a 45° con ausencia o muy escasos septos. La identificación puede llevarse a cabo mediante técnicas inmunohistoquímicas y procedimientos moleculares.⁴¹⁻⁴²

El tratamiento incluye corrección de los factores predisponentes, tratamiento antifúngico, cirugía extensa y reducción de la inmunosupresión. En los pacientes que reciben tratamiento combinado con anfotericina de formulación lipídica y posaconazol la tasa de supervivencia parece ser mayor.

Caso 1: paciente masculino de 48 años, receptor de trasplante renal 4 años antes de la admisión, con antecedentes de insuficiencia renal crónica por nefropatía diabética, tratamiento inmunosupresor: prednisona 4 mg, ciclosporina A y azatioprina. Sin antecedentes recientes de rechazo. Estuvo internado 6 meses previos por urosepsis con buena evolución. Trabajaba en tareas de jardinería. Consultó por lesiones extensas, la primera (**Fig 18**) en la zona deltoidea fluctuante, no dolorosa, sin flogosis con sitios de drenaje espontáneo de material purulento. La otra lesión (**Fig 19**) se encontraba en el mismo brazo en el dorso de la mano cerca de la fístula arterio-venosa que utilizaba en la diálisis, donde se observaron lesiones nodulares induradas, no dolorosas, sin flogosis de 4 y 5 cm de diámetro unidas en la base con sitios de avasamiento de pus y costras. En los exámenes directos en fresco se pudo observar la presencia en la primera lesión de filamentos gruesos cenocíticos con ramificación irregular, gruesos compatibles con mucorales (**Fig 20**). en la lesión del dorso de la mano, se observó en el material

obtenido por punción la presencia de filamentos tabicados más delgados de ramificación irregular con la presencia de pigmentos compatibles con hongos dematiáceos (**Fig. 21**). El paciente si bien presentaba cifras de hiperglucemia, no presentó cetoacidosis diabética. En las tomografías de cerebro, senos paranasales, tórax, abdomen y pelvis no se observaron lesiones. Los cultivos revelaron las colonias características pero no se pudieron tipificar los microorganismos (**Fig 22**) la evolución del paciente fue favorable, se realizó el drenaje de la lesión deltoidea, con una incisión quirúrgica extensa, con drenaje de abundante material purulento, y se resecaron quirúrgicamente los tumores infecciosos del dorso de la mano. Ambas lesiones cicatrizaron por segunda sin requerimiento de cirugía plástica (**Figuras 23-24**).

Caso 2: Paciente de 57 años receptor de trasplante renal, 3 meses antes de la admisión antecedentes de insuficiencia renal crónica por nefropatía hipertensiva, buena evolución postrasplante, con recuperación de función renal, presentó infección del tracto urinario por bacilos gramnegativos multiresistentes, requirió tratamiento prolongado con antibióticos intravenosos y luego de 14 días de tratamiento, en el sitio donde tuvo la venoclisis, presentó múltiples lesiones de aspecto vegetante exofíticas, induradas, no supurativas, la mayor de 3,5 cm y otras de menor tamaño pero de similares características con pequeñas costras que evidenciaban material seropurulento escaso que drenaba espontáneamente (**Fig 25**). Se realizó toma de material para cultivo y examen directo donde se evidenciaron hifas septadas (**Fig 26-27**). se confirmó la



Fig. 32-33

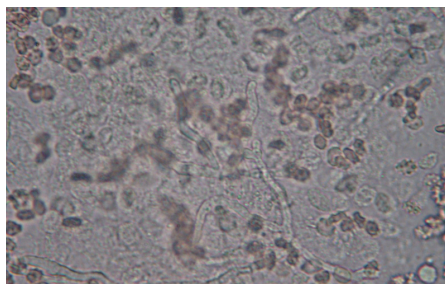


Fig. 34



Fig. 35

infección por *Purpureocillium lilacinum*, (antes: *Pacylomyces lilacinus*) con las colonias características y la identificación con los cultivos. (Fig 28-29-30) inició tratamiento con itraconazol con escasa respuesta, solo se pudo obtener la curación con la escisión quirúrgica de las lesiones. No se descartó la inoculación traumática por la posible contaminación de los elementos utilizados en la fijación del catéter venoso.

Caso 3: paciente de 34 años sexo masculino 1 año posterior al trasplante, (antecedentes de insuficiencia renal de etiología no filiada), con buena evolución de la función renal sin antecedentes de rechazo. Presentó una lesión de aspecto nodular de 1 cm de diámetro, en la pierna izquierda. (Fig 31). Refería montar a caballo sin mayores protecciones y contacto estrecho con los equinos. Se realizó una punción aspirativa de la lesión, se obtuvo material purulento que se drenó en su totalidad. Se confirmó a través de los cultivos, infección por *Purpureocillium lilacinum*. Restituyó ad integrum con la maniobra realizada.

Trichoderma longibrachiatum, es un hongo filamentoso ubicuo de color pardo, que crece en maderas y suelos, microscópicamente presenta hifas hialinas, septadas ramificadas, la presencia de conidióforos y de ramas largas en ángulo recto terminadas en fiálides. *T. longibrachiatum* produce habitualmente infección en reptiles y raramente en humanos. Las especies involucradas en infecciones en pacientes inmunodeprimidos son, *T. viride*, *T. koningii*, *T. pseudokoningii* y *T. longibrachiatum*. Hay reportados 9 casos en la literatura, todos en pacientes inmunodeprimidos con infecciones cutáneas con diseminación hematogena especialmente en pacientes receptores de trasplante de médula ósea o leucemia aguda. Debido al frecuente compromiso cutáneo, el diagnóstico en la mayoría de los casos es a través de citodiagnóstico, biopsia y cultivos de material obtenido. En las micosis de presentación localmente invasoras, es mandatorio en estos pacientes, excluir las formas diseminadas y deben hacerse los hemocultivos por lisis-centrifugación de rutina y el scan completo con TAC. ⁴³

Casos reportados:

Caso 1: infección por inyección de solución contaminada. *Trichoderma spp.*

Caso 2: micetoma pulmonar Pte. EPOC. *T. viride*.

Casos 3- 4- 5- 6: ptes. en diálisis peritoneal. *Trichoderma spp.*

Caso 7: hematoma perihepático. Trasplante hepático. *T. viride*.

Caso 8: Enfermedad fatal diseminada. TX medula ósea, *T. koningii*.

Caso 9: absceso cerebral, paciente leucemica. *T. longibrachiatum*.

Caso 1: paciente de 40 años, diagnóstico de insuficiencia renal de etiología no filiada, en tratamiento dialítico 2 años previo al trasplante renal con donante cadavérico, múltiples transfusiones y antecedentes de diálisis peritoneal continua ambulatoria y varios episodios de peritonitis. Hipertenso, con cardiomiopatía dilatada no chagásica. De profesión jardinero, aunque no refirió episodio traumático o sospecha de inoculación con vegetales. Recibió tratamiento inmunosupresor de inicio con timoglobulina, ciclosporina, micofenolato y corticoides. Requirió diálisis post trasplante inmediato pero recuperó la función renal, a la admisión, tenía buena función renal, urea de 0,7 g/dl, creatinina; 1,8 g/dl, Hto: 23 %, albúmina sérica de 3,1 g/dl y proteínas totales de 6,4 g/l. Presentó una lesión nodular en la cara externa de la rodilla derecha de aspecto infiltrativo, granulomatosa eritemato violácea, de 2 por 3 cm de diámetro con compromiso del tejido celular subcutáneo (Fig. 32 y 33). En el material purulento obtenido por drenaje espontáneo y biopsia de la lesión se observaron filamentos hialinos (Fig. 34) y se confirmó por cultivo la presencia de *Trichoderma longibrachiatum*. Inició tratamiento con itraconazol, sin respuesta, se decidió la exéresis quirúrgica (Fig 35) con buena recuperación. El paciente presentó al año del episodio el diagnóstico de linfoma cerebral primario y falleció poco después.

CONCLUSIONES

La diversidad de agentes etiológicos en pacientes trasplantados es muy extensa, la cronología de aparición de infecciones es de gran ayuda pero, el conocimiento de la epidemiología de las micosis y de la multiplicidad de fac-

tores que determinan el riesgo real de infecciones, algunas de ellas con elevada mortalidad, las diversas manifestaciones clínicas que dependen del estado inmunológico del paciente exige un alto grado de sospecha, la elaboración y medición de escores de riesgo, y requiere de metodología diagnóstica, a veces simple pero eficaz como son el citodiagnóstico y los exámenes directos de lesiones de muestras clínicas. En ocasiones se necesitan técnicas de última generación que nos brindan el apoyo necesario y la especificidad y sensibilidad requeridas para que el tratamiento sea rápido y eficaz. Pero el conocimiento y la experiencia que hemos querido transmitir durante estos casi 30 años de trabajo en el Hospital General de Agudos Dr. Cosme Argerich esperamos que sea de utilidad a nuestros jóvenes colegas.

AGRADECIMIENTOS:

A la Dra. Alicia Arechavala, Unidad de Micología, Hospital de Enfermedades Infecciosas "Francisco Javier Muñiz" .

Bibliografía:

1. Badiiee and A. Alborzi, "Invasive fungal infections in renal transplant recipients," *Experimental and Clinical Transplantation*, vol. 9, no. 6, pp. 355–362, 2011.
2. Miller R, Assi M, Practice ASTIDCo. Endemic fungal infections in solid organ transplantation *Am J Transplant* 2013;13 Suppl 4:250-61.
3. Shoham S, Marr KA. Future Invasive fungal infections in solid organ transplant recipients *Microbiol* 2012;7:639-55.
4. Neofytos D, Fishman JA, Horn D, et al. Epidemiology and outcome of invasive fungal infections in solid organ transplant recipients *Transplant Infect Dis* 2010;12:220-9.4
5. Chang A, Musk M, Lavender M, Wrobel J, Yaw MC, Lawrence S, Chirayath S, Boan P. Epidemiology of invasive fungal infections in lung transplant recipients in Western Australia. *Transpl Infect Dis*. 2019 Jun;21(3):e13085. doi: 10.1111/tid.13085. Epub 2019 Apr 16. PMID: 30925010 5
6. Alissa J. Wright and Jay A. Fishman Central Nervous System Syndromes in Solid Organ transplant *CID* 2014:59 (1 October)
7. Risk factors, clinical characteristics, and outcomes of invasive fungal infections in solid organ transplant recipients. Bodro M, Sabé N, Gomila A, Ayats J, Baliellas C, Roca J, Melilli E, Carratalà J. *Transplant Proc*. 2012 Nov;44(9):2682-5. doi: 10.1016/j.transproceed.2012.09.059.
8. Singh N, Linden R et al; Emergin trends in invasive mold infections in organ transplant patients. N Singh, *Infect Dis Clin N Am* 2003 113-134 PMID: 23146493
9. Julien Gras, Yanis Tamzali, Blandine Denis, Maud Gits-Muselli, St ephane Bretagne, Marie-No elle Peraldi, Jean-Michel Molina. Cryptococcus neoformans meningitis in kidney transplant recipients: A diagnostic and therapeutic challenge *J. Medical mycology* vol 32 2021 84-87.
10. E.K.Maziarz, J.R.Perfect, Cryptococcosis, *Infect.Dis.Clin.NorthAm*.30(1)(2016 Mar) 179–206. P.G.
11. Pappas, Cryptococcal infections in non-Hiv-infected patients. *Trans.Am.Clin. Climatol. Assoc.* 124 (2013) 61–79. 2017 Jan;13(1):13-24. doi: 10.1038/ am J. neurol.2016.167. Epub 2016 Nov 25.
12. Peter R Williamson , Joseph N Jarvis , Anil A Panackal , Matthew C Fisher , Síle F Molloy , Angela Loyse , Thomas S Harrison Cryptococcal meningitis: epidemiology, immunology, diagnosis and therapy *Nat Rev Neurol* 2017 Jan;13(1):13-24. doi: 10.1038/ nrneurol.2016.167. Epub 2016 Nov 25.
13. Dictar M, Maiolo E, Alexander B, Jacob N, Veron MT. Mycosis in the transplant patient. *Medical Mycology* 38 Suppl I: 251-258, 2000.
14. Negroni R, Robles AM, Arechavala A, Bianchi M, Helou S. Histoplasmosis relacionada al SIDA, su estado actual en la Argentina. *Prensa Médica Argentina* 84: 696-700, 1997.
15. Corti ME, Cendoya CA, Soto I, et al. Disseminated Histoplasmosis and AIDS: Clinical Aspects and Diagnostic Methods for Early Detection. *AIDS Patient Care and STDs* 14: 149-54, 2000. Histoplasmosis in renal transplant patients in an endemic area at a reference hospital in Medellín, Colombia. Review.
16. Teixeira MM, Patané J, Taylor ML, et al. Worldwide phylogenetic distributions and population dynamics of the genus histoplasma. *PLOS Negl Trop Dis*. 2016;10(6):e0004732.
17. J.F.Nieto Ríos L M Serna-Higuaita 2 , C E Guzman-Luna 3 , C Ocampo-Kohn, A Aristizabal-Alzate, Histoplasmosis in renal transplant patients in a endemic area, C Velez-Echeverri, J J Vanegas-Ruiz, J J Zuleta, G A Zuluaga-Valencia. *transplant Proc* 2014 Nov;46(9):3004-9. doi: 10.1016/j.2014.06.060.
18. J. Cuellar-Rodriguez,1 R. K. Avery,1 M. Lard,2 M. Budev,3 S. M. Gordon,1 N. K. Shrestha,1 D. van Duin,1 M. Oethinger,4 and S. D. Mawhorter1 *CID* 2009;49 (1 September) • Cuellar-Rodriguez et al Histoplasmosis in Solid Organ Transplant Recipients: 10 Years of Experience at a Large Transplant Center in an Endemic Area. *CID* 2009;49 (1 September)
19. Khalil S, Challener DW, Abu-Saleh O, Sohail MR. Laryngeal Histoplasmosis in a renal kidney transplant recipient. *Transpl Infect Dis*. 2019 Aug;21(4):e13102. doi: 10.1111/tid.13102. Epub 2019 May 22. PMID: 31063620
20. Grim SA, Proia L, Miller R, et al. A multicenter study of histoplasmosis and blastomycosis after solid organ transplantation. *Transpl Infect Dis*. 2012;14:17 23.
21. Assi M, Martin S, Wheat LJ, et al. Histoplasmosis after solid organ transplant. *Clin Infect Dis*. 2013;57:1542 1549.
22. Jawale PM, Gulwani HV. Histoplasmosis presenting as laryngeal ulcer in a post renal transplant male: an unusual case from India. *J Mycol Méd*. 2017;27:573 576.
23. Wheat LJ, Freifeld AG, Kleiman MB, et al Clinical practice guide lines for the management of patients with histoplasmosis: 2007 update by the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis*. 2007;45(7):807–825. Invasive aspergillosis in kidney

transplant recipients: a cohort study.

24. María Jose Perez-Saez, Marisa Mir, María Milagro Montero, Marta Crespo, Núria Montero, Julià Gómez, Juan Pablo Horcajada, Julio Pascual Invasive aspergillosis in kidney transplant recipients: a cohort study *Exp Clínica Transplant* 2014 Apr;12(2):101-5.
25. Patterson TF, Thompson GR 3rd, Denning DW, et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2016; 63:e1.
26. Donnelly JP, Chen SC, Kauffman CA, et al. Revision and Update of the Consensus Definitions of Invasive Fungal Disease From the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Clin Infect Dis* 2020; 71:1367.
27. White PL, Bretagne S, Caliendo AM, et al. Aspergillus Polymerase Chain Reaction-An Update on Technical Recommendations, Clinical Applications, and Justification for Inclusion in the Second Revision of the EORTC/MSGERC Definitions of Invasive Fungal Disease. *Clin Infect Dis* 2021; 72:S95.
28. White PL, Wingard JR, Bretagne S, et al. Aspergillus Polymerase Chain Reaction: Systematic Review of Evidence for Clinical Use in Comparison With Antigen Testing. *Clin Infect Dis* 2015; 61:1293.
29. Anees, M. M., et al. 2010. Enhanced enzymatic activity of *Candida* species responsible for oral candidiasis in renal transplant recipients. *Mycoses* doi: 10.1111/j.1439-0507.2010.01874.x.
30. Maignon, M., et al. 2008. Outcome of renal transplantation in eight patients with *Candida* sp. contamination of preservation fluid. *Am. J. Transplant.* 8:697-700.
31. Van Hal, S. J., et al. 2009. Candidemia following solid organ transplantation in the era of antifungal prophylaxis: the Australian experience. *Transpl. Infect. Dis.* 11:122-127.
32. Walsh, T. J., et al. 2004. Caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N. Engl. J. Med.* 351:1391-1402.
33. Miyagawa F, Shobatake C, Fukumoto T, Yamanaka Y, Kobayashi N, Nishimura K, Masada M, Asada H. Cutaneous phaeo-hyphomycosis caused by *Exophiala jeanselmei* in a healthy individual. *J Dermatol.* 2018 Jan;45(1):106-108. doi: 10.1111/1346-8138.13766. Epub 2017 Feb 13. PMID: 28191648
34. Bohelay G, Robert S, Bouges-Michel C, Gerin M, Levy A, Fain O, Caux F. Subcutaneous phaeo-hyphomycosis caused by *Exophiala spinifera* in a European patient with lymphoma: a rare occurrence case report and literature review. *Mycoses.* 2016 Nov;59(11):691-696. doi: 10.1111/myc.12515. PMID: 27456474 Review.
35. Haridasan S, Parameswaran S, Bheemanathi SH, Chandrasekhar L, Suseela BB, Singh R, Rabindranath J, Padhi RK, Sampath E, Dubey AK, Puthenpurackal PSP. Subcutaneous phaeo-hyphomycosis in kidney transplant recipients: A series of seven cases. *Transpl Infect Dis.* 2017 Dec;19(6). doi: 10.1111/tid.12788. Epub 2017 Nov 27. PMID: 28994174
36. Santos DW, Camargo LF, Gonçalves SS, Ogawa MM, Tomimori J, Enokihara MM, Medina-Pestana JO, Colombo AL. Melanized fungal infections in kidney transplant recipients: contributions to optimize clinical management. *Clin Microbiol Infect.* 2017 May;23(5):333.e9-333.e14. doi: 10.1016/j.cmi.2016.12.024. Epub 2017 Jan 3. PMID: 28062320
37. Invasive infections with *Purpureocillium lilacinum*: clinical characteristics and outcome of 101 cases from FungiScopeVR and the literature Rosanne Sprute Jon Salmanton-Garcia Ertan Sal, Xhorxha Malaj, Zdene k Ra, Carlos Ruiz de Alegria Pui, Iker Falces-Romero Aleksandra Bara, Guillaume Desoubeaux, Anupma Jyoti Kindo, Arthur J. Morris, Rene Pelletier, Joerg Steinmann, George R. Thompson Oliver A. Cornely, Danila Seidel and Jannik Stemler on behalf of the FungiScopeVR ECMM/ISHAM Working Group *J. Antimicrob Chemother* 2021; 76: 1593-1603 doi:10.1093/jac/dkab039 Advance Access publication 18 February 2021
38. Castelli MV, Alastruey-Izquierdo A, Cuesta I et al. Susceptibility testing and molecular classification of *Paecilomyces* spp. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52: 2926-8.
39. Roden MM, Zaoutis TE, Buchanan WL, Knudsen TA, Sarkisova TA, Schaufele RL, Sein M, Sein T, Chiou CC, Chu JH, et al. Epidemiology and outcome of zygomycosis: a review of 929 reported cases. *Clin Infect Dis.* 2005;41(5):634-53.
40. Lanternier F, Sun HY, Ribaud P, Singh N, Kontoyiannis DP, Lortholary O. Mucormycosis in organ and stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis.* 2012;54(11):1629-36.
41. Lewis RE, Kontoyiannis DP. Epidemiology and treatment of mucormycosis. *Future Microbiol.* 2013;8(9):1163-75.
42. Binder U, Maurer E, Lass-Flörl C. Mucormycosis—from the pathogens to the disease. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20(Suppl 6):60-6.
43. Trabelsi S, Hariga D, Khaled S. First case of *Trichoderma longibrachiatum* infection in a renal transplant recipient in Tunisia and review of the literature. *La Tunisie Medicale.* 2010 Jan;88(1):52-57. PMID: 20415216.

ORIGINAL ARTICLE

FUNGAL INFECTIONS IN KIDNEY-TRANSPLANTATION PATIENTS. EXPERIENCE OF THE RENAL ABLATION AND IMPLANT UNIT, DR. COSME ARGERICH GENERAL HOSPITAL.

AUTHORS:

Maiolo Elena Isabel ¹, Schiavelli Reuben ², Laura Lopez Moral ³, Ajzenszlos Martin ⁴, Negroni Ricardo ⁵, Santiso Gabriela ⁶ and Arechavala Alicia ⁷

1-Infectologist of the Ablation and Implant Unit Dr. Cosme Argerich Hospital. Buenos Aires/ Head of Unit for Infectious Diseases FJ Muñiz Hospital Buenos Aires. 2-Head of the Kidney Transplant Unit Dr. Cosme Argerich Hospital. 3- Microbiologist General Acute Dr. Cosme Argerich Hospital. 4- FJ Muñiz Hospital Mycology Unit. 5- FJ Muñiz Hospital Mycology Unit. 6- Former Head of the FJ Muñiz Hospital Mycology Unit.

<https://doi.org/10.55634/1.3.2>

SUMMARY

Infections in kidney transplant patients are one of the main causes of morbidity and mortality in this patient population. Fungal infections are a diagnostic challenge and require a high index of suspicion. The elaboration of risk scores is of great help, but they often require the use of early therapy given the diagnostic difficulties and high mortality. In this article we present the experience of our Hospital and illustrative clinical cases that can be a contribution to the transplant community.

KEY WORDS: kidney transplant mycosis

INTRODUCTION

Fungal infections in renal transplant recipients account for approximately 5% of all infections and are an important cause of morbidity and mortality. This figure varies according to the immunosuppression regimens used, the geographical area, the time of appearance of the infection and epidemiological factors. ¹⁻²

Immunosuppressive agents have effects on the impact of infections in this population and the personal history of each patient determines additional risk factors, especially if they present multiple rejections that require higher doses of immunosuppression.

Deep mycoses and locally invasive mycoses are a major problem in transplant patients and have a high morbidity and mortality that varies according to the series reported and arrives, in some series, up to 63% mortality, a fact that depends on additional risk factors, such as comorbidities, chronic rejection and reactivation of immunomodulatory viruses. ¹⁻⁴

Multiple immunosuppressive agents are used in transplant patients to prevent rejection and prophylaxis against multiple microbial agents with the consequent appearance of adverse effects and interactions, as well

as resistance to the antimicrobials used. ³⁻⁵

As is known, transplant infections depend on the net state of immunosuppression and epidemiological exposure. The net state of immunosuppression is the interplay of multiple factors such as dose and type of immunosuppression, the presence of acute and chronic rejection, nutritional status, underlying disease such as diabetes or autoimmune conditions that already receive prior immunosuppression, and the presence of infection by immunomodulatory viruses such as those belonging to the Herpes virus group, which due to the variable degree of latency frequently reactivate and cause greater immunosuppression, as occurs with Cytomegalovirus after the first month after transplantation, favoring the appearance of opportunistic infections in general

The chronology of appearance of infections in transplantation allows the aetiological agent to be inferred and in the case of fungal infections, except for *Candida* and *Aspergillus*, they are observed after the sixth month post-transplantation unless there is an extraordinary epidemiological risk. ⁵⁻⁶

The incidence of fungal infections in solid organ transplants is in the small intestine 11.6%, in the lung 8.6%,

in the liver 4.7%, in the heart 4.0%, in the pancreas 3.4% and in the kidney 1.3%.

The prevalence of fungal infections in TOS of 5 to 50% is quite similar in heart transplantation and somewhat higher in liver transplantation.

In both groups, 80% of invasive fungal infections are caused by *Candida* and *Aspergillus*.

Non - *Aspergillus* mycelial fungi are causal agents in approximately 37%, with a mortality of 43%; could be dematiaceous fungi or hyaline fungi such as *Fusarium* spp. or *Scedosporium* spp. Mortality due to invasive mycelial fungal infections it is 43 % compared to 7% in skin and soft tissue infections.⁶⁻⁸

Fungal infections can be primary or reactivation of latent infection.⁸ One of the main problems in diagnosis is the decrease in the inflammatory response in immunosuppressed patients and the presence of invasive disease without detectable fungemia is frequent.

The potential etiological agents in these individuals are multiple, the pulmonary processes can evolve rapidly and become a medical emergency, especially in cases of *Pneumocystis pneumonia jirovecii*, *Aspergillus* spp. *Cryptococcus neoformans* and to a lesser degree *Nocardia asteroides*, decrease in the inflammatory response decreases the clinical manifestations and the radiological findings are often not evident, and the use of computed axial tomography is mandatory. Fever is absent in 40% of fungal infections and, in general, at the time of clinical presentation they are already disseminated diseases.

MATERIAL AND METHODS

In the Renal Transplant Unit of the Dr. Cosme Argerich General Acute Hospital, in the Autonomous City of Buenos Aires, Argentina, 1226 transplants were performed with 61 episodes of fungal infections : (deep, disseminated and locally invasive mycoses) 30 men, 30 women (aged between 19 and 69 years, mean age 41.8 years and 1 episode of confection by two different agents (see graph 1) with an incidence of 5.1%. 85% were episodes of deep mycosis and the 13% locally invasive mycoses.

Superficial mycoses were excluded from this review. The etiological agents were, in order of frequency: *Cryptococcus neoformans* 36%, *histoplasma capsulatum* 28 % , *Aspergillus* spp. 11.5 % *Candida* spp. 10 % , *Purpureocillium lilacinum* 6.6 % , other agents (6.6%) such as *Trichophyton rubrum*, which produced an abscess in a transplant patient another patient with confection by dematiaceous and mucoral fungi and a third patient with *Trichoderma* infection *longibrachiatum*. (see graph 2). The majority of disseminated and locally invasive fungal infections were 87% after 80 days post - transplant

Agent	< 30 days	30-180 days	> 180 days
<i>C. neoformans</i>	-	-	22
<i>H. capsulatum</i>	-	-	17
<i>Candida</i>	2	3	1
<i>Purpureocillium</i> spp.	-	-	4
<i>Aspergillus</i>	2	-	5
<i>Hyalohi fomyces</i>	-	-	1
<i>Mucor</i> sp.	-	-	1*
Dematiaceous fungi	-	-	1 *
<i>T. rubrum</i>	-	-	1
<i>T. longibrachiatum</i>	-	-	1

; the causative agents of early infections (from the first to the sixth month) were *Candida* and *Aspergillus*, as is frequently observed in this period and they were associated with additional risk factors, such as neutropenia, sepsis due to resistant organisms and prolonged use of antibiotics.

Overall mortality was 29%, and in the group of deceased patients it was, depending on the aetiological agents, 80% by *Histoplasma capsulatum*, 16% *Cryptococcus*, 4% *Candida* and *Aspergillus*

Mortality attributable to fungal infection was relatively low (19%) and was associated with additional risk factors and the presence of comorbidities, severe chronic liver disease due to B and C viruses, acute and chronic rejection, acute pancreatitis, sepsis, and diabetes.

In the literature, mortality associated with fungal infection varies from 20 to 100%, a variation probably related to the etiological agent, delay in diagnosis, comorbidities, and degree of host immunosuppression and as risk factors. additional, are recognized: the presence and reactivation of immunomodulatory viruses, infections and fungal infection.

CRYPTOCOCCOSIS

Cryptococcosis is a serious fungal infection that primarily affects immunocompromised patients with impaired cell-mediated immunity; it is associated with high mortality and is the third leading cause of fungal infections in this patient population.

Cryptococcus neoformans is an environmental fungus,

which has virulence factors such as the polysaccharide capsule, among others, which inhibits phagocytosis.⁹⁻¹⁰

Transplanted patients present alterations in cell-mediated immunity, the initial pulmonary infection (usually undiagnosed) causes the dissemination of the disease, meningitis is the main clinical manifestation (50%) and usually presents with fever and headache, with minimal inflammatory reaction of the CSF, so it is not frequent for the patient to present signs of meningeal irritation , the characteristics of the cerebrospinal fluid reveal a minimal inflammatory reaction with cells with lymphocyte predominance, minimal protein in the spinal cord and generally without glucose alterations, and the presence of abundant characteristic capsulated yeasts .¹⁰⁻¹¹

The sensitivity of cerebrospinal fluid culture is 100% and 85%, detection of polysaccharide antigen; antigenemia it is of prognostic value and, together with antigenemia, supports the diagnosis.

Transplanted patients exhibit a significant frequency of skin lesions, the immunosuppressants that are frequently used are calcineurin inhibitors , tacrolimus and cyclosporine A; the latter is a natural macrolide with antifungal activity , it is toxic to *Cryptococcus neoformans* in vitro (by calcineurin inhibition) and has the ability to suppress fungal growth at 37 °C but not at 24°C.

This temperature-dependent inhibition could prevent infection in the central nervous system with the potential to affect exposed and lower temperature sites such as skin and soft tissues.

Mortality in this population is high, 20 to 35%, compared to HIV-positive patients (14.3%), probably due to the high frequency of central nervous system involvement, spread

of the disease, delay in diagnosis and the lowest index of suspicion due to the low frequency of infection.

Treatment of cryptococcal meningitis consists of the amphotericin induction regimen. liposomal (3-4 mg/K/day intravenously plus flucytosine 100 mg K/day divided into 4 doses orally, for 14 days.

In countries such as Argentina where flucytosine is not available, fluconazole is used in doses of 800 mg IV and / PO , in both cases fluconazole 400-800 mg is continued orally for 6 to 12 months.¹²

Case 1: (Fig 1) kidney transplant patient, 6 years of evolution prior to admission, with a history of hypertensive nephropathy, multiple rejections, the last one was treated with high doses of corticosteroids 6 months before admission, was left with permanent deterioration renal function and chronic rejection. He had a history of arterial and venous insufficiency of both lower limbs. He consulted a few months earlier due to ulcers in the lower limbs interpreted as of mixed vascular origin given the patient's history. Given the persistence of rapidly worsening lesions, a scarification of the ulcers was performed and the presence of yeasts compatible with *Cryptococcus* was confirmed by direct examination (**Fig 2-3-4**). spp. Computed axial tomography (CAT) of the brain, chest, and abdomen revealed no lesions, except for mild homogeneous hepatomegaly . The chemical physical examination of the cerebrospinal fluid was normal and the culture was negative as well as the blood cultures. Antigenemia was positive with titers of 1/10,000 . The patient died months later with a diagnosis of sepsis due to gram- negative bacilli.



Fig 1.

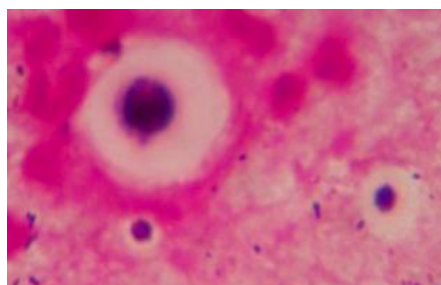


Fig 2: tincion de Giemsa.

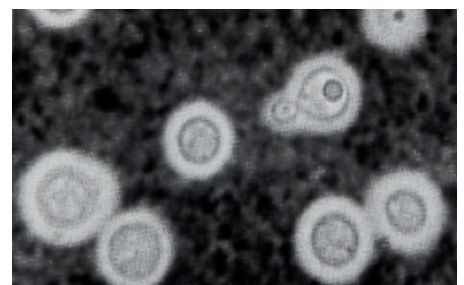


Fig 3: tinta China.

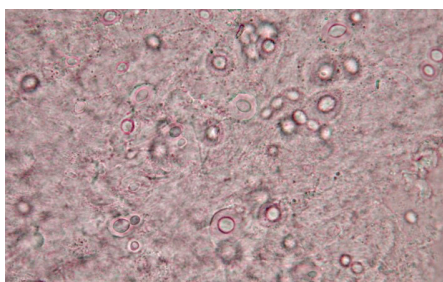


Fig 4: examen de Fresco.



Fig 5.



Fig 6.

Case 2: (Fig. 5) Male, kidney transplant, with cadaveric donor, smoker, worked in waste processing, with no recent history of rejection, treated for tuberculosis one year earlier, with biopsy diagnosis of chronic rejection and chronic liver disease due to virus C. He reported a blunt trauma one month before the appearance of the lesion on the right wrist, the lesions had a violaceous erythematous appearance, without phlogosis, not suppurative and painless. The presence of yeasts compatible with *Cryptococcus* was evidenced. sp in material extracted for cytodiagnosis that was confirmed by culture. Central nervous system involvement was also ruled out in this patient with negative fluid cultures. cerebrospinal fluid and blood cultures were negative. Antigenemia of 1/5000. Complete CT scan revealed no lesions.

Case 3: (Fig 6) Renal transplant, with cadaveric donor, history of renal failure secondary to obstructive uropathy and chronic venous insufficiency of the lower limbs. Good renal function with no history of acute or chronic rejection. He presented localized pain in the anterior face of the left leg. Slightly indurated nodular appearance, which presented softening and purulent material drained. Positive direct test with the presence of yeasts and positive culture for *Cryptococcus neoformans*. There was no involvement of the central nervous system, lungs or other parenchyma, blood cultures were negative and antigenemia It was positive in low titer 1/5000. He presented good evolution.

These three cases of opportunistic infection by *Cryptococcus neoformans*, with cutaneous involvement without systemic involvement, are probably due to the pre-existence of sites of lower resistance such as arterial and venous vascular insufficiency or trauma in immunosuppressed patients.

The immunosuppression used in the three cases was calcineurin inhibitors such as cyclosporine and tacrolimus. Cyclosporin A binds to an intracellular receptor (cyclophilin) and forms an active complex that binds to and inhibits calcineurin phosphatase activity.

Calcineurin participates in the control of ribonucleic acid (RNA) transcription for the synthesis of pro-inflammatory cytokines (IL-2, IFN-gamma, IL-4 - IL-5 and TNF - β), inhibits proliferation of T cells and prevents clonal expansion of T helper and cytotoxic cells without affecting suppressor T lymphocytes.

Tacrolimus is a macrolide that forms an intracytoplasmic complex with an immunophilin (FKBP) capable of also blocking the phosphatase activity of calcineurin.

These immunosuppressants also exhibit synergy with other antifungal agents in vitro, and could prevent to

some degree the involvement of the central nervous system, which is the most frequent manifestation of this mycosis.

HISTOPLASMOSIS

Histoplasma capsulatum is a dimorphic fungus the mycelial phase is found in the environment and presents its infective forms, macroconidia and microconidia¹³ that when inhaled reach the terminal bronchioles where they transform into yeasts inside the macrophages.

In immunosuppressed patients, the infection is usually due to reactivation, although primary infection or reinfection may be possible.

Reactivation of infection in transplant patients residing in endemic areas occurs through histoplasmas that persist latent in mediastinal lymph nodes and spreads via the lymphohematic pathway.¹⁴⁻¹⁵

Most forms are disseminated and involve multiple parenchyma: lung, liver, spleen, bone marrow, and skin.

The control of disease progression depends on cell-mediated immunity, where interferon gamma plays a fundamental role in the integrity of macrophages and the production of CD4 T lymphocytes.

The production of pro-inflammatory cytokines (Interleukins, tumor necrosis factor) and infected macrophages that promote the formation of granulomas, this immune response is impaired in patients receiving immunosuppressive treatment and glucocorticoids.¹⁵

Severe disseminated forms are frequent in HIV-positive patients with a CD4 count of less than 50 cells and in transplant patients, the evolution is 3 to 4 weeks with general symptoms such as fever, asthenia, weight loss and, less frequently, gastrointestinal involvement.

Cutaneous involvement is very common in Latin America, but unlike maculopapular, nodular, or ulcerative lesions that are frequently seen in HIV-positive patients, in this population, it presents as panniculitis.

Skin involvement in our population (90%), unlike the world literature, is due to the characteristics of the clades that circulate in Argentina, and the clinical presentation as extensive panniculitis with a tendency to softening and exulceration is characteristic and It is due to the use of corticosteroids as part of the treatment.¹⁷⁻¹⁸

Disseminated forms present lymphadenopathy, fungemia, bone marrow and reticuloendothelial system involvement, and extension to multiple parenchyma.

Laboratory findings are; pancytopenia, mild elevation of transaminases, elevated LDH. Due to hepatic and splenic infiltration.

Fungemia determines miliary-type pulmonary infiltrates. Although it is not frequent, cases of interstitial nephritis and adrenal compromise have been reported.

The progressive disseminated forms have high mortality and presentation as hemophagocytic syndrome is frequent, characterized by multi-organ failure, liver failure, encephalopathy, pancytopenia, disseminated intravascular coagulation and clinical manifestations of septic shock.¹⁷⁻¹⁹

The need for rapid diagnosis in immunosuppressed patients to lower mortality rates requires speeding up the same with the detection of *Histoplasma antigens capsulatum*.²⁰⁻²¹

the gold standard is the cultivation of clinical specimens but these require 2 to 4 weeks for development with a maximum of 8 weeks revealing on Sabouraud's media or dextrose agar slightly cottony white brownish colonies with a yellowish reverse at 25 C, and the presence of macroconidia and conidiophores.

At 37 degrees the transformation of the saprophytic phase to the yeast phase occurs.

The positivity of blood cultures (sensitized by the lysis-centrifugation technique), of bone marrow in disseminated forms is from 74 to 80% and of lung specimens from 67 to 70%.

Cyodiagnosis and histopathology are very useful tools that allow a rapid diagnosis of mucosal skin lesions, direct examinations reveal the presence of ovoid yeast-like elements with the characteristic polar staining compatible with *Histoplasma capsulatum* and the presence of moderately loose granulomas depending on the immune status of the patient.

Serological tests such as complement fixation, immunodiffusion, and enzyme-linked immunosorbent assay are not very helpful in disseminated forms, since they are not detected before 4 to 8 weeks after infection and sensitivity and specificity are low in organ transplant recipients. solids.

The enzyme-linked immunosorbent assay detects IgG and IgM antibodies and used in conjunction with antigen detection greatly increases sensitivity.

Histoplasma circulating polysaccharide antigen detection techniques *capsulatum*, by Enzyme linked immunosorbent Assay, ELISA has a sensitivity of 96% and a specificity of 90% and is commonly used on serum or urine, bronchoalveolar lavage, and cerebrospinal fluid samples. They are rapid non-invasive sensitive and specific techniques in immunosuppressed patients and detect more than 90% of the disseminated forms.

Serum polysaccharide antigen clearance is used as a useful tool for monitoring clinical response.

The use of the polymerase chain reaction (PCR) is used in samples of serum, urine and tissues, but the standardization of the method is still lacking.

Treatment depends on the severity at the time of diag-

nosis, the extent and spread of the disease, the degree of immunosuppression, and the clinical form.²³

Agents used are azoles, itraconazole voriconazole and posaconazole, fungicidal drugs, act by inhibiting the synthesis of ergosterol, which is part of the membrane of the fungus, and polyenes such as amphotericin liposomal that produces membrane rupture and apoptosis by complexing with ergosterol.

Amphotericin Liposomal is preferably used in kidney transplant patients because it is much less nephrotoxic compared to amphotericin deoxycholate and, according to some series, the use of this preparation significantly improves the prognosis.

Disseminated forms require rapid establishment of a fungicidal treatment with amphotericin. initial liposomal and as soon as the patient's symptoms improve, azoles are continued, which must be received for 12 months in all clinical presentations of transplant patients.

In exceptional cases in which the clinical presentation is predominantly mucosal skin, treatment with oral itraconazole can be started, at a dose of 400 mg per day, with close monitoring for any variation in the patient's clinical conditions, since in our experience Despite the good general condition of the patient, conceptually they are disseminated forms and the use of amphotericin at the beginning and the change to azole drugs improves the prognosis if the patient remains stable.

Case 1: 29 years old, male, rural worker. Chronic renal failure of unknown cause, for which he received a cadaveric kidney transplant 5 years prior to admission. He was admitted due to fever, general deterioration, weight loss, and the appearance of nodules on the back of the right foot, the knee on the same side, the trunk, and the upper eyelid.

Immunosuppressive treatment: prednisone in decreasing doses, cyclophosphamide and azathioprine. Presented six months before hospitalization, reactivation of Cytomegalovirus infection. Malnourished, with edema, decreased adipose tissue, scaly dermatitis and onychodystrophies associated with vitamin deficiencies, Cushingoid facies, globular abdomen and atrophic striae on both flanks. On the back of the right foot, 3 nodules 3 to 4 cm in diameter were observed, of a firm consistency, adhered to superficial planes, covered by red-violet skin and cold (**Fig 1**). In the right knee, ulcer of 10 cm in diameter, with clear edges, granulomatous background, reddish, barely covered by yellowish secretion and fibrin.

(**Fig 2**) Hepatomegaly and splenomegaly homogeneous by ultrasound. Chest CT: no injuries

Erythrocyte sedimentation rate 120 mm in the first hour; hematocrit 30%; red blood cells $4.2 \times 10^6/\mu\text{l}$; hemoglobin



Fig 1: nodules skin lesions on the dorsum of the right foot.



Fig. 2: ulcer of the right knee, with a red and granulomatous background.



Fig. 3: nodular lesions on the thighs.

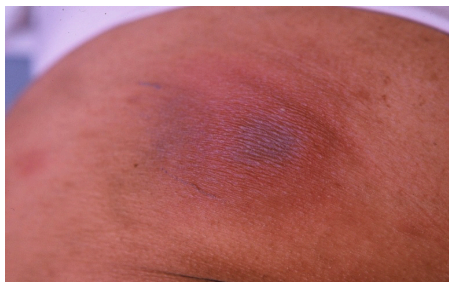


Fig. 4: abscessed lesion in the gluteus.



Fig. 5: exulcerated lesion on the elbow.

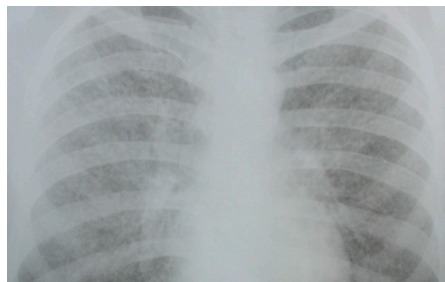


Fig.6: miliary/hematogenous involvement.

9g/dl; leukocytes 2,700/ μ l ; neutrophils 83 %; eosinophilic 3 %; basophils 0%; lymphocytes 8%; monocytes 6%; platelets 79,000/ μ l ; blood glucose 120mg/dl; uremia 160mg/dl; creatinine 4.1mg/dl; total cholesterol 176 mg/dl; total protein 5.6 g/dl; albumin 1.7 g/dl; globulins 3.9 g/dl; gamma globulins 2.1 g/dl (polyclonal hypergammaglobulinemia); prothrombin time 58%; total bilirubin 1 mg/dl; direct bilirubin 0.3 mg/dl; glutamicooxalacetic transaminase 78 U/ml; glutamicopyruvic transaminase 106 U/ml; alkaline phosphatase 528 U/ml.

Diagnosis of Histoplasmosis, direct examination with the presence of stains compatible with Histoplasma , culture of Hsitoplasma scarification material capsulatum

Case 2: 49-year-old woman with a history of renal TX due to an obstructive urological problem, 10 years before admission. History of multiple treatments for rejection, and renal biopsy confirmation of chronic rejection. Immunosuppression : prednisone 4mg, azathioprine and cyclosporine. Lesions on the anterior face of both thighs with a nodular appearance, indurated, erythematous - violaceous, slightly painful, 2 to 3 cm in diameter (**Fig. 3**), and another on the right buttock, 7 cm in length, erythematous violaceous with central softening and purulent content. (**Fig 4**) No lung involvement, hepato-splenomegaly, involvement of the three series: anemia, leukopenia and thrombocytopenia , serum albumin 2 g/dl. The aspiration puncture of the gluteal lesion was performed: diagnosis of histoplasmosis by direct examination with Giemsa stain, compatible yeasts and Histoplasma diagnosis. capsulatum, confirmed by the cultures of the material obtained, in addition to the positivity of the blood cultures

by lysis-centrifugation. Within a year of completing treatment, breast cancer was diagnosed.

Case 3: 51-year-old woman with a history of kidney transplant, kidney failure due to lupus nephropathy, kidney transplant with a cadaveric donor 4 years prior to admission, admitted in poor general condition, severe malnutrition, anemia, thrombocytopenia , leukopenia, injury to the outside of the right elbow, 4 cm in diameter, exulcerated, with a granulomatous appearance covered by serofibrinous secretion . Fig 5. Impairment of Glasgow level of consciousness from 13 to 15, with minimal pleocytosis 50 cells with lymphocyte predominance in cerebrospinal fluid, mild hyperproteinorrhachia 50 g/dl with normal glycorrachia . miliary involvement on chest x-ray due to hematogenous spread. Fig. 6 The diagnosis of histoplasmosis was confirmed by scarification of the elbow lesion and Giemsa staining . The blood cultures by lysis-centrifuge were positive, despite the clinical manifestations and the deterioration of the level of consciousness, no development of the liquid was obtained. cerebrospinal.

Case 4: 42-year-old woman who received a kidney transplant from a cadaveric donor, presented a painless erythematous lesion with a slightly phlegmatic appearance on the left hand, which mainly compromised the palm of the hand and fingers, with a violaceous appearance, indurated and swollen . Fig 7. who did not respond to the conventional antibiotic treatment instituted, which is why a skin biopsy was performed, the diagnosis was confirmed by direct examination of material obtained by puncture, with Giemsa staining Fig. 8 and culture positive



Fig 1.

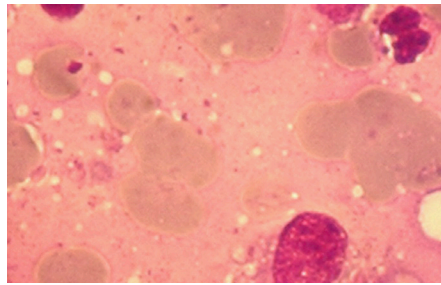


Fig 2: tincion de Giemsa

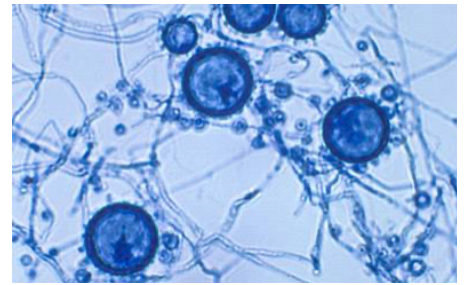


Fig 3: tinta China



Fig 4: examen de Fresco

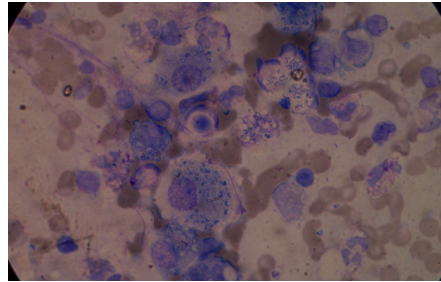


Fig 5.

for *Histoplasma capsulatum* from skin biopsy. (Fig 9). The patient did not present evidence of dissemination of the infection. He responded favorably to treatment with azoles.

Case 5: A 28-year-old male patient with a 2-year history of kidney transplant from a cadaveric donor, kidney failure secondary to rapidly evolving glomerulonephritis. Months before, pharyngitis began without evidence of bacterial plaques and granulomatous lesions and in some vesicular areas in the fauces, he was treated with amoxicillin-clavulanic acid, which was discontinued when the swab of the fauces was negative for beta-hemolytic *Streptococcus*. The symptoms worsened and soon after began with discomfort in the nostrils, itching, formation of small crusts and nasal congestion Figure 10, always afebrile course. An axial computed tomography of the maxillary sinuses and facial massif was performed, where the perforation of the cartilaginous portion of the nasal septum and polypoid lesions with a granulomatous appearance were observed, the lesions of the nostrils were scarified, and the almost total resection of said lesions. In addition to the biopsy of the uvula by otorhinolaryngology. The pathological anatomy report revealed fragments of mucosa partially covered by squamous epithelium, in ulcerated sectors, and below it the presence of granulomas with extensive areas of central necrosis, surrounded by a palisade of epithelioid histiocytes with some giant cells and regular infiltrate. Lymphocytic, with the presence at the intracellular level of small round or ovoid yeasts with a refringent halo compatible with *Histoplasma* sp Fig 11. The possibility of all tissue samples and blood cultures by lysis-centrifugation was confirmed. The general condi-

tion of the patient was always good and he did not present spinal cord or lung involvement. It evolved favorably. The presentation with mucosal skin involvement with compact granulomas as seen in the chronic disseminated form of the immunocompetent patient, (despite the positivity of the blood cultures in this case), is not a frequent presentation in transplant patients.

The incidence of histoplasmosis in kidney transplant patients, as mentioned above, is low, less than 0.5%, and mortality is close to 10%. Rarer still is the involvement of the nasal mucosa and larynx in this population. Four cases have been reported in the literature, three kidney transplant patients and one liver transplant. In these cases except for the last patient, the infection presented after 4 years post-transplantation. Fever was an uncommon event and 3 of them presented evidence of dissemination, lung involvement and/or positive blood cultures despite the defensive manifestations of the clinical picture. It is an uncommon diagnosis in renal transplantation, and requires a high index of suspicion.²²

ASPERGILLOSIS

Invasive *Aspergillus* infections are relatively infrequent (less than 10% depending on the transplanted organ) in solid organ transplant recipients, and are associated with a high rate of mortality and graft loss.¹⁻³

The incidence is in heart transplantation from 3 to 27%, with a mortality of 36 to 67%, in kidney transplantation, from 1.2 to 4%, with a mortality of 4 to 25%, liver transplantation the incidence is from 1 to 4.7% with a mortality of 83 to 88% and in lung transplant: from 8.3 to 23.3%

and mortality of 4.2%.

Taking into account the devastating consequences of invasive aspergillosis in some types of transplants such as lung, some centers consider the use of prophylaxis, which is still controversial, especially if we take into account the multiple interactions between azoles and some immunosuppressants, in addition to the probable selection of resistant fungal pathogens particularly *Candida* spp. and other filamentous fungi.

Invasive aspergillosis in solid organ transplantation recognizes additional risk factors 13, in lung transplantation: reactivation and/or infection by Cytomegalovirus, post-transplant hemodialysis, history of another case of API in the program at least 2 months prior to diagnosis, mechanical ventilation, use of extracorporeal membrane oxygenation ECMO.

In renal transplantation: bloodstream infections, chronic obstructive pulmonary disease, late recovery of renal function in the immediate post-transplant and/or deterioration of renal function, long period of hemodialysis prior to transplantation, protein caloric malnutrition, corticosteroids in high doses, severe infection due to immunomodulatory viruses and other opportunistic infections, in liver transplantation, MELD score, surgical reintervention, reactivation of Cytomegalovirus infection, kidney failure, hemodialysis, retransplantation, or transplantation in case of fulminant liver failure and in case of lung transplant is very important prior colonization with *Aspergillus* spp, early ischemia of the airway, reactivation of Cytomegalovirus and rejection.

Diagnosis includes staining of biopsy materials or bronchoalveolar lavage with methenamine silver, Gomori or PAS with a sensitivity of 20 to 70% depending on the specimen obtained and the inoculum and the detection of galactomannans by EIA, blood samples have less sensitivity than material obtained by bronchoalveolar lavage ranging between 67 and 100%.

The polymerase chain reaction -PCR- still requires further standardization.

In all cases, strong clinical suspicion and the evaluation of additional risk factors are fundamental tools that significantly improve the prognosis and make it possible to institute early therapy, a modality that was initially used in transplant patients, they are treatment doses in the face of minimal clinical evidence, with laboratory evidence and based on risk scores.

All the scores used in the diagnosis are based on the measurement of risk and the use of laboratory surrogates, in this case the detection of galactomannans, always in the context of neutropenia.

Their positivity is evidence of angioinvasion: a late event with high mortality.²⁵⁻²⁶

The identification of fungal pathogens is very important due to the emergence of strains intrinsically resistant to azoles of *Aspergillus fumigatus*. due to mutations, and from other species in *Aspergillus fumigatus* complex; which includes *A. lentulus*, *A. viridinutans* and *A. calidoustus*, the latter being intrinsically resistant to azoles and is an emerging when antifungal prophylaxis is used. Lastly, the presence of *Pererigillus terreus*, intrinsically resistant to amphotericin. In this sense, the use of PCR and other molecular biology techniques such as MALDI-TOF are of great help in deciding the best therapeutic option. Other techniques such as the lateral flow device together with quantitative PCR are a promising tool in this patient population.⁴⁻²⁴⁻²⁵

Treatment: voriconazole is the first option in the treatment of invasive *Aspergillus* infections despite the multiple interactions with commonly used immunosuppressants such as cyclosporine, tacrolimus and sirolimus and its main adverse effects such as hepatotoxicity, neurological and psychiatric disorders, much less frequently observed. with isavuconazole.

Amphotericin Liposomal is the second option in the treatment of this condition.

The use of echinocandins is still under study and does not provide convincing data.²⁷⁻²⁸

CANDIDA

It is the most common invasive fungal infection in the population of solid organ transplant recipients.

With a cumulative incidence of 1.9%, it generally occurs during the first 3 months post-transplantation 30-31 except in distant periods in which risk factors reappear, such as bloodstream infections, antibiotic selection pressure, intra- abdominal and urinary tract infections.

Candida albicans it is the isolated microorganism in 50% of cases; *Candida krusei* and *C. guilliermondii* are less common in solid organ transplant recipients, risk factors for invasive *Candida* disease are age, broad-spectrum and prolonged antibiotic therapy, presence of central venous catheters, long-term bladder catheter, parenteral nutrition, diabetes, post-transplant dialysis requirement, surgical corrections and infections related to urological procedures such as fistulas, lymphocele, placement of ureteral catheters for prolonged periods, recent infection and/or reactivation of Cytomegalovirus and slow recovery of post-transplant renal function, colonization or infection due to contamination of the preservation fluid in which the organ is transported before transplantation, can have catastrophic consequences such as suture dehiscence, mycotic aneurysm and graft loss with high mortality.²⁹

Diagnosis of invasive *Candida* infection is based on isolation of the organism from sterile sites.

The sensitivity of blood cultures is close to 70% but it is not a diagnosis of invasion, but in patients with proven invasive disease, the use of 1-3 beta D glucan increases the sensitivity and specificity to 70 and 87%, respectively. The possibility of blood cultures plus the detection of 1-3 beta D glucan greatly increases the sensitivity of the diagnosis up to 98%.

Species identification is critical in deciding treatment and has predictive value in prognosis.

Germ tube identification is a rapid method to identify *Candida albicans* and *C. dubliniensis*, the peptide nucleic acid in situ hybridization techniques fluorescent hybridization loops (PNA-FISH) identify *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*, and *C. krusei* in blood cultures.

Chromogenic agar is very useful and quickly distinguishes the presence of *Candida albicans*, *C. tropicalis* and *Candida krusei* through the production of different pigments. twenty-one. Susceptibility can be predicted based on species and local epidemiology.

Fluconazole resistance in *Candida albicans* is less than 1% while *C. parapsilosis* and *C. glabrata* they usually exhibit resistance to fluconazole and voriconazole in the order of 3 and 8%, respectively. Almost all isolates are sensitive to echinocandins and amphotericin.

Echinocandins have rapid fungicidal activity and are 75 % effective. ³⁷⁻³⁹

Due to their efficacy, safety profile, and few interactions with immunosuppressants, they are the first choice, especially if there was prior exposure to azoles.

In mild to moderate disease, 3 to 5 days of treatment with echinocandins can be administered and then treatment with fluconazole can be discontinued, except if infection with resistant isolates is suspected.

Locally invasive mycoses present 79% skin involvement, soft tissues and joints, 21% can cause invasive systemic infection, with frequent involvement of the central nervous system.

This spread depends on the immune status of the transplant patient and additional risk factors, diabetes, diabetic ketoacidosis, high-dose corticosteroid therapy, and neutropenia. The causal agents are frequently dematiaceous fungi such as *Exophiala*, *Phialophora*, *Cladophialophora*, *Dactylaria*, *Alternaria*. ³²⁻³³

Front door is usually by traumatic inoculation; they are environmental saprophytes and develop chronic nodular or cystic infections such as phaeohyphomycosis subcutaneous or cystic, 34 common in diabetic patients, presenting as nodules subcutaneous cells of variable size located in the deep dermis, delimited, not painful, that spontaneously drain purulent material where the presence of yeasts and hyphae with brown pigments can be observed.

Most reported cases of phaeohyphomycosis occur in patients with immunodeficiency, usually patients receiving chemotherapy or induced neutropenia. A high percentage of these infections recognize traumatic inoculation and occasional dissemination depending on the immune status of the patient.

These agents are characterized by the presence of melanin in the cell wall, which imparts the characteristic dark color of the conidia and hyphae. Melanin is a virulence factor in many fungal species such as *Cryptococcus* and *Wangiella dermatitidis*. ³⁻⁴

Other infections caused by filamentous fungi in addition to *Aspergillus* or *Mucorales* are on the rise, for example *Purpureocillium lilacinum* (formerly called *Paecilomyces lilacinus*) in most reports as a potential cause of disseminated opportunistic infection with multiorgan involvement. In our series, it is a very frequent cause of locally invasive infection.

P. lilacinum It is a saprophytic hyaline fungus widely distributed in the environment, soil, decomposing material, water currents, streams and even in hospital water supplies. It is also known to persist in saline solutions or skin lotions and may be potentially resistant to processes of sterilization.

It is a frequent cause of keratomycosis, it has a tropism for ocular structures and in immunosuppressed patients it is a frequent cause of systemic infections with involvement of multiple parenchyma, especially in oncohematological patients, bone marrow transplantation, especially in the presence of neutropenia, and the administration of high-dose corticosteroids.

26.7% of *purpureocillium* infections occur in transplant patients and diabetics.

Infection by this agent requires a differential diagnosis with *Aspergillus* and other hyaline fungi since it can present a therapeutic problem due to the variable sensitivity to antifungals and the poor response to medical treatment, which is why it often requires surgical excision, being a growing therapeutic problem.

The cases of infections in kidney transplant recipients reported in the literature are approximately 10 (9.9%).

The non-disseminated forms, despite the potential for systemic invasion, are 63.4%, of these, 36.6% present cutaneous involvement and 23.8% deep dermis involvement.

The diagnosis is established through cultures in more than 97% of cases, in which whitish colonies are observed at first that turn purple or violaceous and the presence of phialides with fusiform conidia can be observed on microscopic examination and in specimens Tissue biopsy samples may occasionally present some degree of sporu-

lation (phialides and conidia), the appearance of these reproductive structures as observed in vitro evidences the local predisposing factors and the degree of immunosuppression of the patient.

Diagnosis through molecular biology with ribosomal subunit sequence analysis or proteomic profiling with MALDI-TOF/MS allows definitive identification.

Overall mortality is 21.8%, but in invasive clinical forms, 50% is attributable to *Purpureocillium* infection, most with hematogenous spread. The mortality of skin and soft tissue infections has low mortality (12.5% to 16.2 %) in the reported series.

The variable sensitivity to antifungals , even to amphotericin , is an emerging therapeutic problem, voriconazole , posaconazole and ravuconazole seem to be the best treatment options despite the fact that some cases of natural resistance to voriconazole have been described and many strains of *Purpureocillium* exhibit high MICs for itraconazole .

In our experience, cases of skin involvement and deep dermis required, in addition to medical treatment, surgical removal of the lesion.³⁷⁻³⁸

MUCORMICOSIS

It is an invasive fungal infection with high mortality and difficult and aggressive treatment. It affects immunocompromised hosts, especially those diagnosed with hematological diseases and bone marrow transplant recipients, but it also affects diabetic patients, major burn patients, patients with trauma and devitalized tissues, drug addicts, surgical patients and recipients of solid organ transplants.

In this population, the rate of post-transplant infection is 2 to 14% (5). It is associated with prolonged hospital stays and with lower survival 2 years after diagnosis, and 2 to 6% of invasive fungal infections correspond to mucormycosis.⁶

The most frequent form of presentation is rhinocerebral (33%), followed in order of frequency by pulmonary involvement (25.9%), disseminated forms (14.5 %), involvement of the transplanted kidney (11.5%), skin involvement (7.5%) and other less common sites such as gastrointestinal, peritoneum and vascular prostheses. 39-40

The disseminated forms are those with the highest mortality, following in importance the involvement of the central nervous system, lung and transplanted kidney. (76 to 42%). The diagnosis of the disease can be microbiological if there is fungal growth in sterile samples .

Serological tests have not shown utility. Microbiological diagnosis is complicated because cultures are often negative except for skin samples.

Blood cultures have poor sensitivity, and the culture yield

of airway biopsies is low (30%) .The presence of a non-septate filamentous fungus in non- sterile samples is not a diagnostic criterion for disease, 19 ; in these cases the confirmation diagnosis is histopathological.³²

For this reason, at the slightest clinical suspicion , an immediate biopsy of the lesions is mandatory. Direct microscopic examination is a technique that is simple to perform, rapid , sensitive, inexpensive, and specific when calcofluor white staining is used , which greatly sensitizes the diagnosis. Mucorales are identified by the presence of ribbon-like hyaline filaments with hyphae with irregular walls and variable diameter, although somewhat wider compared to other hyaline filamentous fungi, these grow irregularly branched at angles greater than 45 with no or very few septa.

Identification can be carried out by immunohistochemical techniques and molecular procedures.⁴¹⁻⁴²

Treatment includes correction of predisposing factors, antifungal therapy , extensive surgery, and reduction of immunosuppression. In patients receiving combined treatment with lipid-formulated amphotericin and posaconazole , the survival rate appears to be higher.

Case 1: 48-year-old male patient, kidney transplant recipient 4 years before admission, with a history of chronic kidney failure due to diabetic nephropathy, immunosuppressive treatment: prednisone 4 mg, cyclosporine A and azathioprine . No recent history of rejection. He had been hospitalized 6 months prior for urosepsis with good evolution. He worked in gardening tasks. He consulted for extensive injuries, the first (**Fig-11**). in the deltoid area of fluctuating appearance, not painful, without phlogosis with sites of spontaneous drainage of purulent material. The other lesion (**Fig-12**) was found on the same arm on the back of the hand near the arteriovenous fistula used for dialysis , where indurated nodular lesions were observed, not painful, without phlogosis of 4 and 5 cm in diameter. united at the base with drainage sites of pus and desiccated crusts. in direct fresh examinations, the presence of coenocytic thick filaments with thick irregular branching compatible with mucorales could be observed in the first lesion , (**Fig 13**). in the lesion on the back of the hand, the presence of thinner septate filaments of irregular branching with the presence of pigments compatible with dematiaceous fungi. (**Fig 14**). Although the patient presented figures of hyperglycemia, he did not present diabetic ketoacidosis. CT scans of the brain, paranasal sinuses, chest, abdomen, and pelvis showed no lesions. Cultures revealed characteristic colonies but organisms could not be typed. (**Fig 15**) The evolution of the patient was favorable, the deltoid lesion was drained , with an extensive surgical incision, with drainage of abundant puru-



Fig. 11: lesion fluctuante en zona deltoidea.

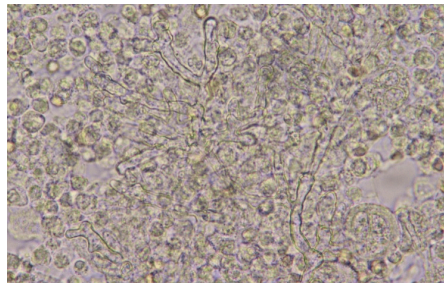


Fig. 13: filamentos gruesos no tabicados.

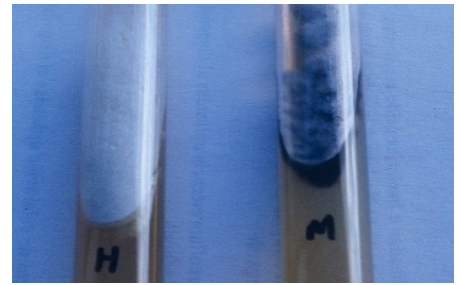


Fig. 15: cultivos.



Fig. 12: lesiones pseudoquísticas en mano.

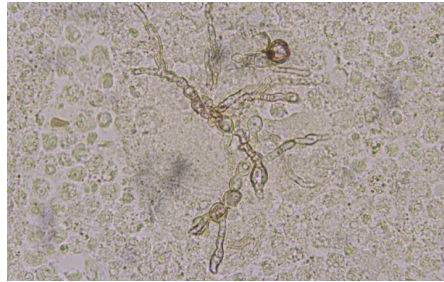


Fig 14: filamentos tabicados pigmentados.



Fig. 16-17

lent material, and the infectious tumors on the back of the hand were surgically resected. Both lesions healed for the second time without requiring plastic surgery. Figures. ¹⁶⁻¹⁷

Case 2: A 57-year-old patient who received a kidney transplant, 3 months before admission, a history of chronic kidney failure due to hypertensive nephropathy, good post-transplant evolution, with recovery of kidney function, presented urinary tract infection due to multiresistant gram-negative bacilli, required prolonged treatment with intravenous antibiotics and after 14 days of treatment, in the place where he had the venoclysis, he presented multiple lesions with an exophytic, indurated, non-suppurative vegetating appearance, the largest of 3.5 cm and others of smaller size but with similar characteristics with small scabs. showing scant seropurulent material that drained spontaneously. (**Fig 18**). Material was taken for direct examination culture where filaments and the presence of septate hyphae were evidenced, (**Fig 23**). confirmed Purpureocillium infection lilacinum, (formerly: Pacylomyces lilacinus) with the characteristic colonies and the identification with the cultures. (**Fig 20-21-22**) treatment with itraconazole was started with little response, it was only possible to obtain a cure with the surgical excision of the lesions. (**Fig 20**). The possible contamination and/or traumatic inoculation of the elements used in the fixation of the venous catheter was not ruled out.

Case 3: 34-year-old male patient 1 year after the transplant, (history of renal failure of unknown aetiology), with good evolution of renal function without a history

of rejection, He presented a nodular-looking lesion of 1 cm in diameter, on the left leg. (**Fig 24**). Referred riding without major protections and close contact with equines. An aspiration puncture of the lesion was performed, obtaining purulent material that was completely drained. Purpureocillium infection was confirmed through cultures. lilacinum. He restored ad integrum with the maneuver performed.

TRICHODERMA LONGIBRACHIATUM

It is a ubiquitous, brown, filamentous fungus that grows on wood and soil. Microscopically, it presents hyaline, septate, branched hyphae, the presence of conidiophores, and long right-angled branches ending in phialides. *T. longibrachiatum* usually causes infection in reptiles and rarely in humans. The species involved in infections in immunosuppressed patients are *T. viride*, *T. koningii*, *T. pseudokoningii* and *T. longibrachiatum*. There are 9 cases reported in the literature, all in immunosuppressed patients with skin infections with hematogenous spread, especially in patients receiving bone marrow transplants or acute leukemia. Due to the frequent skin involvement, the diagnosis in most cases is through cytodiagnosis, biopsy and cultures of the material obtained. In locally invasive mycoses, it is mandatory in these patients to exclude disseminated forms and routine blood cultures by lysis-centrifugation and complete CT scan should be done. ⁴³

Case 1: a 40-year-old patient, diagnosed with renal failure of unknown aetiology, undergoing dialysis treatment 2 years prior to kidney transplantation with a cadaveric



Fig. 18: lesiones exofíticas

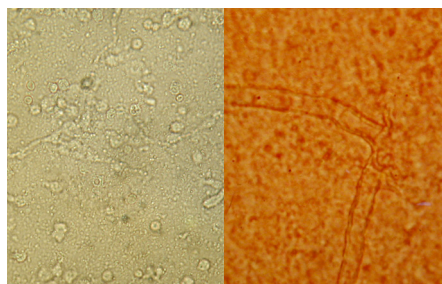


Fig. 19

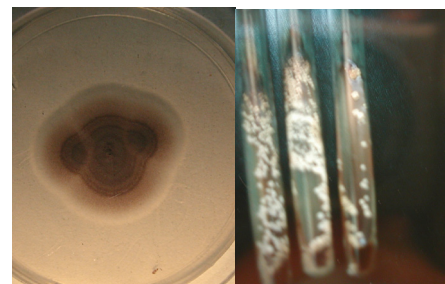


Fig. 20- 21: colonias de *Purpureocillium* ligeramente amarromadas de bordes liláceos.

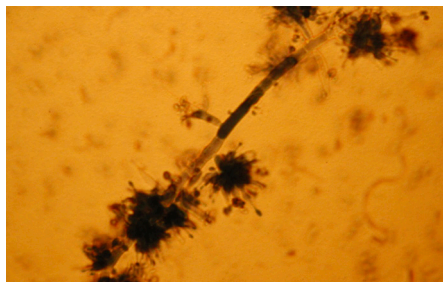


Fig. 22: micelio de fructificación
Conidióforo de *Purpureocillium*.

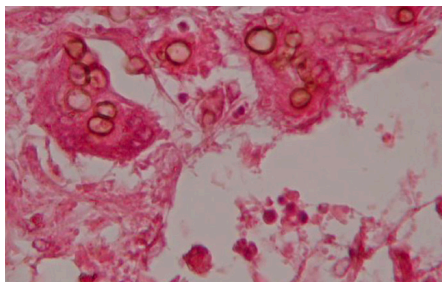


Fig. 23



Fig. 24

donor, multiple transfusions, and a history of continuous ambulatory peritoneal dialysis and several episodes of peritonitis. Hypertensive, with non-chagasic dilated cardiomyopathy. He was a gardener by profession, although he did not report a traumatic episode or suspicion of inoculation with vegetables. He received initial immunosuppressive treatment with thymoglobulin, cyclosporine, mycophenolate, and corticosteroids. He required immediate post-transplant dialysis but recovered kidney function. On admission, he had good kidney function, Urea 0.7 g/dl, creatinine; 1.8g/ dl, Hto: 23%, serum albumin 3.1 g/dl and total protein 6.4 g/l. I present a lesion on the external face of the right knee, a nodular lesion with an infiltrative aspect, granulomatous erythematous violaceous, 2 by 3 cm in diameter with compromise of the subcutaneous cellular tissue. Fig 24 and 25. In the purulent material obtained by spontaneous drainage and biopsy of the lesion, hyaline filaments were observed Fig 26. and the presence of *Trichoderma* was confirmed by culture longibrachiatum. Start treatment with itraconazole, without response, exeresis was decided surgery, Fig 27. with good recovery. the patient presented a diagnosis of primary cerebral lymphoma one year after the episode and died shortly after.

CONCLUSIONS

The diversity of etiological agents in transplant patients is very extensive. The chronology of the appearance of infections is of great help, but knowledge of the epidemiology of mycoses and of the multiplicity of factors that determine the real risk of infections (some of them with

high mortality), the various clinical manifestations -which depend of the patient's immunological status- require a high degree of suspicion, the preparation and measurement of risk scores, and require diagnostic methodology, sometimes simple but effective, such as cytodiagnosis and direct examination of lesions from clinical samples. Sometimes, state-of-the-art techniques are needed that provide us with the necessary support and the specificity and sensitivity required for the treatment to be fast and effective.

But the knowledge and experience that we have wanted to transmit during these almost 30 years of work at the Dr. Cosme Argerich General Hospital for Acute Patients, we hope will be useful to our young colleagues.

ACKNOWLEDGEMENTS:

To Dr. Alicia Arechavala, Micology Department, F.J. Muñiz Hospital of Infectology.

References:

1. Badiée P, Alborzi A. Invasive fungal infections in renal transplant recipients. *Exp Clin Transplant* 2011; 9: 355-62.
2. Miller R, Assi M. Endemic fungal infections in solid organ transplantation. *Am J Transplant* 2013;13 Suppl 4:250-61.
3. Shoham S, Marr KA. Invasive fungal infections in solid organ transplant recipients. *Future Microbiol.* 2012;7:639-55.
4. Neofytos D, Fishman JA, Horn D, et al. Epidemiology and outcome of invasive fungal infections in solid organ transplant reci-

- patients. *Transpl Infect Dis.* 2010; 12: 220-9.
5. Chang A, Musk M, Lavender M, et al. Epidemiology of invasive fungal infections in lung transplant recipients in Western Australia. *Transpl Infect Dis.* 2019; 21(3):e13085. doi: 10.1111/tid.13085.
 6. Wright AJ, Fishman JA. Central nervous system syndromes in solid organ transplant recipients. *Clin Infect Dis.* 2014; 59: 1011-11.
 7. Bodro M, Sabé N, Gomila A, et al. Risk factors, clinical characteristics, and outcomes of invasive fungal infections in solid organ transplant recipients. *Transplant Proc.* 2012;44:2682-5.
 8. Singh N. Fungal infections in the recipients of solid organ transplantation. *Infect Dis Clin North Am.* 2003; 17: 113-34.
 9. Gras J, Tamzali Y, Denis B, et al. *Cryptococcus neoformans* meningitis in kidney transplant recipients: A diagnostic and therapeutic challenge. *Med Mycol Case Rep.* 2021; 4:84-7.
 10. Maziarz EK, Perfect JR *Cryptococcosis.* *Infect Dis Clin North Am.* 2016; 30: 179–206.
 11. Pappas PG. Cryptococcal infections in non-HIV-infected patients. *Trans Am Clin Climatol Assoc.* 2013; 124: 61-79.
 12. Williamson PR, Jarvis JN, Panackal AA, et al. Cryptococcal meningitis: epidemiology, immunology, diagnosis and therapy. *Nat Rev Neurol* 2017; 13:13-24.
 13. Dictar M, Maiolo E, Alexander B, et al. Mycoses in the transplant patient. *Med Mycol.* 2000; 38 Suppl I: 251-8.
 14. Negroni R, Robles AM, Arechavala A, et al. Histoplasmosis relacionada al SIDA, su estado actual en la Argentina. *Prensa Med Argent.* 1997; 84: 696-700.
 15. Corti ME, Cendoya CA, Soto I, et al. Disseminated histoplasmosis and AIDS: clinical aspects and diagnostic methods for early detection. *AIDS Patient Care STDS.* 2000; 14: 149-54.
 16. Teixeira MM, Patané J, Taylor ML, et al. Worldwide phylogenetic distributions and population dynamics of the genus *Histoplasma*. *PLOS Negl Trop Dis.* 2016;10(6):e0004732.
 17. Nieto-Ríos JF, Serna-Higueta LM, Guzman-Luna CE, et al. Histoplasmosis in renal transplant patients in an endemic area at a reference hospital in Medellín, Colombia. *Transplant Proc.* 2014;46: 3004-9.
 18. Cuellar-Rodriguez J, Avery RK, Lard M, et al. Histoplasmosis in solid organ transplant recipients: 10 years of experience at a large transplant center in an endemic area. *Clin Infect Dis.* 2009; 49: 710-6.
 19. Khalil S, Challener DW, Abu-Saleh O, Sohail MR. Laryngeal histoplasmosis in a renal kidney transplant recipient. *Transpl Infect Dis.* 2019 Aug;21(4):e13102. doi: 10.1111/tid.13102.
 20. Grim SA, Proia L, Miller R, et al. A multicenter study of histoplasmosis and blastomycosis after solid organ transplantation. *Transpl Infect Dis.* 2012; 14:17 23.
 21. Assi M, Martin S, Wheat LJ, et al. Histoplasmosis after solid organ transplant. *Clin Infect Dis.* 2013; 57:1542 9.
 22. Jawale PM, Gulwani HV. Histoplasmosis presenting as laryngeal ulcer in a post renal transplant male: an unusual case from India. *J Mycol Méd.* 2017; 27:573 6.
 23. Wheat LJ, Freifeld AG, Kleiman MB, et al. Clinical practice guidelines for the management of patients with histoplasmosis: 2007 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2007; 45: 807-25.
 24. Pérez-Sáez MJ, Mir M, Montero MM, et al. Invasive aspergillosis in kidney transplant recipients: a cohort study. *Exp Clin Transplant.* 2014; 12:101-5.
 25. Patterson TF, Thompson GR 3rd, Denning DW, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2016; 63:e1-e60.
 26. Donnelly JP, Chen SC, Kauffman CA, et al. Revision and update of the consensus definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Clin Infect Dis* 2020; 71:1367-76.
 27. White PL, Bretagne S, Caliendo AM, et al. *Aspergillus* polymerase chain reaction—An update on technical recommendations, clinical applications, and justification for inclusion in the second revision of the EORTC/MSGERC definitions of invasive fungal disease. *Clin Infect Dis* 2021; 72 (Suppl 2): S95-S101.
 28. White PL, Wingard JR, Bretagne S, et al. *Aspergillus* Polymerase chain reaction: systematic review of evidence for clinical use in comparison with antigen testing. *Clin Infect Dis* 2015; 61:1293-303.
 29. Anees MM, Reich A, Hirschberg L, et al. Enhanced enzymatic activity of *Candida* species responsible for oral candidiasis in renal transplant recipients. *Mycoses* 2011; 54: 337-44.
 30. Maignon M, Botterel F, Audard V, et al. Outcome of renal transplantation in eight patients with *Candida* sp. contamination of preservation fluid. *Am. J. Transplant.* 2008; 8:697–700.
 31. van Hal SJ, Marriott DJE, Chen SCA, et al. Candidemia following solid organ transplantation in the era of antifungal prophylaxis: the Australian experience. *Transpl Infect Dis.* 2009; 11:122-7.
 32. Walsh TJ, Teppler H, Donowitz GR, et al. Caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N Engl J Med.* 2004; 351:1391-1402.
 33. Miyagawa F, Shobatake C, Fukumoto T, et al. Cutaneous phaeohyphomycosis caused by *Exophiala jeanselmei* in a healthy individual. *J Dermatol.* 2018; 45:106-8.
 34. Bohelay G, Robert S, Bouges-Michel C, et al. Subcutaneous phaeohyphomycosis caused by *Exophiala spinifera* in a European patient with lymphoma: a rare occurrence case report and literature review. *Mycoses.* 2016; 59:691-6.
 35. Haridasan S, Parameswaran S, Bheemanathi SH, et al. Subcutaneous phaeohyphomycosis in kidney transplant recipients: A series of seven cases. *Transpl Infect Dis.* 2017; 19(6). doi: 10.1111/tid.12788.
 36. Yang H, Cai Q, Gao Z, et al. Subcutaneous phaeohyphomycosis caused by *Exophiala oligosperma* in an immunocompetent host: case report and literature review. *Mycopathologia.* 2018; 183: 815-20.
 37. Santos DW, Camargo LF, Gonçalves SS, et al. Melanized fungal infections in kidney transplant recipients: contributions to optimize clinical management. *Clin Microbiol Infect.* 2017; 23(5):333.e9-333.e14.

38. Sprute R, Salmanton-García J, Sal E, et al. Invasive infections with *Purpureocillium lilacinum*: clinical characteristics and outcome of 101 cases from Fungi Scope® and the literature. *J Antimicrob Chemother.* 2021; 76: 1593-1603.
39. Castelli MV, Alastruey-Izquierdo A, Cuesta I et al. Susceptibility testing and molecular classification of *Paecilomyces* spp. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008; 52: 2926–8.
40. Roden MM, Zaoutis TE, Buchanan WL, et al. Epidemiology and outcome of zygomycosis: a review of 929 reported cases. *Clin Infect Dis.* 2005;41:634–53.
41. Lanternier F., Sun H Y, Ribaud P, Singh N, Kontoyiannis DP, Lortholary O. Mucormycosis in organ and stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis.* Vol 54 Issue 11, 1 June 2012 Pages 1-8
42. Lewis RE, Kontoyiannis DP. Epidemiology and treatment of mucormycosis. *Future Microbiol.* 2013; 8: 1163-75.
43. Binder U, Maurer E, Lass-Flörl C. Mucormycosis—from the pathogens to the disease. *Clin Microbiol Infect.* 2014; 20(Suppl 6): 60–6.
44. Trabelsi S, Hariga D, Khaled S. First case of *Trichoderma longibrachiatum* infection in a renal transplant recipient in Tunisia and review of the literature. *Tunis Med.* 2010; 88: 52-7.

ARTÍCULO ORIGINAL

IMPRESIÓN TRIDIMENSIONAL DE MODELOS DE VÁLVULA MITRAL UTILIZANDO DATOS ECOCARDIOGRÁFICOS: ¿CONTRIBUYE AL CONOCIMIENTO DE LOS MÉDICOS ESPECIALISTAS EN CARDIOLOGÍA EN FORMACIÓN?

AUTORES:

Ziad R. Bulbul 1 , Issam El Rassi 2 , Lamya Atweh 3 , Ramsey F. Hamade 4 , Haní Tamim 5 , y Fadi Bitar 1 .

1 Departamento de Pediatría y Medicina del Adolescente, 2 Departamento de Cirugía, 3 Departamento de Radiodiagnóstico, 4 Departamento de Ingeniería Mecánica, 5 Departamento de Bioestadística. Centro Médico de la Universidad Americana de Beirut. Beirut, Líbano.

Autor correspondiente :

Dr. Ziad Bulbul. Departamento de Pediatría y Medicina del Adolescente, Centro Médico de la Universidad Americana de Beirut, PO Box 11-0236, Riad El- Solh Beirut 1107 2020, Líbano. Teléfono: 00(961) 76 793838 / Fax: 00(961) 1 370781
Ziad.bulbul@aub.edu.lb. ID ORCID 0000-0002-0893-0435

Conflictos de interés: Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de interés, ya sea por relación económica o personal, que pudiera haber afectado o sesgado su trabajo.

Fondos: Todos los modelos 3D fueron impresos en el Departamento de Ingeniería de la Universidad Americana de Beirut por el Dr. Hamadeh y su grupo, financiados por el Consejo Nacional de Investigación Científica (Programa de Investigación de Subvenciones 2017 número de premio 103288).

<https://doi.org/10.55634/1.3.3>

RESUMEN

Antecedentes: los modelos tridimensionales de válvula mitral (3D MVM) impresos a partir de ecocardiografía se utilizan actualmente en la preparación para la reparación quirúrgica. Presumimos que la MVM impresa en 3D podría mejorar la comprensión de los cardiólogos en formación sobre la anatomía y la patología normales de la válvula mitral.

Métodos: se reclutaron 16 becarios en formación en cardiología pediátrica y de adultos. Se mostraron videoclips de ecocardiografía 3D (3DE) de 6 MV. Después de eso, se presentaron en una pantalla tres imágenes fijas de cada uno de los MVM 3D en diferentes proyecciones, correspondientes a los mismos MV vistos en los clips. Se pidió a los becarios que respondieran un cuestionario destinado a evaluar si el 3D MVM ha mejorado su comprensión de MV. Finalmente, se entregó un MVM impreso en 3D de cada una de las válvulas previamente proyectadas y se volvió a administrar el mismo cuestionario.

Resultados: el diagnóstico correcto de segmentos prolapsados utilizando el videoclip 3DE de la MV fue alcanzado solo por el 45% de los participantes del estudio. Tanto los aprendices pediátricos como los adultos demostraron una mejor comprensión de la anatomía de las MV después de observar la imagen de la MVM de esta última. Se notó una mejora adicional en la comprensión de los participantes después de haber visto y examinado físicamente el MVM impreso.

Conclusión: la MVM 3D impresa tiene un impacto beneficioso en la comprensión de la anatomía y la patología de la VM por parte de los residentes de cardiología en comparación con las imágenes 3D.

Palabras clave: Ecocardiografía, Tridimensional, Válvula mitral, Impresión, Educativo, Aprendices de cardiología

INTRODUCCIÓN

Desde su introducción inicial en la década de 1980, la impresión 3D de imágenes radiográficas ha cobrado impulso como herramienta clínica en los últimos años. Desde un uso inicial para el trabajo industrial [1], la impresión 3D hizo su debut en el campo de la atención clínica en la década de 1990 con la fabricación del primer modelo de hueso craneal [2]. Su uso se ha generalizado en varios campos mé-

dicos, desde la bioimpresión de órganos tisulares [3] que se extiende actualmente a implantes, prótesis y modelos anatómicos replicados específicos para pacientes para la educación y la planificación quirúrgica [4,5]. Actualmente se dispone de modelos tridimensionales de corazones con varios defectos congénitos [2]. Los valores diagnósticos y educativos de tales modelos como herramientas físicas para el entrenamiento están actualmente en aumento.

Aunque el uso clínico de 3DE existe desde hace más de dos décadas, los modelos de estructuras cardíacas generados a partir de 3DE no se han investigado a fondo. Los conjuntos de datos ecocardiográficos en 3D de una válvula mitral, obtenidos a través de la ventana transesofágica, han demostrado tener suficiente resolución espacial y temporal para uso clínico. Sin embargo, hasta el día de hoy, esto sigue siendo subóptimo para la impresión 3D. Por lo tanto, la obtención de impresiones 3D a partir de datos ecocardiográficos no se ha perfeccionado por completo y todavía está rezagada con respecto a otras imágenes basadas en radiografías.

Muchos software de renderizado 3D disponibles comercialmente están disponibles actualmente. Las imágenes basadas en 3DE dinámicas renderizadas son un complemento excelente para la ecocardiografía bidimensional convencional para la reparación quirúrgica. Además de la imagen 3DE renderizada, un MVM 3D (Fig.1) se puede generar. MVM 3D se puede utilizar para realizar varias mediciones que son cruciales para comprender las estructuras de la VM y para planificar la intervención quirúrgica. Por otro lado, proyectar una estructura 3D en una pantalla plana inevitablemente afecta la percepción de profundidad del espectador. A diferencia de las imágenes 3DE, el MVM 3D proporciona una excelente profundidad mientras conserva los detalles cuando se imprime.

Suponemos que MVM impreso en 3D (Fig. 3) podría mejorar la comprensión de la anatomía y patología normales de la VM para los cardiólogos en formación.

MÉTODOS

Este es un estudio educativo transversal basado en un

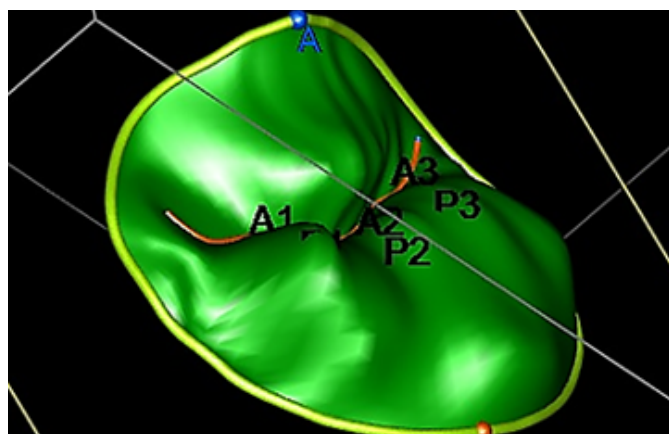


Fig. 1 Imagen inclinada del MVM 3D que muestra las dos valvas divididas en un total de seis festones: A1, A2, A3 y P1, P2, P3 (A: anterior. P: posterior, 3D: tridimensional, MVM: modelo de válvula mitral)

cuestionario que se administró a médicos cardiólogos en formación, entre junio de 2017 y marzo de 2018, en el Centro Médico de la Universidad Americana de Beirut (AUBMC). El estudio fue aprobado por la Junta de Revisión Institucional de Investigación de AUBMC. Los becarios de cardiología aceptaron participar en el estudio. Se hizo hincapié en el hecho de que la participación es voluntaria y que pueden retirarse del estudio en cualquier momento y en cualquier momento. Además, todos los datos recopilados, incluidos videos, modelos clínicos y detalles de los becarios (excepto su año de capacitación y subespecialidad), fueron anónimos. Se mantuvo la confidencialidad durante todo el estudio. Dieciséis becarios de cardiología en diferentes niveles de formación (once residentes de cardiología de adultos y cinco estudiantes de cardiología pediátrica) fueron reclutados y completaron el estudio.

Las imágenes de la VM y la adquisición de conjuntos de datos 3D se completaron utilizando una sonda transesofágica (t7-1) y una plataforma de ecocardiografía (iE-33) (Philips, Eindhoven, Países Bajos). Las imágenes 3D renderizadas de la válvula mitral se generaron utilizando el software QLAB v.8 (Philips, Eindhoven, Países Bajos) y se guardaron como videoclips anónimos (formato Audio Video Interleave, Microsoft, Washington, EE. UU.).

Los conjuntos de datos 3D nativos se importaron a un software disponible comercialmente (Image Arena, Tom Tec GmbH. Munich, Alemania). Se utilizó otro complemento de software especializado semiautomático (paquete MVA 2.1) para generar un modelo geométrico de la válvula que incluye el anillo, las valvas y la línea de coaptación. Las imágenes de cada modelo, en tres proyecciones (perfil,



Fig. 2 que muestra una imagen del MVM 3D impreso; (a1) y (a2): dos válvulas con prolapso de un solo segmento de la valva; (b1) y (b2): dos valvas con al menos dos segmentos prolapsados que involucran ambas valvas, con falta de coaptación de las valvas en una. (c): válvula con segmento de mayal. (d): válvula normal (3D: tridimensional, MVM: modelo de válvula mitral)

frontal e inclinada) se guardaron en formato JPEG (Grupo Conjunto de Expertos Fotográficos) y se exportaron como archivos estereolitográficos (STL).

archivos del MVM 3D se imprimieron en una impresora 3D Ultimaker 2+ R comercial (Ultimaker BV Watermolenweg , Países Bajos). La fidelidad de los modelos resultantes se conservó en gran medida.

En el estudio se utilizaron un total de seis válvulas (una normal y cinco patológicas). Los modelos patológicos incluyeron: dos válvulas con prolapso de un solo segmento de la valva (Fig. 2: A1 y A2), dos válvulas con al menos dos segmentos prolapsados que involucran ambas valvas y falta de coaptación de la valva (Fig. 3: B1 y B2), y una quinta válvula, marcada como válvula C, demostró un segmento de mayal. La válvula D era la válvula normal (Fig. 2).

Para probar nuestra hipótesis, se preparó un cuestionario basado en PowerPoint (Microsoft Incorporated-Washington, EE. UU.) . El cuestionario fue diseñado específicamente para este proyecto para determinar si el modelo impreso en 3D mejoró la percepción y el conocimiento de los participantes sobre el MV o no.

Los clips de película de 3DE de los 6 MV se proyectaron inicialmente a los participantes del estudio, después de lo cual se les pidió que nombraran los segmentos patológicos de los folletos de MV, si existía alguno. A continuación, se proyectaron secuencialmente imágenes de MVM 3D de las mismas válvulas en una pantalla plana. Se preguntó a los participantes si eso había contribuido a su comprensión de la válvula con respecto a las siguientes categorías: (1) anatomía en general, (2) área y prolapso de las valvas y (3) forma del anillo: si se asemeja a un círculo o una elipse y la diferencia de elevación entre los planos anteroposterior y mediolateral. Finalmente, se entregaron los correspondientes MVM 3D impresos a los participantes para su evaluación tangible. Se administró el mismo cuestionario una vez más luego de su evaluación del MVM 3D impreso .

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos se ingresaron y analizaron mediante el programa Statistical Package for Social Sciences (SPSS Inc, Chicago, IL). Para cada caso, el número y porcentaje de becarios que dieron la respuesta correcta y si el MVM 3D impreso mejoraron su comprensión de la anatomía y la patología de la VM se calculó y presentó como media y desviación estándar. Se pidió a cada becario que asignara una respuesta a cada una de las cuatro preguntas que describían cómo una determinada modalidad de imagen mejoraba su comprensión de la anatomía y la patología de la MV. Las respuestas disponibles fueron: ‘extremadamente’, ‘mucho’, ‘moderadamente’, ‘ligeramente’ y ‘nada’. Para la presentación de los datos de percepción, hemos creado tres grupos de respuestas. Una percepción

negativa indicada por las respuestas “nada” y “ligeramente”, una percepción neutra indicada por la respuesta “moderadamente” y una percepción positiva indicada por las respuestas “mucho” y “extremadamente” . Se calcularon los porcentajes de respuestas negativas, neutras y positivas para cada categoría en los 6 casos.

Para evaluar las respuestas generales y comparar los resultados entre los becarios adultos y pediátricos por un lado, y entre los 7 junior (aprendices de primer año) y los 9 becarios senior (aprendices de segundo y tercer año) por el otro; se compararon el número y los porcentajes de respuestas positivas y se calculó la diferencia en las puntuaciones medias mediante la prueba de Mann-Whitney, en la que se utilizó un valor de $p < 0,05$ para indicar la significación estadística.

CUMPLIMIENTO DE NORMAS ÉTICAS

Este estudio fue aprobado por la Junta de Revisión Institucional (IRB) y el Comité de Ética del Centro Médico de la Universidad Americana de Beirut y la Facultad de Medicina de la AUB. Se obtuvo el consentimiento de todos los becarios (cardiología pediátrica y de adultos) antes de la inscripción. La inscripción era opcional y la participación dependía únicamente de la elección del becario.

RESULTADOS

1-Videoclips:

Con base en los videos de las válvulas, catorce participantes (87,5%) identificaron correctamente el caso normal. Doce (75%) y siete (44%) de ellos nombraron el segmento prolapsado correcto en los dos modelos con un segmento patológico. Sin embargo, seis (37,5%), cuatro (25%) y solo uno (6,3%) participantes identificaron correctamente todos los segmentos patológicos en los últimos tres casos complejos (con más de un segmento prolapsado presente).

2- Imágenes del MVM 3D:

Tras la proyección de las imágenes de la MVM 3D, (44,8 %), (41,7 %), (40,6 %) y (51,6 %) del grupo coincidieron en que las imágenes de la MVM 3D mejoraron su comprensión del aspecto general de la válvula. , su área, segmentos prolapsados y forma del anillo respectivamente.

Entre los becarios junior , (38,1 %) indicó que la imagen de la MVM 3D mejoró su comprensión general de la anatomía de la válvula, (45,2 %) afirmó que mejoró su percepción del área de la válvula, (46,3 %) estuvo de acuerdo en que cambió positivamente su comprensión del prolapso de la valva, y (40,5%) estuvo de acuerdo en que mejoró su comprensión de la forma del anillo. Esto es en comparación con los becarios principales de los cuales (42,6 %), (44,4 %), (55,6 %) y (42,6 %) coincidieron en que la imagen de 3D MVM mejoró su comprensión de la válvula en

general, su área, el prolapso folíolos y la forma del anillo respectivamente (Cuadro 1).

3- Inspección de MVM 3D impreso:

La inspección de MVM 3D ha mejorado la comprensión de los becarios sobre la válvula mitral en las 4 categorías según los porcentajes de respuestas positivas obtenidas: 1- apariencia general de la válvula (76%); 2- área de la válvula (74,7%); 3- segmentos prolapsados (78,9%) y 4-

forma del anillo (68,8%). Al comparar becarios según su nivel de formación; los becarios senior tenían más probabilidades de estar de acuerdo en que el MVM 3D impreso fue útil para mejorar su comprensión del MV en todas las categorías en comparación con sus homólogos junior. (77,8 %) de los becarios senior estuvieron de acuerdo en que el MVM 3D impreso mejoró su comprensión de la apariencia general de la válvula frente al (73,8 %) de

Todos los aprendices (n=16)		Imagen del modelo 3D	Impresión de modelo 3D	valor p
	Respuesta n= 96	norte (%)	norte (%)	
Apariencia general	Negativo	23 (24,0)	8 (8,3)	<0.0001
	Neutral	34 (35,4)	15 (15,6)	
	Positivo	39 (40,6)	73 (76,0)	
Área de la válvula	Negativo	24 (25,0)	9 (9,5)	<0.0001
	Neutral	29 (30,2)	15 (15,8)	
	Positivo	43 (44,8)	71 (74,7)	
Prolapso de segmentos	Negativo	24 (25,3)	5 (5,3)	<0.0001
	Neutral	22 (23,2)	15 (15,8)	
	Positivo	49 (51,6)	75 (78,9)	
Forma del anillo	Negativo	22 (22,9)	9 (9,4)	<0.0001
	Neutral	34 (35,4)	21 (21,9)	
	Positivo	40 (41,7)	66 (68,8)	

Estudiantes de pediatría (n=5)

	Respuesta (n=30)	norte (%)	norte (%)	
Impresión general	Negativo	2 (6,7)	0 (0,0)	= 0,10
	Neutral	8 (26,7)	7 (23,3)	
	Positivo	20 (66,7)	23 (76,7)	
Área de la válvula	Negativo	2 (6,7)	0 (0,0)	= 0,06
	Neutral	7 (23,3)	6 (20,7)	
	Positivo	21 (70,0)	24 (79,3)	
Prolapso de segmentos	Negativo	3 (10,3)	1 (3,4)	= 0,03
	Neutral	6 (20,7)	5 (17,2)	
	Positivo	20 (69,0)	24 (79,3)	
Forma del anillo	Negativo	2 (6,7)	0 (0,0)	= 0,10
	Neutral	8 (26,7)	8 (26,7)	
	Positivo	20 (66,7)	22 (73,3)	

Aprendices Adultos (n=11)

	Respuesta (n=66)	norte (%)	norte (%)	
Impresión general	Negativo	21 (31,8)	8 (12,1)	<0.0001
	Neutral	26 (39,4)	8 (12,1)	
	Positivo	19 (28,8)	50 (75,8)	
Área de la válvula	Negativo	22 (33,3)	9 (13,6)	<0.0001
	Neutral	22 (33,3)	9 (13,6)	
	Positivo	22 (33,3)	48 (72,8)	
Prolapso de segmentos	Negativo	21 (31,8)	4 (6,1)	<0.0001
	Neutral	16 (24,4)	10 (15,2)	
	Positivo	29 (43,8)	52 (78,7)	
Forma del anillo	Negativo	20 (30,3)	9 (13,6)	<0.0001
	Neutral	26 (39,4)	13 (19,7)	
	Positivo	20 (30,3)	44 (66,7)	

Tabla 1. El cambio en la percepción de los becarios sobre la anatomía de la válvula mitral después del examen del modelo impreso en 3D en comparación con la imagen del modelo 3D. El valor P se calcula para la respuesta positiva

los becarios junior (($p = 0,05$). Los resultados fueron los mismos con respecto a su comprensión de la forma del anillo: (75,9%) vs (59,5%) ($p = 0,01$) y de los segmentos prolapsados: (81,5%) vs (75,6%) ($p = 0,03$), sin embargo, no hubo diferencia estadística entre junior y senior fellows con respecto a si el MVM 3D impreso mejoró su comprensión del área de la válvula: (75,6 %) frente a (74,1 %) ($p = 0,05$)

4- Imagen vs. Impresión de 3D MVM:

Al comparar las imágenes de la MVM 3D con su impresión correspondiente, todo el grupo percibió que la MVM 3D impresa había mejorado significativamente su comprensión de la válvula mitral con respecto a las imágenes en las cuatro categorías: (76 %) frente a (46 %) ($p < 0,0001$) para el aspecto general, (74,7%) vs (44,8%) ($p < 0,0001$) para el área, (78,9%) vs (51,6%) para segmentos prolapsados ($p < 0,0001$), y (69 %) vs. (42%) ($p < 0,0001$) para la forma del anillo (Cuadro 2).

Estos resultados fueron los mismos independientemente del año de formación. Los jóvenes becarios estuvieron de acuerdo en que el MVM 3D impreso mejoró su comprensión del MV en las cuatro categorías en comparación con la imagen: (73,8 %) frente a (38,1 %) ($p < 0,0001$) para la apariencia general, (75,6 %) frente a (45,2%) para el área de la válvula ($p < 0,001$), (75,6%) vs. (46,3%) ($p < 0,001$) para segmentos prolapsados, y (59,5%) vs. (40,5%) ($p = 0,02$) para la forma de la VM. Los becarios senior siguieron la misma tendencia: (77,8%) vs (42,6%) ($p < 0,0001$) para el aspecto general, (74,1%) vs (44,4%) ($p < 0,0001$) para el área, (81,5%) vs (55,6%) ($p < 0,0001$) para segmentos prolapsados, y (75,9%) vs (42,6%) ($p < 0,0001$) para la forma del anillo.

DISCUSIÓN

La complejidad de la VM ha sido un desafío para la imagen desde las etapas iniciales de la ecocardiografía. Un hito en la obtención de imágenes de la VM fue el uso clínico de los ecocardiogramas transesofágicos (ETE) [6]. El ETE bidimensional (2D) y su aplicación en la imagen de la VM [7,8] ha ampliado el alcance de la cirugía de reparación [9]. A pesar de todos los avances, la comprensión de la patología de la VM requiere la asimilación de imágenes 2D con hallazgos valvulares intraoperatorios directos. Ahmed et al. informó que este enfoque podría ser un desafío para los ecocardiógrafos menos experimentados; especialmente en casos de prolapso de VM complejo que involucra múltiples segmentos de VM [10].

Capacitar a un cardiólogo en ecocardiografía es un proceso largo y tedioso. El mayor desafío para un aprendiz es reconstruir mentalmente una imagen 3D a partir de múltiples cortes de planos 2D para una estructura determinada. Para lograr tal propósito, la ventaja del TEE 3D

sobre el TEE 2D es obvia, especialmente para una estructura compleja como la MV. Además, La Canna et al. eludió un valor diagnóstico adicional de la ETE 3D en el sentido de que proporciona un mapeo más preciso del prolapso de la VM y más detalles de su anatomía [11].

Actualmente, las imágenes 3D renderizadas desde 3DE se proyectan en monitores 2D. El mero hecho de proyectar una estructura 3D en una pantalla plana es una importante carencia, a pesar del uso de diferentes tonalidades y sombras para mejorar la percepción de la profundidad.

Recientemente, la impresión 3D ha cobrado impulso en el campo de la medicina. Las estructuras anatómicas de diferentes sistemas del cuerpo se imprimen con un alto grado de precisión [4,5]. Además, el precio de la impresión se ha reducido significativamente, y la mayoría de los centros hoy en día pueden imprimir sus propias imágenes en 3D.

Si bien la impresión de estructuras cardíacas a partir de tomografías computarizadas y resonancias magnéticas se realiza de forma rutinaria hoy en día, la impresión a partir de datos ecocardiográficos aún no se ha perfeccionado. Esto se debe principalmente a la resolución especial relativamente baja de las imágenes 3DE. Mahmud et al. [12] y otros han impreso MVM 3D generados a partir de datos ecocardiográficos. Las impresiones resultantes imitaron fielmente las imágenes ecocardiográficas originales. Esta modalidad de imagen, sin embargo, aún requiere perfeccionamiento para describir mejor la coaptación de las valvas, las cuerdas de las válvulas, los músculos papilares y la geometría del ventrículo izquierdo [13]. Por otro lado, imprimir MVM 3D a partir de datos ecocardiográficos es práctico y puede ser rentable por las siguientes razones: 1- el mismo software 3D que se usa para generar el modelo 3D se usa para exportar el archivo 3D imprimible; por lo tanto, no es necesario adquirir un software de renderizado especializado como es el caso de la tomografía computarizada y la resonancia magnética. 2- El tiempo de impresión es corto (alrededor de 10 minutos) y el material utilizado es mínimo. 3- Las válvulas se pueden imprimir en una impresora 3D comercial normal sin necesidad de una impresora de nivel industrial.

En el campo de la cirugía, Beraud y su grupo destacaron la mejora en los resultados quirúrgicos de la VM coincidiendo con el uso de imágenes basadas en 3D [14]. Hien et al. había demostrado en un estudio multicéntrico que el uso de 3DE de la VM mejora la comprensión de los segmentos de prolapso [15]. El hecho de que esto fuera cierto tanto para principiantes como para ecocardiógrafos experimentados fue interesante. Yendo un paso más allá, Hadeed y su grupo propusieron en una breve comunicación el uso de modelos 3D impresos de lesiones congénitas complejas como hoja de ruta para la repara-

ción quirúrgica [16]. Recientemente, Premyodhin et al. publicaron su experiencia en el uso de moldes MV especialmente contruidos que simulaban tejido natural en la simulación preoperatoria de la reparación robótica de la válvula mitral [17].

Desde un punto de vista educativo, Biglino et al. mostró en una publicación reciente el beneficio de usar modelos 3D del corazón como una herramienta educativa para la capacitación de enfermeras cardíacas pediátricas y adultas [18]. Costello et al. encontró que la comprensión de las lesiones de los residentes de pediatría, como el defecto del tabique ventricular, podría mejorar aún más con el modelo impreso en comparación con los seminarios educativos sobre anatomía y ecocardiografía. Propusieron que los modelos de corazón impresos en 3D se pueden incorporar de manera efectiva en un plan de estudios de capacitación en cuidados intensivos y enfermedades cardíacas congénitas basado en simulación para médicos residentes de pediatría (19).

Una de las ventajas de la inspección física del modelo 3D sobre la proyección 2D de su imagen podría explicarse por la pérdida de la percepción de profundidad que es intrínseca a la proyección de una estructura 3D en una pantalla 2D.

En este estudio, buscamos demostrar que una MVM 3D, impresa en base a datos ecocardiográficos, puede mejorar la comprensión de la anatomía normal y anormal de la VM incluso con un alto nivel de entrenamiento. Nuestros datos muestran claramente que 3D MVM, cuando los becarios de cardiología los examinaron físicamente, mejoraron significativamente su comprensión incluso después de ver una imagen 3D del mismo modelo. Esta observación no solo era válida para los segmentos prolapsados sino también para el área y la forma de la válvula y la compleja anatomía del anillo. Este fue el caso independientemente del nivel de formación de los becarios de cardiología.

En el futuro, un mayor avance en la resolución espacial y temporal de las imágenes 3D generadas por eco junto con el avance en la impresión 3D permitirá la impresión de estructuras reales de corazones normales y deformados congénitamente a partir de datos ecocardiográficos con alta fidelidad y precisión. Con el tiempo, la combinación de válvulas y aparatos subválvulares impresos a partir de datos ecocardiográficos con modelos de corazón impresos a partir de tomografías computarizadas o resonancias magnéticas mejorará aún más nuestra comprensión de las cardiopatías congénitas, así como la planificación quirúrgica.

CONCLUSIÓN

Las MVM 3D impresas basadas en datos ecocardiográficos tienen un impacto positivo en la comprensión de la

anatomía y patología de la VM para los residentes de cardiología pediátrica y de adultos. Podría mejorar aún más el poder de diagnóstico de 3DE, especialmente en casos complejos de enfermedad de MV.

Limitaciones del estudio:

Aunque el número de participantes del estudio fue pequeño, los resultados fueron coherentes con la superioridad del modelo impreso en 3D.

Las limitaciones fundamentales de la ecografía, como la reverberación, el sombreado, las interrupciones y los artefactos de movimiento, pueden limitar la identificación de puntos de referencia en la imagen ecocardiográfica. La adquisición óptima de imágenes con buena calidad de imagen es un aspecto importante de la ecocardiografía tridimensional, que a su vez afectará la calidad de imagen de la MVM 3D.

Este estudio podría servir como punto de partida para estudios más amplios para evaluar la efectividad de la integración del modelo 3D en la educación médica.

Referencias

1. Sun Z, Squelch A. Modelos impresos en 3D de anatomía compleja en enfermedades cardiovasculares. *Corazón Res Abierto J*. 2015; 2(3): 103-108. doi : 10.17140/HROJ2-118
2. Kim MS, Hansgen AR, Wink O, Quafe RA, Carroll JD. Creación rápida de prototipos: una nueva herramienta para comprender y tratar la cardiopatía estructural. *Circulación*. 6 de mayo de 2008; 117 (18): 2388-94. doi : 10.1161/CIRCULACIÓN.AHA.107.740977
3. Daemen JHT, Heuts S, Olsthoorn JR, Maessen JG, Sardari Nia P. Modelado de la válvula mitral e impresión tridimensional para la planificación y simulación de la reparación de la válvula mitral. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2019 1 de marzo; 55 (3): 543-551. doi : 10.1093/eurjct/ezy306
4. Frame M, Leach W. Impresión 3D DIY de implantes ortopédicos personalizados : un estudio de prueba de concepto. *Surg Technol Int*. 2014 marzo;24:314-7
5. Gerstle TL, Ibrahim AMS, Kim PS, Lee BT, Lin SJ. Una aplicación de cirugía plástica en evolución: impresión tridimensional. *plástico cirugía de reconstrucción* 2014 febrero; 133 (2): 446-451. doi : 10.1097/01.prs.0000436844.92623.d3
6. Souquet J, Hanrath P, Zitelli L, Kremer P, Langenstein BA, Schlüter M. Transesophageal Phased Array para obtener imágenes del corazón. *IEEE Trans Biomed Eng*. 1982 octubre; 29 (10): 707-12. doi : 10.1109/TBME.1982.324864
7. Lambert AS, Miller JP, Merrick SH, et al. Evaluación mejorada de la ubicación y el mecanismo de la insuficiencia de la válvula mitral con un examen ecocardiográfico transesofágico sistemático. *anesth Anal* . 1999 junio;88(6):1205-12. doi : 10.1097/00000539-199906000-00004
8. Shanewise JS, Cheung AT, Aronson S, et al. Directrices de ASE/SCA para realizar un examen de ecocardiografía transe-

- sofágica multiplano intraoperatorio integral: recomendaciones del Consejo de Ecocardiografía Intraoperatoria de la Sociedad Estadounidense de Ecocardiografía y el Grupo de Trabajo para la Certificación en Ecocardiografía Transesofágica Perioperatoria de la Sociedad de Anestesiólogos Cardiovasculares. *J Am Soc Ecocardiograma* _ 1999 de octubre; 12 (10): 884-900. doi : 10.1016/s0894-7317(99)70199-9
9. Sidebotham DA, Allen SJ, Gerber IL, Fayers T. Ecocardiografía transesofágica intraoperatoria para la reparación quirúrgica de la regurgitación mitral. *J Am Soc Ecocardiograma* _ 2014 abril; 27 (4): 345-66. doi : 10.1016/j.echo.2014.01.005. Epub 2014 15 de febrero
10. Ahmed S, Nanda NC, Miller AP, et al. Utilidad de la ecocardiografía tridimensional transesofágica en la identificación del prolapso individual de segmento/festón de la válvula mitral. *Ecocardiografía*. 2003 febrero; 20(2):203-9. doi : 10.1046/j.1540-8175.2003.03010.x
11. La Canna G, Arendar I, Maisano F, et al. Ecocardiografía transesofágica tridimensional en tiempo real para la evaluación de la anatomía funcional de la válvula mitral en pacientes con regurgitación relacionada con prolapso. *Soy J Cardiol* . 2011 1 de mayo; 107 (9): 1365-74. doi : 10.1016/j.amjcard.2010.12.048
12. Mahmood F, Owais K, Taylor C, et al. Impresión tridimensional de la válvula mitral utilizando datos ecocardiográficos. *Imágenes cardiovasculares JACC*. 2015 febrero;8(2):227-9. doi : 10.1016/j.jcmg.2014.06.020
13. Witschey WR, Bolsa AM, McGarvey JR, et al. Modelado físico tridimensional de la válvula mitral derivado del ultrasonido. *Ann Thorac Surg*. 2014 agosto;98(2):691-4. doi : 10.1016/j.athorac-sur.2014.04.094
14. Beraud AS, Schnittger I, Miller DC, Liang DH. La reconstrucción multiplanar de la ecocardiografía transtorácica tridimensional mejora la evaluación prequirúrgica del prolapso mitral. *J Am Soc Ecocardiograma* _ 2009 agosto; 22 (8): 907-13. doi : 10.1016/j.echo.2009.05.007
15. Hien MD, Großgasteiger M, Rauch H, Weymann A, Beke-redjian R, Rosendal C. Expertos y principiantes se benefician de la ecocardiografía tridimensional: un estudio multicéntrico sobre la evaluación del prolapso de la válvula mitral. *J Am Soc Ecocardiograma* _ 2013 agosto; 26 (8): 828-34. doi : 10.1016/j.echo.2013.04.015
16. Hadeed K, Dulac Y, Acar P. Impresión tridimensional de un CHD complejo para planificar la reparación quirúrgica. *Cardiol Joven*. 2016 octubre; 26 (7): 1432-4. doi : 10.1017/S1047951116000755
17. Premyodhin N, Mandair D, Ferng AS, et al. Modelos de válvula mitral impresos en 3D: simulación asequible para la reparación robótica de válvula mitral. *Interact Cardiovasc Cirugía de tórax* . 2018 1 de enero; 26 (1): 71-76. doi : 10.1093/icvts/ivx243
18. Biglino G, Capelli C, Koniordou D , et al. Uso de modelos 3D de cardiopatías congénitas como herramienta educativa para enfermeras cardíacas. *Enfermedad cardíaca congénita*. 2017 enero; 12 (1): 113-118. doi : 10.1111/chd.12414
19. Costello JP, Olivieri LJ, Su L, et al, Kim PC, Jonas RA, Nath DS. Incorporación de la impresión tridimensional en un plan de estudios de capacitación en cuidados intensivos y enfermedades cardíacas congénitas basado en simulación para médicos residentes. *Enfermedad cardíaca congénita*. 2015 marzo-abril;10(2):185-90. doi : 10.1111/chd.12238.

ORIGINAL ARTICLE

THREE-DIMENSIONAL PRINTING OF MITRAL VALVE MODELS USING ECHOCARDIOGRAPHIC DATA: DOES IT ADD TO THE KNOWLEDGE OF CARDIOLOGY FELLOW PHYSICIANS IN TRAINING?

AUTHORS:

Ziad R. Bulbul¹, MD, Issam El Rassi², MD, Lamya Atweh³, MD, Ramsey F. Hamade⁴, Ph.D., Hani Tamim⁵, Ph.D., and Fadi Bitar¹, MD
1. Department of Pediatrics and Adolescent Medicine, 2. Department of Surgery, 3. Department of Diagnostic Radiology, 4. Department of Mechanical Engineering, Department of Biostatistics. American University of Beirut Medical Center. Beirut, Lebanon

Corresponding Author:

Ziad Bulbul, MD. Department of Pediatrics and Adolescent Medicine, American University of Beirut Medical Center, P.O. Box 11-0236, Riad El-Solh Beirut 1107 2020, Lebanon. Phone: 00(961) 76 793838. Fax: 00(961) 1 370781. Ziad.bulbul@aub.edu.lb. ORCID ID 0000-0002-0893-0435

Conflicts of interest: The authors declare that they have no conflict of interest, due to either financial or personal relationship, that might have affected or biased their work.

Funding: All 3D models were printed in the Department of Engineering at the American University of Beirut by Dr. Hamadeh and his group, funded by the National Council for Scientific Research (Grant Research Program 2017 award number 103288).

<https://doi.org/10.55634/1.3.4>

ABSTRACT

Background: three-dimensional mitral valve models (3D MVM) printed from echocardiography are currently being used in preparation for surgical repair. We hypothesize that printed 3D MVM could improve the understanding of cardiologists in training of normal mitral valve anatomy and pathology.

Methods: 16 fellows in pediatric and adult cardiology training were recruited. 3D echocardiography (3DE) video clips of 6 MVs were displayed. Following that, three still images of each of 3D MVMs in different projections, corresponding to the same MVs seen in the clips were presented on a screen. Fellows were asked to answer a questionnaire aimed at assessing whether the 3D MVM has improved their understanding of MV. Finally, a printed 3D MVM of each of the previously projected valves was handed out, and the same questionnaire was re-administered.

Results: the correct diagnosis of prolapsing segments using the 3DE video clip of the MV was attained only by 45% of the study participants. Both pediatric and adult trainees, demonstrated improved understanding of the anatomy of MV after observing the latter's MVM image. Further improvement in the participants' understanding was noted after they had seen and physically examined the printed MVM.

Conclusion: printed 3D MVM has a beneficial impact on the cardiology trainees' understanding of MV anatomy and pathology as compared to 3DE images.

Keywords: Echocardiography, Three-Dimensional, Mitral valve, Printing, Educational, Cardiology Trainees

INTRODUCTION

Since its initial introduction in the 1980s, 3D printing of radiographic based imaging has gained momentum as a clinical tool over the last few years. From an initial use for industrial work [1], 3D printing first made its debut in the field of clinical care in the 1990s with the manufacture of the first cranial bone model [2]. Its use has become widespread in various medical fields from bio-printing tissue organs [3] extending currently to patient-specific implants, prostheses, and replicated anatomical models

for education and surgical planning [4,5]. Three-dimensional models of hearts with several congenital defects are currently available [2]. The diagnostic and educational values of such models as physical tools for training are currently on the rise.

Although the clinical use of 3DE has been around for more than two decades, models of cardiac structures generated from 3DE has not been thoroughly investigated. Echocardiographic 3D data sets of a mitral valve, obtained via the trans esophageal window, has shown to have

enough spatial and temporal resolution for clinical use. However, till this day, this remains suboptimal for 3D printing. Hence, obtaining 3D prints from echocardiographic data has not been fully perfected and is still lagging other radiographic based images.

Many commercially available 3D rendering software are currently available. The rendered dynamic 3DE based images are an excellent adjunct to the conventional two-dimensional echocardiography for surgical repair. In addition to the rendered 3DE image, a 3D MVM (Fig.1) can be generated. 3D MVM can be used to perform several measurements that are crucial for understanding the structures of the MV and for planning surgical intervention.

On another note, projecting a 3D structure on a flat screen inevitably affects the viewer's depth perception. Unlike 3DE images, the 3D MVM provides excellent depth while conserving details when printed.

We hypothesize that printed 3D MVM (Fig. 3) could improve the understanding of the MV normal anatomy and pathology for cardiologists in training.

METHODS

This is a cross sectional questionnaire-based educational study that was administered to cardiology physicians in training, between June 2017 and March 2018, at the American University of Beirut-Medical Center (AUBMC). The study was approved by the Research Institutional Review Board of AUBMC. Cardiology fellows consented to participate in the study. Emphasis was placed on the fact that participation is voluntary and that they can withdraw from the study at any point in any time. Moreover, all data collected including videos, clinical models, and fe-

llows' details (except for their year of training and subspecialty) were anonymous. Confidentiality was maintained throughout the study. Sixteen cardiology fellows at different levels of training (eleven adult cardiology trainees and five pediatric cardiology trainees) were recruited and have completed the study.

Imaging of the MV and the acquisition of 3D data sets were completed using a (t7-1) trans esophageal probe and (iE-33) echocardiography platform (Philips, Eindhoven Netherlands). Rendered 3D images of the mitral valve were generated using QLAB software v.8 (Philips, Eindhoven Netherlands) and were saved as anonymous video clips (Audio Video Interleave format, Microsoft, Washington, USA).

Native 3D data sets were imported into commercially available software (Image Arena, Tom Tec GmbH, Munich, Germany). Another plug in semi-automated specialized software (MVA package 2.1) was used to generate a geometrical model of the valve to include the annulus, leaflets and coaptation line. Pictures of each model, in three projections (profile, enface, and tilted) were saved in JPEG format (Joint Photographic Experts Group) and exported as stereolithographic files (STL).

Files of the 3D MVM were printed on a commercial Ultimaker 2+R 3D printer (Ultimaker B.V. Watermolenweg, Netherlands). The fidelity of the resulting models was highly conserved.

A total of six valves (One is normal and five are pathological) were used in the study. Pathological models included: two valves with single leaflet segment prolapse (Fig. 2:A1 and A2), two valves with at least two segments prolapse involving both leaflets and lack of leaflet coaptation (Fig.

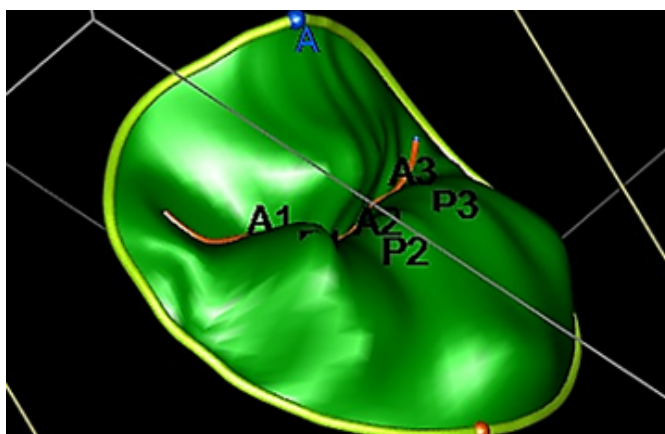


Fig. 1 A tilted picture of the 3D MVM showing the two leaflets are divided into a total of six scallops: A1, A2, A3 and P1, P2, P3 (A: anterior. P: posterior, 3D: three dimensional, MVM: mitral valve model).



Fig. 2 Showing a picture of the printed 3D MVM; (a1) and (a2): two valves with single leaflet segment prolapse; (b1) and (b2): two valves with at least two segments prolapse involving both leaflets, with lack of leaflet coaptation in one. (c): valve with a flail segment. (d): normal valve (3D: three dimensional, MVM: mitral valve model).

3: B1 and B2), and a fifth valve, marked as valve C, demonstrated a flail segment. Valve D was the normal valve (Fig. 2).

To test our hypothesis, a PowerPoint (Microsoft incorporation- Washington, USA) based questionnaire was prepared. The questionnaire was specifically designed for this project to elicit whether the 3D printed model improved participant's perception and knowledge about the MV or not.

Movie clips of 3DE of the 6 MVs were initially projected to the participants of the study, after which they were asked to name the pathological segment(s) of the MV leaflets, if any existed. Following that, pictures of the 3D MVMs of the same valves were sequentially projected on a flat screen. Participants were asked if that had added to their understanding of the valve regarding the following categories: (1) anatomy in general, (2) area and prolapse of the leaflets, and (3) shape of the annulus: whether it resembles a circle or an ellipse and the difference in the elevation between the antero-posterior and medio-lateral planes. Finally, the corresponding printed 3D MVMs were handed over to the participants for tangible assessment. The same questionnaire was administered once again following their assessment of the printed 3D MVM.

STATISTICAL ANALYSIS

Data were entered and analyzed using the Statistical Package for Social Sciences program (SPSS Inc, Chicago, IL). For each case, the number and percentage of fellows giving the correct answer and whether the printed 3D MVM improved their understanding of MV anatomy and pathology was calculated and presented as a mean and standard deviation. Each fellow was asked to assign a response to each of the four questions describing how a certain image modality improved their understanding of MV anatomy and pathology. The available answers were: 'extremely', 'very', 'moderately', 'slightly', and 'not at all'. For the presentation of the perception data, we have created three groups of responses. A negative perception as indicated by "not at all" and "slightly" answers, a neutral perception as indicated by "moderately" answer, and a positive perception as indicated by "very" and "extremely". Percentages of negative, neutral and positive responses were calculated for each category in all 6 cases.

In order to assess the overall responses and compare outcomes between adult and pediatric fellows on one hand, and between the 7 junior (first-year trainees) and the 9 senior fellows (second and third year trainees) on the other; the number and percentages of positive answers were compared and the difference in mean scores was calculated using the Mann-Whitney test where p-value <0.05 was used to indicate statistical significance.

COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS

This study was approved by the Institutional Review Board (IRB) and the Ethics Committee at the American University of Beirut Medical Center and AUB Faculty of Medicine. Consent was obtained from all fellows (pediatric and adult cardiology) prior to enrollment. Enrollment was optional and participation was solely up to the fellow's choice.

RESULTS

1-Video Clips:

Based on the video clips of the valves, fourteen participants (87.5%) identified the normal case correctly. Twelve (75%) and seven (44%) of them named the correct prolapsing segment in the two models with one pathological segment. However, six (37.5%), four (25%) and only one (6.3%) participant correctly identified all the pathological segments in the last three complex cases (with more than one prolapsing segment present).

2- Pictures of the 3D MVM:

Following the projection of the pictures of the 3D MVM, (44.8%), (41.7%), (40.6%) and (51.6%) of the group agreed that the pictures of 3D MVM improved their understanding of the general appearance of the valve, its area, prolapsing segments, and shape of the annulus respectively. Among the junior fellows, (38.1%) indicated that the picture of the 3D MVM improved their general understanding of the valve's anatomy, (45.2%) stated that it improved their perception of the valve's area, (46.3%) agreed that it positively changed their understanding of the leaflet prolapse, and (40.5%) agreed that their understanding of the shape of the annulus was improved. This is in comparison to the senior fellows of whom (42.6%), (44.4%), (55.6%) and (42.6%) agreed that the picture of 3D MVM improved their understanding of the valve in general, its' area, prolapsing leaflets, and the shape of the annulus respectively (Table 1).

3- Inspection of Printed 3D MVM:

Inspection of 3D MVM has improved the fellows' understanding of the mitral valve in all 4 categories according to the percentages of the positive responses obtained: 1- general appearance of the valve (76%); 2- area of the valve (74.7%); 3- prolapsing segments (78.9%) and 4- shape of the annulus (68.8%). When comparing fellows according to their level of training; senior fellows were more likely to agree that the printed 3D MVM was helpful in improving their understanding of the MV in all categories when compared to their junior counterparts. (77.8%) of senior fellows agreed that the printed 3D MVM improved their understanding of the general appearance of the valve vs. (73.8%) for junior fellows ((p =0.05). The results were the same regarding their understanding of the sha-

pe of the annulus: (75.9%) vs. (59.5%) (p =0.01) and that of the prolapsing segments: (81.5%) vs (75.6%) (p=0.03). However, there was no statistical difference between junior and senior fellows regarding whether the printed 3D MVM improved their understanding of the valve’s area: (75.6%) vs. (74.1%) (p=0.05)

4- Picture vs. Print of 3D MVM:

When comparing the pictures of the 3D MVM to its corresponding print, the whole group perceived that the printed 3D MVM had significantly improved their understanding of the mitral valve over the pictures in all four categories: (76%) vs. (46%) (p<0.0001) for the general appearance, (74.7%) vs. (44.8%) (p<0.0001) for the area, (78.9%) vs. (51.6%) for prolapsing segments (p<0.0001),

All Trainees (n=16)		Picture of 3D Model	Print of 3D Model	p-value
	Response n= 96	n (%)	n (%)	
General appearance	Negative	23 (24.0)	8 (8.3)	<0.0001
	Neutral	34 (35.4)	15 (15.6)	
	Positive	39 (40.6)	73 (76.0)	
Area of valve	Negative	24 (25.0)	9 (9.5)	<0.0001
	Neutral	29 (30.2)	15 (15.8)	
	Positive	43 (44.8)	71 (74.7)	
Prolapsing segments	Negative	24 (25.3)	5 (5.3)	<0.0001
	Neutral	22 (23.2)	15 (15.8)	
	Positive	49 (51.6)	75 (78.9)	
Shape of annulus	Negative	22 (22.9)	9 (9.4)	<0.0001
	Neutral	34 (35.4)	21 (21.9)	
	Positive	40 (41.7)	66 (68.8)	

Pediatric trainees (n=5)

	Response (n=30)	n (%)	n (%)	
General impression	Negative	2 (6.7)	0 (0.0)	= 0.10
	Neutral	8 (26.7)	7 (23.3)	
	Positive	20 (66.7)	23 (76.7)	
Area of valve	Negative	2 (6.7)	0 (0.0)	= 0.06
	Neutral	7 (23.3)	6 (20.7)	
	Positive	21 (70.0)	24 (79.3)	
Prolapsing segments	Negative	3 (10.3)	1 (3.4)	= 0.03
	Neutral	6 (20.7)	5 (17.2)	
	Positive	20 (69.0)	24 (79.3)	
Shape of annulus	Negative	2 (6.7)	0 (0.0)	= 0.10
	Neutral	8 (26.7)	8 (26.7)	
	Positive	20 (66.7)	22 (73.3)	

Adult Trainees (n=11)

	Response (n=66)	n (%)	n (%)	
General impression	Negative	21 (31.8)	8 (12.1)	<0.0001
	Neutral	26 (39.4)	8 (12.1)	
	Positive	19 (28.8)	50 (75.8)	
Area of valve	Negative	22 (33.3)	9 (13.6)	<0.0001
	Neutral	22 (33.3)	9 (13.6)	
	Positive	22 (33.3)	48 (72.8)	
Prolapsing segments	Negative	21 (31.8)	4 (6.1)	<0.0001
	Neutral	16 (24.4)	10 (15.2)	
	Positive	29 (43.8)	52 (78.7)	
Shape of annulus	Negative	20 (30.3)	9 (13.6)	<0.0001
	Neutral	26 (39.4)	13 (19.7)	
	Positive	20 (30.3)	44 (66.7)	

Table 1. The change in fellows’ perception of mitral valve anatomy after examination of 3D printed model as compared to the picture of 3D model. P-value is calculated for the positive response

and (69%) vs. (42%) ($p < 0.0001$) for the shape of the annulus (Table 2).

These results were the same regardless of the year of training. Junior fellows agreed that the printed 3D MVM improved their understanding of the MV in all four categories when compared to the picture: (73.8%) vs. (38.1%) ($p < 0.0001$) for general appearance, (75.6%) vs. (45.2%) for the valve's area ($p < 0.001$), (75.6%) vs. (46.3%) ($p < 0.001$) for prolapsing segments, and (59.5%) vs. (40.5%) ($p = 0.02$) for the shape of the MV. Senior fellows followed the same trend: (77.8%) vs. (42.6%) ($p < 0.0001$) for the general appearance, (74.1%) vs. (44.4%) ($p < 0.0001$) for the area, (81.5%) vs. (55.6%) ($p < 0.0001$) for prolapsing segments, and (75.9%) vs. (42.6%) ($p < 0.0001$) for the shape of the annulus.

DISCUSSION

The complexity of the MV has been challenging to image ever since the initial stages of echocardiography. A landmark in the imaging of the MV was the clinical use of Trans Esophageal Echocardiograms (TEE) [6]. Two dimensional (2D) TEE and its application on the MV imaging [7,8] has expanded the scope of repair surgery [9]. Despite all advancements, the understanding of the MV pathology requires the assimilation of 2D images with direct intraoperative valve findings. Ahmed et al. reported that this approach could be challenging for less experienced echo cardiographers; especially in cases of complex MV prolapse involving multiple MV segments [10].

Training a cardiologist on echocardiography is a tedious and lengthy process. The biggest challenge for a trainee is to mentally reconstruct a 3D image from multiple slices of 2D planes for a given structure. To achieve such a purpose, the advantage of 3D TEE over 2D TEE is obvious, especially for a complex structure like the MV. Furthermore, La Canna et al. eluded to an additional diagnostic value of 3D TEE in that it provides more accurate mapping of the MV prolapse and further details of its anatomy [11].

Currently, 3D images rendered from 3DE are projected on 2D monitors. The mere fact of projecting a 3D structure on a flat screen is a significant shortcoming, despite the use of different hues and shadows to improve depth perception.

Recently, 3D printing has gained momentum in the medical field. Anatomical structures from different systems of the body are printed with a very high degree of accuracy [4,5]. Moreover, the price of printing has decreased significantly, and most centers nowadays can print their own 3D images.

While printing cardiac structures from CT and MRI scans are done routinely nowadays, printing from echocardiographic

data has not been perfected yet. This is mainly due to the relatively low special resolution of 3DE images. Mahmood et al. [12] and others have printed 3D MVMs generated from echocardiographic data. The resulting prints closely mimicked the original echocardiographic pictures. This imaging modality, however, still requires refinement to better describe leaflet coaptation, valve chordae, papillary muscles and left ventricular geometry [13]. On the other hand, printing 3D MVM from echocardiographic data is practical and might be cost effective for the following reasons: 1- the same 3D software used to generate the 3D model is used to export the printable 3D file; hence there is no need to acquire a specialized rendering software as it is the case with CT scan and MRI. 2- Printing time is short (around 10 minutes) and the material used is minimal. 3- valves could be printed on a regular commercial 3D printer without any need for an industrial level printer.

In the field of surgery, the improvement in MV surgical outcomes coinciding with the use of 3D based images was highlighted by Beraud and his group [14]. Hien et al. had shown in a multicenter study that the use of 3DE of the MV improves the understanding of prolapse segments [15]. The fact that this was true for beginners and experienced echo cardiographers alike was of interest. Taking it one step further, Hadeed and his group proposed in a brief communication the use of printed 3D models of complex congenital lesions as a roadmap for surgical repair [16]. Recently, Premyodhin et al. published their experience in the use of a specially constructed MV molds that simulated natural tissue in the preoperative simulation of robotic mitral valve repair [17].

From an educational point of view, Biglino et al. showed in a recent publication the benefit of using 3D models of the heart as an educational tool for the training of both adult and pediatric cardiac nurses [18]. Costello et al. found that pediatric residents' understanding of lesions, like ventricular septal defect, could be further enhanced by the printed model as compared to educational seminars in anatomy and echocardiography. They proposed that 3D printed heart models can be effectively incorporated into a simulation-based congenital heart disease and critical care training curriculum for pediatric resident physicians (19).

One of the advantages of the physical inspection of the 3D model over a 2D projection of its image could be explained by the loss of the depth perception that is intrinsic to projecting a 3D structure onto a 2D screen.

In this study, we sought to prove that a 3D MVM, printed based on echocardiographic data, can enhance the understanding of the normal and abnormal anatomy of MV even at a high level of training. Our data clearly shows

that 3D MVM, when physically examined by the cardiology fellows, did significantly improve their understanding even after seeing a 3D image of the same model. This observation was not only valid for the prolapsing segments but also for the area and shape of the valve and the complex anatomy of the annulus. This was the case irrespective of the level of training of the cardiology fellows.

In the future, further advancement in the spatial and temporal resolution of echo generated 3D images along with the advancement in 3D printing will permit the printing of actual structures of normal as well as congenitally deformed hearts from echocardiographic data in high fidelity and accuracy. Eventually, combining valves and sub valvular apparatus printed from echocardiographic data with heart models printed from CT or MRI scans will further improve our understanding of congenital heart disease as well as surgical planning.

CONCLUSION

Printed 3D MVMs based on echocardiographic data have a positive impact on the understanding of the MV anatomy and pathology for adult and pediatric cardiology trainees. It might further enhance the diagnostic power of 3DE especially in complex cases of MV disease.

Study Limitations:

Although the number of study participants was small, the results were coherent for the superiority of the 3D printed model.

Fundamental limitations of ultrasound, such as reverberation, shadowing, dropouts, and movement artifacts, can limit identification of landmarks on echocardiographic image. Optimal image acquisition with good image quality is an important aspect to 3-dimensional echocardiography, which in turn will affect the image quality of the 3D MVM.

This study could thus serve as a starting point for larger studies to assess the effectiveness of 3D model's integration in the medical education.

References

1. Sun Z, Squelch A. 3D printed models of complex anatomy in cardiovascular disease. *Heart Res Open J.* 2015; 2(3): 103-108. doi: 10.17140/HROJ2-118
2. Kim MS, Hansgen AR, Wink O, Quaife RA, Carroll JD. Rapid prototyping: a new tool in understanding and treating structural heart disease. *Circulation.* 2008 May 6;117(18):2388-94. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.740977
3. Daemen JHT, Heuts S, Olsthorn JR, Maessen JG, Sardari Nia P. Mitral valve modelling and three-dimensional printing for planning and simulation of mitral valve repair. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2019 Mar 1;55(3):543-551. doi: 10.1093/ejcts/ezy306

4. Frame M, Leach W. DIY 3D printing of custom orthopaedic implants: a proof of concept study. *Surg Technol Int.* 2014 Mar;24:314-7
5. Gerstle TL, Ibrahim AMS, Kim PS, Lee BT, Lin SJ. A plastic surgery application in evolution: three-dimensional printing. *Plast Reconstr Surg.* 2014 Feb;133(2):446-451. doi: 10.1097/01.prs.0000436844.92623.d3
6. Souquet J, Hanrath P, Zitelli L, Kremer P, Langenstein BA, Schlüter M. Transesophageal phased array for imaging the heart. *IEEE Trans Biomed Eng.* 1982 Oct;29(10):707-12. doi: 10.1109/TBME.1982.324864
7. Lambert AS, Miller JP, Merrick SH, et al. Improved evaluation of the location and mechanism of mitral valve regurgitation with a systematic transesophageal echocardiography examination. *Anesth Analg.* 1999 Jun;88(6):1205-12. doi: 10.1097/00000539-199906000-00004
8. Shanewise JS, Cheung AT, Aronson S, et al. ASE/SCA guidelines for performing a comprehensive intraoperative multiplane transesophageal echocardiography examination: recommendations of the American Society of Echocardiography Council for Intraoperative Echocardiography and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists Task Force for Certification in Perioperative Transesophageal Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 1999 Oct;12(10):884-900. doi: 10.1016/s0894-7317(99)70199-9
9. Sidebotham DA, Allen SJ, Gerber IL, Fayers T. Intraoperative transesophageal echocardiography for surgical repair of mitral regurgitation. *J Am Soc Echocardiogr.* 2014 Apr;27(4):345-66. doi: 10.1016/j.echo.2014.01.005. Epub 2014 Feb 15
10. Ahmed S, Nanda NC, Miller AP, et al. Usefulness of transesophageal three-dimensional echocardiography in the identification of individual segment/scallop prolapse of the mitral valve. *Echocardiography.* 2003 Feb;20(2):203-9. doi: 10.1046/j.1540-8175.2003.03010.x
11. La Canna G, Arendar I, Maisano F, et al. Real-time three-dimensional transesophageal echocardiography for assessment of mitral valve functional anatomy in patients with prolapse-related regurgitation. *Am J Cardiol.* 2011 May 1;107(9):1365-74. doi: 10.1016/j.amjcard.2010.12.048
12. Mahmood F, Owais K, Taylor C, et al. Three-dimensional printing of mitral valve using echocardiographic data. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2015 Feb;8(2):227-9. doi: 10.1016/j.jcmg.2014.06.020
13. Witschey WR, Pouch AM, McGarvey JR, et al. Three-dimensional ultrasound-derived physical mitral valve modeling. *Ann Thorac Surg.* 2014 Aug;98(2):691-4. doi: 10.1016/j.athoracsur.2014.04.094
14. Beraud AS, Schnittger I, Miller DC, Liang DH. Multiplanar reconstruction of three-dimensional transthoracic echocardiography improves the presurgical assessment of mitral prolapse. *J Am Soc Echocardiogr.* 2009 Aug;22(8):907-13. doi: 10.1016/j.echo.2009.05.007
15. Hien MD, Großgasteiger M, Rauch H, Weymann A, Bekered-

- jian R, Rosendal C. Experts and beginners benefit from three-dimensional echocardiography: a multicenter study on the assessment of mitral valve prolapse. *J Am Soc Echocardiogr*. 2013 Aug;26(8):828-34. doi: 10.1016/j.echo.2013.04.015
16. Hadeed K, Dulac Y, Acar P. Three-dimensional printing of a complex CHD to plan surgical repair. *Cardiol Young*. 2016 Oct;26(7):1432-4. doi: 10.1017/S1047951116000755
17. Premyodhin N, Mandair D, Ferng AS, et al. 3D printed mitral valve models: affordable simulation for robotic mitral valve repair. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2018 Jan 1;26(1):71-76. doi: 10.1093/icvts/ivx243
18. Biglino G, Capelli C, Koniordou D, et al. Use of 3D models of congenital heart disease as an education tool for cardiac nurses. *Congenit Heart Dis*. 2017 Jan;12(1):113-118. doi: 10.1111/chd.12414
19. Costello JP, Olivieri LJ, Su L, et al, Kim PC, Jonas RA, Nath DS. Incorporating three-dimensional printing into a simulation-based congenital heart disease and critical care training curriculum for resident physicians. *Congenit Heart Dis*. 2015 Mar-Apr;10(2):185-90. doi: 10.1111/chd.12238.

ARTÍCULO ORIGINAL

CÓMO EL ENFOQUE DE ENSEÑANZA DE UN CIRUJANO Y SUS COMPORTAMIENTOS PUEDEN INFLUIR EN EL DESARROLLO DEL CONOCIMIENTO DESCRIPTIVO DE LOS ESTUDIANTES DE MEDICINA

AUTORES:

Dr. Shaikh Sanjid Seraj MBBS MMedEd, Institución: Hospital Universitario de Basildon, Reino Unido

ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9899-1663>. Correo electrónico: sanjidseraj@gmail.com

Sr. Dariush Kamali BMedSci, BMBS, MMed, FRCS. Institución: Cirugía colorrectal, Darlington Memorial Hospital, Reino Unido

<https://doi.org/10.55634/1.3.5>

RESUMEN:

Antecedentes: el conocimiento descriptivo forma una gran parte del aprendizaje y la evaluación de los estudiantes de medicina. Hay poca información disponible sobre los comportamientos de los cirujanos hacia los estudiantes de medicina y los efectos en el desarrollo del conocimiento del estudiante. Nuestro objetivo fue identificar los comportamientos particulares que mejoran o disminuyen el desarrollo del conocimiento descriptivo de los estudiantes en el lugar de trabajo quirúrgico.

Métodos: Estudio cualitativo. Muestreo intencional de estudiantes de medicina utilizando entrevistas semiestructuradas realizadas a través de un diseño de estudio fenomenológico.

Resultados: Se entrevistó a doce estudiantes de medicina de la Universidad de Newcastle. El análisis temático identificó tres temas emergentes. Los estudiantes sintieron que participar activamente en un entorno de apoyo, donde podían hacer preguntas libremente, fomentaba el desarrollo de su conocimiento descriptivo. Esto fue ayudado aún más cuando los cirujanos se interesaron en las necesidades de aprendizaje individuales de un estudiante y adaptaron la enseñanza al individuo. Sin embargo, el ambiente negativo y la alienación de los estudiantes hacía que se sintieran devaluados y desalentaban el desarrollo del conocimiento descriptivo.

Discusión: Los comportamientos que reconocen a los estudiantes de medicina como novatos en el lugar de trabajo quirúrgico y promueven un ambiente informal relajado y de apoyo pueden ayudar a mejorar su desarrollo del conocimiento descriptivo. Estos hallazgos pueden ayudar a los cirujanos supervisores a reflexionar y modificar sus comportamientos hacia la enseñanza de los estudiantes de medicina.

PALABRAS CLAVE: enseñanza comportamiento estudiantes de Medicina.

RESUMO

O conhecimento descritivo constitui uma grande parte da aprendizagem e avaliação do estudante de medicina. Poucas informações estão disponíveis sobre os comportamentos dos cirurgiões em relação aos estudantes de medicina e os efeitos no desenvolvimento do conhecimento dos estudantes. Nosso objetivo foi identificar comportamentos particulares que melhoram ou diminuem o desenvolvimento do conhecimento descritivo dos alunos no local de trabalho cirúrgico.

Métodos: Estudo qualitativo. Amostragem intencional de estudantes de medicina por meio de entrevistas semiestructuradas realizadas por meio de um desenho de estudo fenomenológico.

Resultados: Doze estudantes de medicina da Universidade de Newcastle foram entrevistados. A análise temática identificou três temas emergentes. Os alunos sentiram que a participação ativa em um ambiente de apoio, onde eram livres para fazer perguntas, favoreceu o desenvolvimento de seus conhecimentos descritivos.

Isso foi ainda mais auxiliado quando os cirurgiões se interessaram pelas necessidades individuais de aprendizado de um aluno e adaptaram o ensino ao indivíduo. No entanto, o ambiente negativo e a alienação dos alunos fizeram com que se sentissem desvalorizados e desestimularam o desenvolvimento do conhecimento descritivo.

Discussão: Comportamentos que reconhecem estudantes de medicina como novatos no local de trabalho cirúrgico e promovem um ambiente informal descontraído e de apoio podem ajudar a melhorar o desenvolvimento do conhecimento descritivo. Essas descobertas podem ajudar os cirurgiões supervisores a refletir e modificar seus comportamentos em relação ao ensino de estudantes de medicina.

PALAVRAS-CHAVE: ensino comportamento estudantes de Medicina.

INTRODUCCIÓN:

Varios estudios han explorado la influencia de los comportamientos de los cirujanos hacia los cirujanos en formación posgraduados y el aprendizaje en el lugar de trabajo, muchos de los cuales se han centrado en la enseñanza en el quirófano [1]. Existe poca información sobre cómo el enfoque de los cirujanos hacia la enseñanza y los comportamientos afectan el aprendizaje y el desarrollo de los estudiantes de medicina; en cambio, los estudios se centran en la mejora de las habilidades prácticas y de procedimiento, el profesionalismo y la comunicación [2]. Ciertos comportamientos de enseñanza hacia los estudiantes de medicina se han mantenido sin cambios a lo largo de los años en la profesión quirúrgica, quizás debido a las culturas de educación quirúrgica que involucran la afirmación de la jerarquía y la humillación [3].

El conocimiento descriptivo [4] forma una gran parte del aprendizaje y la evaluación de los estudiantes de medicina. Este conocimiento puede definirse como 'recuerdo puro' de piezas aisladas específicas de información fáctica, definiciones o terminología. Hasta donde sabemos, ningún estudio ha examinado los comportamientos de los cirujanos y su influencia en el desarrollo del conocimiento descriptivo entre los estudiantes de medicina. Este estudio tuvo como objetivo identificar comportamientos definidos como una gama de acciones, habla y manierismos mostrados por cirujanos con un grado de formación de especialidad superior o superior que los estudiantes de medicina consideran que influyen en el desarrollo del conocimiento descriptivo.

MATERIAL Y MÉTODOS:

El estudio fue diseñado para abordar dos preguntas clave de investigación de la siguiente manera:

1. ¿Qué tipo de comportamientos mostrados por los cirujanos son identificados por los estudiantes de medicina para influir en su desarrollo del conocimiento descriptivo?
2. ¿Cómo puede influir el comportamiento de los cirujanos en el desarrollo del conocimiento descriptivo de los estudiantes de medicina?

Se realizó un estudio cualitativo con un diseño de estudio fenomenológico que involucró a estudiantes de medicina mediante entrevistas semiestructuradas. Se utilizó un enfoque interpretativo para identificar y explorar los temas involucrados para proporcionar la profundidad necesaria para el estudio. Se eligieron las entrevistas en lugar de los grupos focales, ya que se consideró que revelar historias, particularmente de naturaleza negativa para un grupo, puede dar lugar a que los encuestados generalicen sus experiencias o se muestren reacios a compartirlas frente a sus pares [5]. Se llevó a cabo una entrevista piloto que permitió refinar las preguntas de la entrevista para faci-

litar una comprensión más profunda de las preguntas de investigación.

MUESTREO Y RECLUTAMIENTO

La aprobación ética para este estudio se obtuvo del Comité de Ética de la Universidad de Newcastle. La confidencialidad de los participantes se mantuvo en todo momento. Se abordó a los estudiantes que tenían un mínimo de seis semanas de experiencia en una colocación quirúrgica, incluida la exposición a quirófanos, salas y clínicas, bajo la supervisión de un cirujano. El muestreo de variación máxima aseguró una amplia gama de participantes de diferentes edades, orígenes sociales y étnicos.

Recogida y análisis de datos

Las entrevistas fueron realizadas por SSS y fueron grabadas, transcritas y anonimizadas. La saturación de datos se logró después de 12 entrevistas. El análisis temático teórico se aplicó en un proceso iterativo siguiendo un enfoque paso a paso informado [6].

RESULTADOS:

12 estudiantes (6 hombres; de 23 a 28 años) fueron muestreados y entrevistados intencionalmente. La recopilación de datos continuó hasta que no se identificaron nuevos temas. El análisis de codificación temática identificó diecisiete subtemas, combinados para generar tres temas emergentes; asimilación de los estudiantes de medicina al nuevo lugar de trabajo, motivación y estrategias para ampliar el conocimiento y la comprensión.

Pregunta de investigación 1

La ausencia de interacción por parte del cirujano hizo que los estudiantes se sintieran menos capaces de sobrellevar la situación y, en ocasiones, se sintieran resentidos. A pesar de esto, los estudiantes pudieron reconocer que las presiones del lugar de trabajo pueden comprometer la comunicación y la enseñanza del cirujano. Esto podría deberse a que el cirujano se concentra en una operación o trabaja en una clínica ocupada.

"Si hacía más de 2 preguntas, empezaba a recibir más... con prisa y no podía hacerme preguntas porque estaba ocupado"

Sin embargo, cuando el cirujano felicitó a un estudiante, el estudiante se sintió más "cómodo" en el lugar de trabajo mejorando su experiencia de aprendizaje.

Cuando los cirujanos crearon un entorno que fomentaba el diálogo bidireccional, se percibía que esto profundizaba la comprensión de los estudiantes.

"Era una charla, podía hacerle preguntas sin que se ofendiera, lo que significa que estaba aprendiendo constantemente"

Pregunta de investigación 2

Después de la introducción al equipo quirúrgico más

amplio, los estudiantes se sintieron más cómodos como miembros legítimos y valiosos del equipo.

“Creo que cuando alguien te da la mano, es... reconocimiento de que eres su colega y no su inferior... él está dispuesto a escucharte y enseñarte”.

Los estudiantes también expresaron cómo el lugar de trabajo no siempre debe ser un entorno de “examen”, sintiendo que el aprendizaje ocurre a través de una enseñanza más informal.

“No tiene sentido que te pongan a prueba todo el tiempo si nunca te enseñan”

Además, algunos estudiantes se consideraban en un “ambiente de aprendizaje más relajado”, si el cirujano comenzaba a “bromear” con el estudiante y abordar la enseñanza en un “estilo de conversación”. Sin embargo, el tono de voz y los modales del cirujano también podrían tener una influencia negativa.

“Cuando saben que eres un estudiante es como... ‘oh, otro’... no quieres (sic.) sentir que estás en el camino”

Los estudiantes identificaron respuestas emocionales a las experiencias de aprendizaje encontradas en el lugar de trabajo. Una experiencia de aprendizaje positiva podría significar que la revisión futura del tema parecería más acogedora, mientras que una experiencia negativa podría crear un “bloqueo mental”, posponiendo el aprendizaje sobre el tema tanto como sea posible.

DISCUSIÓN

Nuestros hallazgos sugieren que los estudiantes de medicina prefieren a los cirujanos para crear un ambiente de aprendizaje relajado, estar entusiasmados con la enseñanza y presentar adecuadamente a los estudiantes a otros miembros del equipo. En ausencia de esto, los estudiantes expresaron frustración y alienación, demostrando que la aceptación y la confianza de un cirujano es importante para hacerlo sentir valorado, promover el aprendizaje y formar relaciones profesionales satisfactorias. A través de presentaciones apropiadas, algunos estudiantes de medicina se sintieron más involucrados en la atención al paciente y con el equipo quirúrgico. En contraste con las preferencias de aprendizaje de los cirujanos en formación [1], los estudiantes prefieren comportamientos que *“legitimen su inclusión en el equipo quirúrgico y su papel como aprendices”* [7]. Estas expresiones de sentimientos ilustran cómo el cirujano es, en cierta medida, responsable de establecer el clima de aprendizaje, para favorecer el desarrollo del conocimiento descriptivo [7].

Ilustramos la inexperiencia del estudiante de medicina en el lugar de trabajo quirúrgico y la necesidad de orientación [8], al mismo tiempo que demostramos cómo una relación establecida entre estudiante y cirujano puede facilitar el desarrollo del conocimiento descriptivo con el

cirujano permitiendo el “proceso de familiarización” de los estudiantes [8] que se produzca. Tal relación fomenta el respeto mutuo para inculcar una mayor autoeficacia de los estudiantes, y así promover la realización en el trabajo y el desarrollo positivo del conocimiento descriptivo.

La ansiedad de algunos estudiantes de medicina parece hacerlos sentir avergonzados o bajo presión. Cuando los estudiantes se sentían cómodos, el aprendizaje del conocimiento descriptivo parecía más fácil y atractivo. Un enfoque amigable de la enseñanza permite a los estudiantes hacer preguntas libremente, lo que les permite participar activamente en el aprendizaje del conocimiento descriptivo.

Algunos estudiantes de medicina expresaron cómo se percibía que los comportamientos de los cirujanos los motivaban a seguir leyendo fuera del entorno laboral. Nuestros hallazgos muestran cómo esta motivación también puede ser “extrínseca”, en lugar de simplemente impulsada por los estudiantes, es decir, cuando los estudiantes están señalizados o cuando el aprendizaje está relacionado con los resultados del aprendizaje de los estudiantes. El desarrollo del conocimiento descriptivo en este caso, puede ser susceptible de ciertas condiciones que sostienen o disminuyen este deseo innato [9].

Los cirujanos que adaptaron su entrega de conocimiento descriptivo a las futuras intenciones profesionales de los estudiantes e involucraron casos reales [8] ejercitaron la “relación”, [9] un factor importante para mantener la motivación interna para explorar más sobre el tema en cuestión. Esto es necesario para abordar la discrepancia entre lo que el cirujano cree que es importante enseñar y lo que al estudiante le gustaría aprender.

Se percibió que las explicaciones paso a paso antes y durante las operaciones eran útiles para orientar a los estudiantes a lo largo de la operación, brindando oportunidades para hacer preguntas relevantes. Investigaciones previas [7] están de acuerdo en que los comentarios continuos durante la operación son una técnica de enseñanza útil para los estudiantes de medicina y reconocen la viabilidad de este enfoque que puede “activar” el aprendizaje del conocimiento descriptivo. Este enfoque didáctico de la enseñanza ha demostrado ser importante en el lugar de trabajo [10], con una alta satisfacción de los estudiantes y un “valor educativo” [10]. Por lo tanto, el teatro puede verse como un buen ambiente para que los estudiantes muestren y desarrollen conocimientos descriptivos como anatomía, fisiología y fisiopatología.

Las preguntas abiertas permitieron a los estudiantes demostrar su amplitud de conocimiento, mientras que las preguntas cerradas y rápidas lo inhibieron. Se cree que el fenómeno del “proxenetismo” en la educación médica contribuye al maltrato de los estudiantes en el lugar de

trabajo [3] . Los estudiantes de medicina y los aprendices principales han expresado la necesidad de que los cirujanos brinden “críticas positivas y constructivas” sin destruir la confianza [1, 10] .

La responsabilidad de atender a los pacientes en la clínica o ayudar en el quirófano significó que algunos estudiantes se sintieran integrados dentro del equipo quirúrgico. Al hacerlo, los estudiantes tenían autonomía para manipular la enseñanza y el aprendizaje según sus preferencias.

El estudio se limitó a una escuela de medicina en el Reino Unido y, por lo tanto, puede no ser representativo de todos los estudiantes de medicina en todo el Reino Unido. Es posible que se requieran más estudios para explorar los comportamientos desde la perspectiva del cirujano, proporcionando una comprensión que tenga en cuenta las presiones laborales que enfrentan los cirujanos en el NHS actual.

Este estudio refuerza el papel del estudiante de medicina dentro del lugar de trabajo quirúrgico. Destaca la limitada experiencia de los estudiantes en salas, clínicas y quirófanos, lo que requiere que el cirujano les brinde orientación y un papel activo en la gestión de su aprendizaje. Si bien la mayoría de los cirujanos son excelentes maestros, el comportamiento de algunos cirujanos puede influir negativamente en el aprendizaje de los estudiantes y puede hacer que los estudiantes se sientan devaluados. Una mejor comprensión de la influencia de los comportamientos de los cirujanos sobre los estudiantes de medicina podría ayudar a los cirujanos a evaluar sus prácticas docentes.

for individuals, groups and organisations. 2010.

9. Irani, J.L., et al., Educational value of the operating room experience during a core surgical clerkship. *The American Journal of Surgery*, 2010. 200(1): p. 167-172.

10. Fernando, N., et al., Undergraduate medical students' perceptions and expectations of theatre-based learning: How can we improve the student learning experience? *The Surgeon*, 2007. 5(5): p. 271-274.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Nisar, P.J. and H.J. Scott, Key attributes of a modern surgical trainer: perspectives from consultants and trainees in the United Kingdom. *Journal of surgical education*, 2011. 68(3): p. 202-208.
2. Lingard, L., et al., Team communications in the operating room: talk patterns, sites of tension, and implications for novices. *Academic Medicine*, 2002. 77(3): p. 232-237.
3. Barzansky, B. and M. Migdal, When Bad Things Happen in the Learning Environment. *Virtual Mentor*, 2009. 11(2): p. 106.
4. Case, S.M. and D.B. Swanson, Constructing written test questions for the basic and clinical sciences. 1998: National Board of Medical Examiners Philadelphia.
5. Bunniss, S. and D.R. Kelly, Research paradigms in medical education research. *Medical education*, 2010. 44(4): p. 358-366.
6. Blue, A.V., et al., Surgical teaching quality makes a difference. *The American journal of surgery*, 1999. 177(1): p. 86-89.
7. Bowrey, D.J. and J.M. Kidd, How do early emotional experiences in the operating theatre influence medical student learning in this environment? *Teaching and learning in medicine*, 2014. 26(2): p. 113-120.
8. Eraut, M. and W. Hirsh, The significance of workplace learning

ORIGINAL ARTICLE

HOW A SURGEON'S APPROACH TO TEACHING AND THEIR BEHAVIOURS CAN INFLUENCE MEDICAL STUDENT DEVELOPMENT OF DESCRIPTIVE KNOWLEDGE

AUTHORS:

Dr. Shaikh Sanjid Seraj¹ and Mr. Dariush Kamali²

1. MBBS MmedEd Institution: Basildon University Hospital, UK. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9899-1663>. Email: sanjidseraj@gmail.com

2. BmedSci, BMBS, MMed, FRCS Institution: Colorectal Surgery, Darlington Memorial Hospital, UK

<https://doi.org/10.55634/1.3.6>

SUMMARY

Background: Descriptive knowledge forms a large part of medical student learning and assessment. Little information is available on the behaviours of surgeons towards medical students and the effects on the student's development of knowledge. We aimed to identify the particular behaviours which either enhance or diminish students' development of descriptive knowledge in the surgical workplace.

Methods: Qualitative study. Purposive sampling of medical students using semi-structured interviews conducted through a phenomenological study design.

Results: Twelve medical students in Newcastle University were interviewed. Thematic analysis identified three emergent themes. Students felt that being actively involved in a supportive environment, where they could freely ask questions, encouraged their development of descriptive knowledge. This was helped further when surgeons took interest in a student's individual learning needs and tailored teaching to the individual. However, a negative atmosphere and the alienation of students made them feeling devalued and discouraged their development of descriptive knowledge.

Discussion: Behaviours that recognise medical students as novices in the surgical workplace and promote a supportive and relaxed informal environment can help to enhance their development of descriptive knowledge. These findings may help supervising surgeons reflect and modify their behaviours towards teaching medical students.

KEY WORDS: medical education teaching

BACKGROUND

Several studies have explored the influence of surgeons' behaviours towards postgraduate surgical trainees and workplace learning, much of which has focused on teaching in the operating theatre[1]. Little information exists on how surgeons' approach to teaching and behaviours impact medical students' learning and development, instead studies focus on improvement of practical and procedural skills, professionalism and communication [2]. Certain teaching behaviours towards medical students have remained unchanged over the years in the surgical profession, perhaps due to cultures of surgical education involving assertion of hierarchy and humiliation [3].

Descriptive knowledge [4] forms a large part of undergraduate medical student learning and assessment. This knowledge can be defined as 'pure recall' of specific isolated pieces of factual information, definitions or terminology. To our knowledge, no studies have examined the behaviours of surgeons and their influence on the development of descriptive knowledge among medical

students. This study aimed to identify behaviours defined as a range of actions, talk and mannerisms shown by surgeons of higher specialty training grade or above which are considered by medical students to influence development of descriptive knowledge.

METHODS

The study was designed to address two key research questions as follows:

1. What type of behaviours shown by surgeons is identified by medical students to influence their development of descriptive knowledge?
2. How can the behaviour of surgeons influence the development of medical students' descriptive knowledge?

A qualitative study using a phenomenological study design involving medical students was conducted using semi-structured interviews. An interpretative approach was used to identify and explore the issues involved to provide the depth needed for the study. Interviews were chosen over focus groups as it was felt that revealing stories, par-

ticularly of a negative nature to a group may result in respondents either generalising experiences, or a reluctance to share in front of their peers[5]. A pilot interview was undertaken allowing refinement of interview questions to facilitate deeper understanding of research questions.

SAMPLING AND RECRUITMENT

Ethical approval for this study was obtained from Newcastle University Ethics Committee. Participant confidentiality was maintained throughout. Students who had a minimum of six weeks experience of a surgical placement, including exposure to theatres, wards and clinics, under surgeon supervision were approached. Maximum variation sampling ensured a wide range of participants of varying ages, social and ethnic backgrounds.

Data Collection and analysis

Interviews were conducted by SSS and were tape-recorded, transcribed and anonymised. Data saturation was achieved after 12 interviews. Theoretical thematic analysis was applied in an iterative process following an informed stepwise approach[6].

RESULTS

12 students (6 male; aged 23 – 28 years) were purposively sampled and interviewed. Data collection continued until no new themes were identified. Thematic coding analysis identified seventeen sub-themes, merged together to generate three emergent themes; assimilation of medical students into the new workplace, motivation and strategies to further knowledge, and understanding.

Research question 1.

Absence of interaction from the surgeon left students feeling less able to cope and at times feeling resentful. Despite this, students were able to recognise that the pressures of the workplace can result in the surgeon's compromised communication and teaching. This could be due to the surgeon focusing on an operation or working through a busy clinic.

"If I asked more than 2 questions he'd start to get more ... in a hurry and not be able to ask me questions because he was busy"

However, when surgeon complimented a student, the student felt more *"comfortable"* in the workplace enhancing their learning experience.

When surgeons created an environment that encouraged two-way dialogue, this was perceived to deepen student understanding.

"It was a chat, I could ask questions to him without him getting offended meaning I was constantly learning!"

Research question 2

After introduction to the wider surgical team, students felt more at ease as a legitimate and valued member of the team.

"I think when someone shakes your hand, it's ... acknowledgement that you're his colleague rather than his inferior...he's willing to listen and teach you"

Students also expressed how the workplace should not always be an *"exam"* setting, feeling that learning occurs through more informal teaching.

"There's no point being tested all the time if you're never taught"

Furthermore, some students considered themselves in a more *"relaxed learning environment"*, if the surgeon began *"joking"* with the student and approaching teaching in a *"conversation-style"*. However, surgeon's tone of voice and manner could also have a negative influence.

"When they know you're a student it's like ... "oh another one" ... you don't wanna (sic.) feel like you're in the way"

Students identified emotional responses to learning experiences encountered in the workplace. A positive learning experience could mean future revision of the topic would seem more welcoming whereas a negative experience could build a *"mental block"*, putting off learning about the topic as much as possible.

DISCUSSION

Our findings suggest medical students prefer surgeons to create a relaxed learning environment, be enthusiastic about teaching and appropriately introduce students to other members of the team. In the absence of this, students expressed frustration and alienation, demonstrating that a surgeon's acceptance and trust is important to make them feel valued, promote learning and to form satisfactory professional relationships. Through appropriate introductions, some medical students felt more involved in patient care and with the surgical team. In contrast to trainee surgeons' preferences of learning [1], students prefer behaviours which *"legitimise their inclusion in the surgical team and their role as a learner"*[7]. These expressions of feelings illustrate how the surgeon is, to some extent, responsible for setting the learning climate, to foster the development of descriptive knowledge[7].

We illustrate the inexperience of medical student in the surgical workplace and the need for orientation[8], whilst also demonstrating how an established student-surgeon relationship can facilitate the development of descriptive knowledge with surgeon allowing the students' *'familiarisation process'*[8] to occur. Such a relationship fosters mutual respect to instill a higher student self-efficacy, and thus promoting fulfilment in the workplace and positive development of descriptive knowledge.

Anxiety from some medical students appears to make them feel embarrassed or under pressure. When students were put at ease, learning descriptive knowledge seemed easier and inviting. A friendly approach to teaching allows

students to ask questions freely enabling them to become active in learning descriptive knowledge.

Some medical students expressed how surgeons' behaviours were perceived to motivate them to pursue further reading outside of the workplace environment. Our findings show how this motivation can also be "*extrinsic*", rather than simply student driven, i.e. - when students are signposted or when learning is related to student learning outcomes. The development of descriptive knowledge in this case, can be susceptible to certain conditions that either sustain or diminish this innate desire[9].

Surgeons who adapted their delivery of descriptive knowledge towards students' future career intentions and involved real cases[8] were seen to exercise "*relatedness*,"[9] an important factor in sustaining internal motivation to explore more about the topic in question. This is needed to address the discrepancy between what the surgeon feels is important to teach and what the student would like to learn.

Step-by-step explanations before and during operations were perceived to be useful in orientating students throughout the operation, providing opportunities to ask relevant questions. Previous research[7] agrees that ongoing commentary during the operation is a useful teaching technique for medical students and recognised the feasibility of this approach which can "*activate*" descriptive knowledge learning. This didactic approach to teaching has been shown to be important in the workplace[10], with high student satisfaction and "*educational value*" [10]. Theatre can therefore be seen as a good environment for students to showcase and develop descriptive knowledge such as anatomy, physiology and pathophysiology.

Open questions allowed students to demonstrate their breadth of knowledge whereas closed, quick-fire questions inhibited this. The phenomena of 'pimping' in medical education is thought to contribute to student mistreatment in the workplace[3]. Medical students and core trainees have voiced the need for surgeons to provide "*positive and constructive criticism*" without destroying confidence[1, 10].

The responsibility to see patients in clinic or assist in the operating theatre meant some students felt integrated within the surgical team. In doing so, students had autonomy to manipulate teaching and learning to their preferences.

The study was limited to one medical school in the United Kingdom and therefore may not be representative of all medical students throughout the United Kingdom. Further studies may be required to explore behaviours from the surgeon's perspective, providing an understanding which takes into account the work pressures surgeons face in today's NHS.

This study reinforces the role of the medical student within the surgical workplace. It highlights students' limited experience of wards, clinics and operating theatres which requires the surgeon to provide them with guidance and an active role in the management of their learning. Whilst most surgeons are excellent teachers, some surgeons' behaviours can negatively influence student learning and can make students feel devalued. Better understanding of the influence of surgeons' behaviours upon medical students could aid surgeons in evaluating their teaching practices.

REFERENCES:

1. Nisar, P.J. and H.J. Scott, Key attributes of a modern surgical trainer: perspectives from consultants and trainees in the United Kingdom. *Journal of surgical education*, 2011. 68(3): p. 202-208.
2. Lingard, L., et al., Team communications in the operating room: talk patterns, sites of tension, and implications for novices. *Academic Medicine*, 2002. 77(3): p. 232-237.
3. Barzansky, B. and M. Migdal, When Bad Things Happen in the Learning Environment. *Virtual Mentor*, 2009. 11(2): p. 106.
4. Case, S.M. and D.B. Swanson, Constructing written test questions for the basic and clinical sciences. 1998: National Board of Medical Examiners Philadelphia.
5. Bunniss, S. and D.R. Kelly, Research paradigms in medical education research. *Medical education*, 2010. 44(4): p. 358-366.
6. Blue, A.V., et al., Surgical teaching quality makes a difference. *The American journal of surgery*, 1999. 177(1): p. 86-89.
7. Bowrey, D.J. and J.M. Kidd, How do early emotional experiences in the operating theatre influence medical student learning in this environment? *Teaching and learning in medicine*, 2014. 26(2): p. 113-120.
8. Eraut, M. and W. Hirsh, The significance of workplace learning for individuals, groups and organisations. 2010.
9. Irani, J.L., et al., Educational value of the operating room experience during a core surgical clerkship. *The American Journal of Surgery*, 2010. 200(1): p. 167-172.
10. Fernando, N., et al., Undergraduate medical students' perceptions and expectations of theatre-based learning: How can we improve the student learning experience? *The Surgeon*, 2007. 5(5): p. 271-274.

PROBIÓTICOS EN PSORIASIS

Artículo de revisión

AUTORES:

Cassará, María L. Farmacéutica. Fundación Pablo Cassará. Argentina.

Correspondencia: mlcassara@lpc.com.ar

<https://doi.org/10.55634/1.3.7>

RESUMEN

La psoriasis es una enfermedad sistémica que afecta fundamentalmente a la piel caracterizada por la aparición de hiperproliferación de queratinocitos epidérmicos combinada con la inflamación de la epidermis y la dermis. Se estima que aproximadamente del 1 al 5% de la población mundial la padece en algún momento de su vida. El término “microbiota” intestinal hace referencia al ecosistema microbiano que coloniza el tracto gastrointestinal. Están bien documentados la relevancia y el impacto de las bacterias residentes en intestino, sobre la fisiología y la patología del huésped en pacientes con psoriasis. La microbiota y la permeabilidad intestinal son el objetivo clave para las nuevas estrategias de tratamiento en psoriasis.

PALABRAS CLAVE: psoriasis microbioma disbiosis probióticos.

RESUMO

A psoríase é uma doença sistêmica que afeta fundamentalmente a pele, caracterizada pelo aparecimento de hiperproliferação de queratinócitos epidérmicos combinados com inflamação da epiderme e derme. Estima-se que aproximadamente 1 a 5% da população mundial sofra com isso em algum momento de suas vidas. O termo “microbiota intestinal” refere-se ao ecossistema microbiano que coloniza o trato gastrointestinal. A relevância e o impacto das bactérias residentes no intestino na fisiologia e patologia do hospedeiro em pacientes com psoríase estão bem documentados. A microbiota e a permeabilidade intestinal são o alvo chave para novas estratégias de tratamento na psoríase.

PALAVRAS-CHAVE: psoríase microbioma disbiose probióticos.

INTRODUCCIÓN

Desde el punto de vista de la fisiopatología, la psoriasis se caracteriza por la hiperproliferación de queratinocitos epidérmicos combinada con la inflamación de la epidermis y la dermis^{1,2}. Su incidencia oscila entre 1 a 5 % de la población mundial; los individuos con piel clara tienen mayor riesgo de padecer la enfermedad que los de piel oscura. Los picos de aparición de la psoriasis tienen una distribución principalmente bimodal; la mayoría de ellos ocurren entre dos rangos de edad: 16-22 años y 57-60 años, aunque puede aparecer a cualquier edad. Según un estudio norteamericano de Trusted Source (2021), alrededor de 7,5 millones de adultos estadounidenses mayores de 20 años tienen psoriasis, lo que implica una tasa de prevalencia del 3%. Las tasas de prevalencia en dicho estudio, atendiendo a la raza y etnia son: 3,6 % de los blancos; 3,1 % de personas no hispanas (incluidas personas multirraciales); 2,5 % de los asiáticos; 1,9 % de los hispanos, (incluidos los mexicoamericanos) y 1,5 % de los negros.

La causa de la psoriasis no es clara, pero se sabe que involucra a la estimulación inmunitaria de los queratinocitos epidérmicos y las células T parecen cumplir un papel central. Son frecuentes los antecedentes familiares, y se ha asociado la presencia de algunos genes y antígenos leucocitarios humanos (Cw6, B13, B17) con la psoriasis. El análisis de ligamiento genómico ha identificado numerosos loci de susceptibilidad a la psoriasis; el locus PSORS1 en el cromosoma 6p21 juega el papel más importante en la determinación de la susceptibilidad del paciente a desarrollar psoriasis. Se cree además que puede existir un desencadenante ambiental (trigger) que provoca una respuesta inflamatoria con la consiguiente proliferación excesiva de queratinocitos.

Los factores desencadenantes bien identificados incluyen^{3,4,5}: Heridas (fenómeno de Koebner*), Quemaduras solares, Infección por HIV, Infección por estreptococo beta-hemolítico (psoriasis en gotas); Fármacos como los beta-bloqueantes, cloroquina, litio, inhibidores de la enzima

convertidora de la angiotensina, indometacina, terbinafina, interferón alfa, y otros aún no confirmados; Estrés emocional; Alcohol; Tabaco y Obesidad.

* El fenómeno isomórfico de Koebner consiste en la reproducción de lesiones propias de una dermatosis en zonas que han sufrido un traumatismo previo, idénticas tanto clínica como histopatológicamente a la dermatosis preexistente.

Las escamas suelen desarrollarse en las articulaciones, como los codos y las rodillas. Sin embargo, pueden desarrollarse en cualquier parte de su cuerpo, incluyendo: manos, pies, cuello, cuero cabelludo, rostro.

Los tipos menos comunes de psoriasis afectan uñas, boca, y área perigenital.

MICROBIOTA CUTÁNEA

En la superficie cutánea cohabitan bacterias, hongos y parásitos que, en condiciones normales, constituyen un complejo ecosistema en permanente interacción con el huésped (Fig. 1). Este ecosistema participa activamente

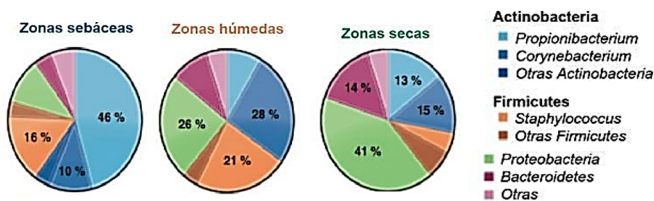
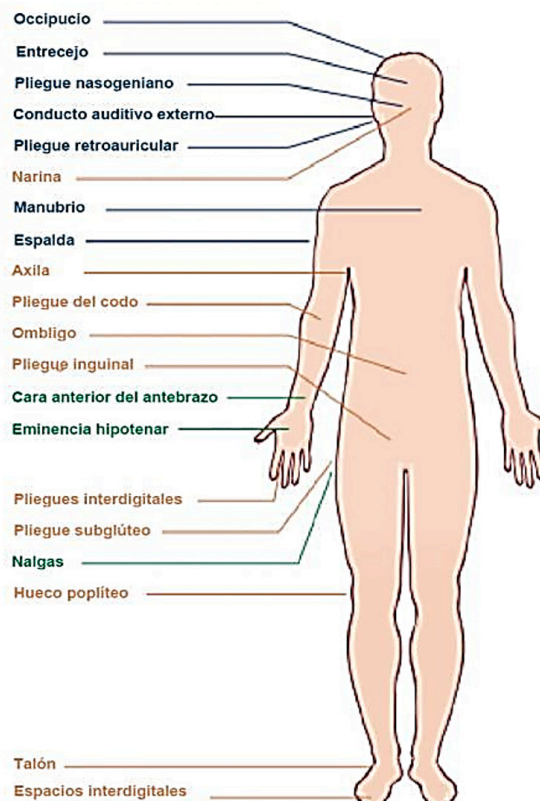


Fig. 1. Microbiota cutánea diferente según zonas: sebáceas, húmedas o secas del cuerpo.

en la doble función protectora de la piel, como barrera física e inmunológica. Cuando el equilibrio del ecosistema se trastorna, se generan consecuencias negativas que predisponen y causan la aparición de enfermedades, tal como ocurre con la psoriasis.

MICROBIOTA INTESTINAL

El término “microbiota” intestinal hace referencia al ecosistema microbiano que coloniza el tracto gastrointestinal. Cuando hablamos de “Microbioma” nos referimos a un término más amplio que engloba el propio ecosistema microbiano, su relación con el huésped y el conjunto de genes, enzimas codificadas por esos genes y los metabolitos consecuencia de la acción de dichas enzimas. Los instrumentos de biología molecular desarrollados recientemente sugieren que todavía no se conoce in extenso su composición (Fig. 2). No obstante, están bien documentados la relevancia y el impacto de las bacterias residentes en la fisiología y en la patología del huésped. Las principales funciones de la microflora intestinal incluyen:

(1) actividades metabólicas que se traducen en recuperación de energía y nutrientes, y (2) protección del huésped frente a invasión por microorganismos patógenos. Las bacterias intestinales desempeñan un papel esencial en el desarrollo y la homeostasis del sistema inmunitario. Estas bacterias se encuentran en íntima relación con los folículos linfoides de la mucosa intestinal, que son áreas principales para la inducción y la regulación del sistema inmune. Por otra parte, se dispone de evidencias que implican a la microbiota intestinal en ciertos procesos patológicos, incluyendo el disfunción inmunológica, el cáncer de colon y la enfermedad inflamatoria intestinal^{6,7}.

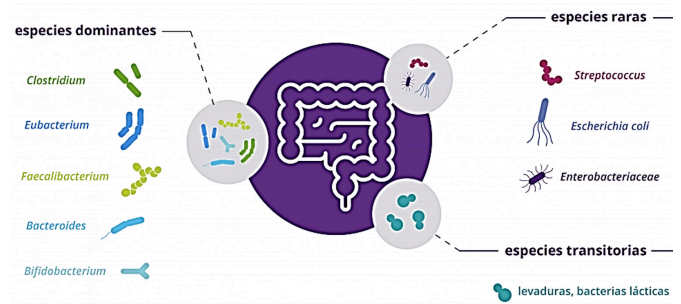


Fig. 2. Composición de la microbiota intestinal

ROL DE LA MICROBIOTA INTESTINAL EN LA PSORIASIS. EJE ENTERO-CUTÁNEO.

Un número creciente de evidencia científica enfatiza el papel de la microbiota cutánea e intestinal en la psoriasis. Estudios recientes evidencian una disbiosis intestinal severa en los pacientes con psoriasis moderada a severa. Nace con ello el concepto del eje entero-cutáneo como

un factor más a tener en cuenta en la fisiopatología de la enfermedad psoriásica.

Un estudio en el que incluyeron 55 pacientes con psoriasis y 27 controles, encontró cambios en la composición del microbioma intestinal según el estado de psoriasis, con menor diversidad y una abundancia relativa alterada para ciertos taxones bacterianos comparado con el grupo control. Se halló un incremento de la relación Firmicutes/Bacteroidetes, al igual que se ha descrito en la obesidad, diabetes tipo II y enfermedades cardiovasculares (frecuentes comorbilidades de la psoriasis). En particular se describe un aumento en Firmicutes y agotamiento de Bacteroidetes en pacientes con psoriasis. Los pacientes con psoriasis de moderada a grave tenían una biodiversidad más baja que los pacientes con psoriasis leve ($p = 0,049$). Este estudio demuestra la existencia de una disbiosis intestinal en pacientes con psoriasis, lo que sugiere un papel en la fisiopatología de la misma⁸. Otros estudios también demuestran que la microbiota intestinal de pacientes con psoriasis en estado grave difiere de los pacientes con psoriasis leve y también de los controles sanos. Los pacientes con psoriasis tienen perfiles de microbiota significativamente alterados^{9,10}.

Por otra parte, la disbiosis intestinal afecta la integridad de la capa mucosa comprometiendo la barrera intestinal, potenciando la inflamación crónica del colon y la inflamación sistémica (Fig. 3). El daño de la barrera intestinal con translocación de metabolitos bacterianos a la sangre modula la respuesta inmunológica e influye en el funcionamiento de otros órganos como la piel. Esta es la base del

concepto de “eje intestino-piel”. La microbiota y la permeabilidad intestinal son el objetivo clave para las nuevas estrategias de tratamiento en psoriasis.

Sikora y colaboradores estudiaron las concentraciones de claudina-3 (estructura de unión estrecha del epitelio intestinal) y de la proteína de unión a ácidos grasos intestinales (I-FABP; marcador de daño de enterocitos) en sangre de pacientes con psoriasis crónica en placas ($n = 20$) e individuos sanos ($n = 20$) usando kits de prueba de inmunoensayo ligado a enzimas. La concentración de claudina-3 fue significativamente mayor en pacientes con psoriasis en comparación con los controles. Los pacientes con psoriasis también mostraron una concentración significativamente elevada de I-FABP en plasma. Se demuestra, así, un aumento de la concentración serológica de marcadores de integridad intestinal en pacientes con psoriasis moderada a severa¹¹.

Otro grupo de investigadores estudiaron la translocación bacteriana intestinal a través del análisis de ADN bacteriano en sangre periférica de pacientes con psoriasis leve a moderada. Hallaron una mayor proporción de ADN bacteriano en la sangre en pacientes con psoriasis en placas en comparación con pacientes con otros fenotipos de psoriasis (35,5 % frente a 0 %; $p < 0,05$). La secuenciación de nucleótidos reveló que *E. coli* era la fuente predominante de ADN bacteriano. El resto de las especies bacterianas de los fragmentos genómicos detectados también correspondían al tipo de flora que se encuentra comúnmente en la luz intestinal. Los niveles de citoquinas en los pacientes

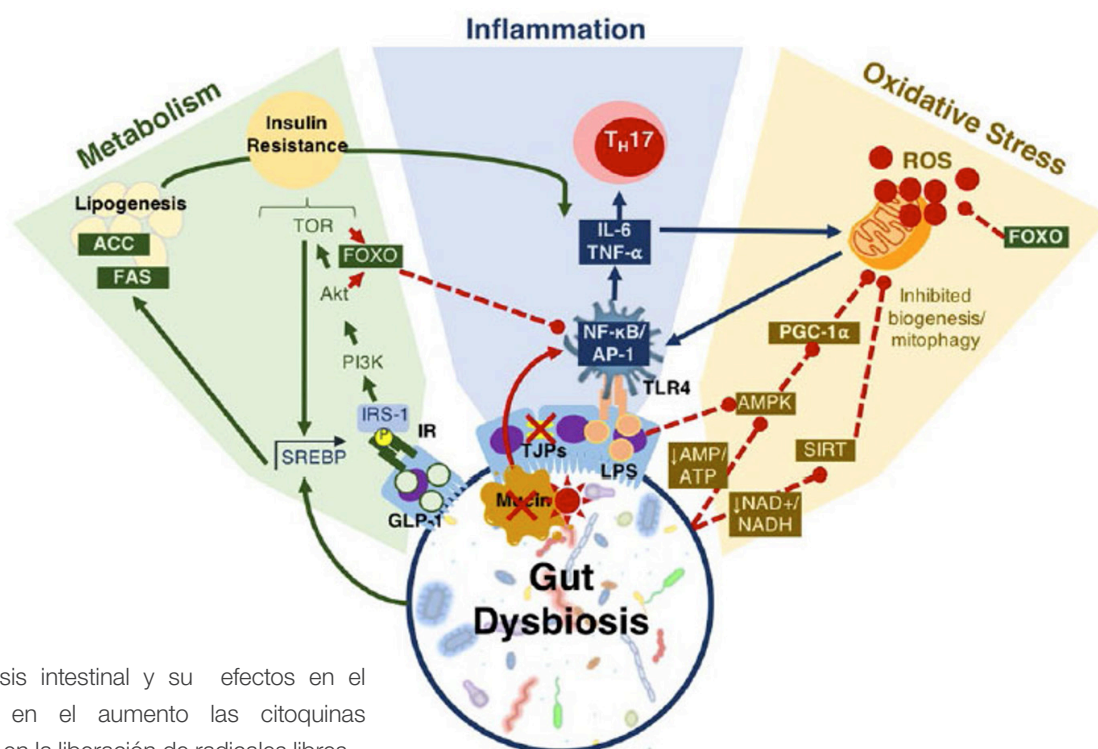


Fig. 3. Disbiosis intestinal y su efectos en el metabolismo, en el aumento las citoquinas inflamatorias y en la liberación de radicales libres.

con psoriasis y ADN bacteriano en la sangre fueron significativamente más altos que los de pacientes con psoriasis sin evidencia de ADN bacteriano, poniendo de manifiesto una respuesta inflamatoria sistémica significativamente mayor. Además, la presencia de ADN bacteriano fue evidente en pacientes con mayor duración de la enfermedad y en aquellos cuya enfermedad fue diagnosticada a una edad más temprana. Los resultados de este trabajo sugieren que los brotes de psoriasis en placas activas pueden estar relacionados con la presencia de ADN bacteriano circulante en sangre, originado en la luz intestinal¹².

Un ensayo clínico doble ciego, aleatorizado y controlado contra placebo, de un probiótico multicepa (mezcla de *Lactobacillus* y *Bifidobacterias*) muestra un efecto beneficioso reduciendo la severidad de la psoriasis como tratamiento coadyuvante junto con esteroides tópicos. El estudio, que se llevó a cabo en un grupo de 90 pacientes con psoriasis en placas, observó diferencias significativas en la progresión de la enfermedad al comparar el grupo a los que se les administró la mezcla probiótica durante 12 semanas con los que tomaron placebo. A las 12 semanas de seguimiento, los pacientes del grupo probiótico alcanzaron PASI75 en un 66,7 % frente a un 41,9 % por el grupo placebo ($p=0.0317$). Durante el estudio, los pacientes que recibieron la mezcla de probióticos tenían una mayor diversidad de población bacteriana, poniendo de manifiesto la eficacia del probiótico en la modulación de la composición de la microbiota intestinal. Durante el seguimiento posterior al estudio (a 6 meses post ingesta del probiótico o del placebo), un número menor de pacientes en el grupo probiótico tuvo un nuevo brote, en comparación con el grupo placebo (20% vs 41,9%, $p=0.027$), demostrando un menor riesgo de recaída en los pacientes del grupo probiótico. La mejor evolución de los pacientes, junto con los cambios observados en la microbiota del intestino en pacientes que utilizaron previamente el probiótico mezcla, sugiere un papel preventivo de los probióticos (más tiempo libre de recaída), y no sólo un beneficio terapéutico como tratamiento coadyuvante¹³. Por lo tanto, la disbiosis de la microbiota intestinal puede contribuir al desarrollo de un intestino permeable, lo que facilita la translocación bacteriana, que puede actuar como una fuerza impulsora de la respuesta inflamatoria.

PREBIÓTICOS Y PROBIÓTICOS

Los prebióticos se definen generalmente como ingredientes alimentarios no digeribles (generalmente con alto contenido de fibra) que afectan beneficiosamente al huésped estimulando selectivamente el crecimiento y/o la actividad de uno o un número limitado de especies bacterianas ya establecidas en el colon y, por lo tanto, mejoran la salud del huésped¹⁴. El concepto de prebióti-

co tiene esencialmente el mismo objetivo que el de probiótico, que es mejorar la salud del huésped a través de la modulación de la flora intestinal, aunque por un mecanismo diferente.

En términos muy amplios, puede decirse que los prebióticos actúan como nutrientes para la microbiota humana, en tanto los probióticos son suplementos o medicamentos que contienen microorganismos vivos destinados a mantener o mejorar la microbiota normal del huésped. Como microorganismos probióticos se utilizan principalmente miembros de los géneros *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, pero no exclusivamente.

Los simbióticos se definen como “mezclas de probióticos y prebióticos que afectan beneficiosamente al huésped al mejorar la supervivencia y la implantación de los microorganismos vivos en el tracto gastrointestinal del huésped. Confieren un efecto sinérgico sobre la microbiota intestinal.

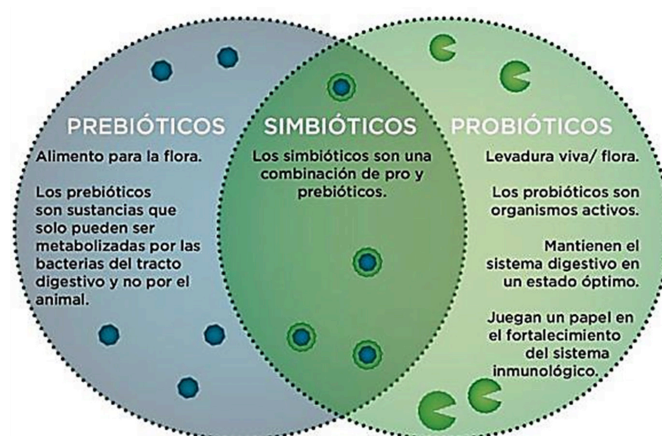


Fig. 4

REQUISITOS PARA QUE UN MICROORGANISMO PUEDA SER CALIFICADO COMO PROBIÓTICO

La definición de probiótico establecida por la OMS hace 20 años es la de microorganismos vivos que administrados en cantidad suficiente, confieren beneficio a la persona que los consume¹⁵. Esta definición supone cumplir una serie de matices y requisitos en la actualidad, tales como:

- Estar correctamente identificado desde el punto de vista taxonómico, ya que los efectos beneficiosos demostrados en una cepa concreta no son extrapolables y atribuibles a otra cepa de la misma especie.
- Carecer de factores de virulencia potencial para el huésped. Si bien es cierto que son muchas las bacterias que colonizan de forma natural las mucosas del ser humano y que proporcionan un beneficio, la gran mayoría de ellas son capaces de provocar-bajo ciertas circunstancias- procesos infecciosos.
- En la práctica, los probióticos proceden de los elementos utilizados en la fermentación de alimentos, fundamentalmente lactobacilos y bifidobacterias. Estos microorganismos

mos han sido reconocidos como organismos GRAS (Generally Recognized As Safe) y QPS (Qualified Presumption of Safety) por la Food and Drug Administration (FDA) y la European Food Safety Authority (EFSA) respectivamente.

– Demostrar científicamente los efectos beneficiosos en la salud del huésped y la seguridad del microorganismo que los produce.

– Mostrar tolerancia al entorno, y mantenerse viables y funcionalmente activos en el tracto gastrointestinal. Para ello deben ser resistentes a la destrucción por las secreciones gástricas y de la bilis, y deben poseer la capacidad de adherirse al epitelio intestinal, así como la de colonizar el tracto gastrointestinal.

– Estar en una cantidad suficiente para poder ejercer el efecto deseado (de cien a mil millones de unidades formadoras de colonias (UFC) por dosis diaria).

– Los microorganismos incorporados deben ser viables en los productos a los que se incorporan; ser resistentes a las condiciones de procesado y conservación.

SITIOS DE ACCIÓN Y BENEFICIOS PRODUCIDO POR LOS PROBIÓTICOS:

Los probióticos afectan el ecosistema intestinal al afectar los mecanismos inmunológicos de la mucosa, interactuando con microorganismos comensales o potencialmente patógenos, generando productos metabólicos finales, como ácidos grasos de cadena corta, y comunicándose con las células del huésped utilizando señales químicas. Estos mecanismos pueden conducir al antagonismo de patógenos potenciales, a un mejoramiento del ambiente intestinal, a un refuerzo de la barrera intestinal, a la regulación negativa de la inflamación y a la regulación positiva de la respuesta inmunitaria a provocaciones antigénicas¹⁵.

Los ácidos grasos de cadena corta (SCFA: lactato, acetato y butirato) y sustancias como CO₂ y H₂O₂, son los principales metabolitos producidos por fermentación microbiana de prebióticos en el intestino. Los SCFA reducen el pH luminal, creando un ambiente desfavorable para el crecimiento de patógenos, mejoran la solubilidad y la absorción de minerales como el calcio, y regulan positivamente las hormonas. Los probióticos restauran la integridad de la barrera, modulan el transporte de líquido transepitelial, mejoran el tránsito intestinal y alivian los síntomas asociados a un intestino permeable.

Los efectos producidos por el consumo de probióticos se describen a continuación:

1. Lumen intestinal

– Los probióticos modulan la composición de la microbiota intestinal, ya sea mediante la inhibición de microorganismos patógenos, o favoreciendo la presencia y diversidad

de bacterias comensales. La microbiota intestinal tiene una gran influencia en la salud digestiva y en el sistema inmunitario. La ingesta de probióticos es capaz, mediante la reducción del pH del medio y la producción de compuestos antibacterianos (bacteriocinas, peróxido de hidrógeno), de reducir la adherencia, la replicación y la acción de la flora potencialmente patógena para el huésped.

- La modificación de la flora modifica algunas de las funciones metabólicas que esta ejerce, entre las que podemos citar: absorción de determinados nutrientes, degradación de alimento no digerible de la dieta, regulación del almacenamiento de energía, síntesis de vitaminas esenciales (vitamina K y algunas del complejo B) y aumento de absorción de minerales, entre otras.

2. Mucosa y epitelio intestinales

– Mejoran la función barrera intestinal de defensa. La manifestación de desórdenes como la enfermedad inflamatoria crónica intestinal, la psoriasis, la celiaquía, infecciones entéricas, algunas enfermedades autoinmunes, puede ser resultado del compromiso de la integridad de la barrera epitelial. En condiciones de stress se favorecen además los mecanismos de formación de biofilms intestinales lo que deteriora aún más la permeabilidad intestinal y el desequilibrio de la microbiota intestinal. La ingesta de probióticos contribuye al mantenimiento de la integridad de la barrera, así como a previene los daños efectuados en la mucosa intestinal por acción de alérgenos alimentarios, microorganismos patógenos, citoquinas proinflamatorias, y facilita su reparación; normaliza la permeabilidad incrementada y mejorar la respuesta inflamatoria intestinal. Los probióticos estimulan la producción de mucina por parte del epitelio aumentando la resistencia transepitelial, disminuyendo la translocación bacteriana y mejorando la función barrera.

– Intervienen en la metabolización de la lactosa (actividad β -galactosidasa), de proteínas y lípidos, en la síntesis de aminoácidos y vitaminas, fermentación de hidratos de carbono con la obtención de ácidos grasos de cadena corta y aumenta la absorción de minerales como el calcio, magnesio y hierro mediante una disminución de pH intestinal.

– Optimiza el sistema inmunológico. El intestino es el órgano con la función inmunitaria más importante del organismo y donde se controlan respuestas inmunitarias contra las proteínas de la dieta (prevención de alergias alimentarias) y contra microorganismos patógenos: virus (rotavirus, poliovirus), bacterias (Salmonella, Listeria, Clostridium, etc.), parásitos (Toxoplasma). Los beneficios inmunológicos podrían resumirse en la activación de los macrófagos locales para que aumenten la presentación de antígenos a los linfocitos B y la producción de inmu-

noglobulina A secretora local y sistémica; se modulan los perfiles de las citoquinas y se induce la hipo respuesta a los antígenos alimentarios.

3. Otros órganos, como la piel

Numerosos estudios clínicos han demostrado la existencia de una interrelación entre la microbiota intestinal y la microbiota de la piel, llamado eje intestino-piel. La mucosa gastrointestinal está formada por células epiteliales que establecen una barrera efectiva, mediante uniones intercelulares, permitiendo el paso selectivo de ciertas sustancias, y evitando el acceso a otras. En condiciones de intestino saludable las sustancias tóxicas no permean. Las disbiosis intestinales provocadas por enfermedades infecciosas, metabólicas o inflamatorias conducen a procesos inflamatorios y a la pérdida de la función barrera intestinal. La función barrera intestinal alterada (intestino permeable) permite la translocación de bacterias y el paso de antígenos, toxinas y productos microbianos que ingresan a circulación sistémica e impactan en otros órganos. Esto favorece el desarrollo de respuestas inmunitarias exageradas, tanto a nivel intestinal como así también en otras estructuras del organismo, entre ellas, la piel, resultando en el deterioro de la homeostasis y del funcionamiento de la barrera cutánea¹⁶.

Con la modulación intencional del microbioma, los probióticos, prebióticos y simbióticos han demostrado ser beneficiosos en la prevención o el tratamiento de enfermedades inflamatorias de la piel como la dermatitis atópica¹⁷, el acné vulgar¹⁸, y la psoriasis¹³.

BENEFICIOS DE LA ADMINISTRACIÓN DE PROBIÓTICOS COMO COMPLEMENTO TERAPÉUTICO EN OTRAS PATOLOGÍAS INFLAMATORIAS DERMATOLÓGICAS ADEMÁS DE LA PSORIASIS.

En las últimas décadas se ha profundizado en el conocimiento de las cepas de probióticas que mejoran la dermatitis atópica. Passeron y cols. compararon la utilización de probióticos y prebióticos en niños con dermatitis atópica y descubrieron que ambos mejoraban de manera significativa la dermatitis atópica¹⁹. Diferentes cepas de *Lactobacillus* han demostrado tener efectos beneficiosos sobre la dermatitis atópica moderada-grave sugiriendo que la utilización de probióticos podría tener un efecto potencial en la reducción del índice SCORAD (Severity Scoring of Atopic Dermatitis) en niños con dermatitis atópica²⁰. En un clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo se analizó el efecto de un simbiótico de siete cepas de bacterias probióticas (*Lactobacillus casei*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Streptococcus thermo philus*, *Bifidobac-*

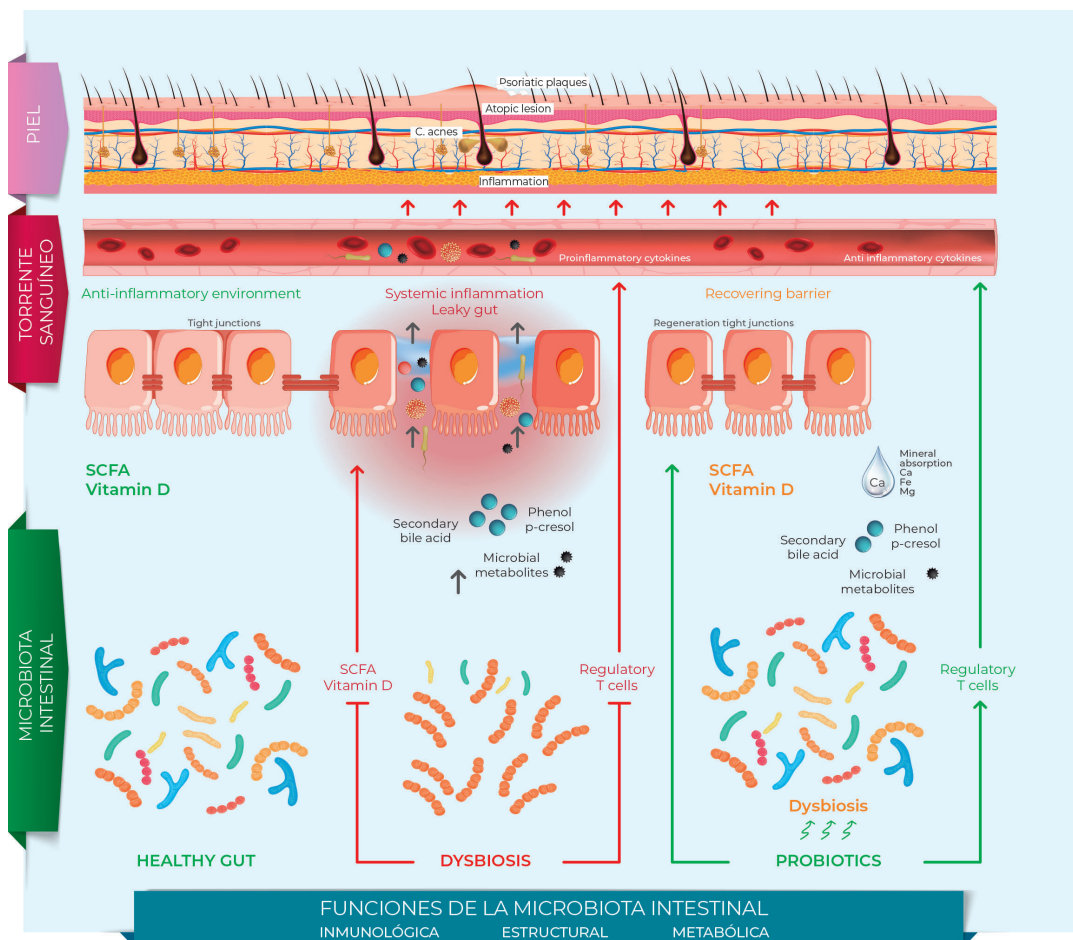


FIG 5. Eje entero cutáneo

terium breve, *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus bulgaricus*) y fructooligosacáridos en el tratamiento de la dermatitis atópica en niños de 3 meses a 6 años de edad. Los niños del grupo simbiótico lograron reducciones sustanciales y estadísticamente significativas en el SCORAD después de 4 y 8 semanas. Este estudio proporciona evidencia de que una mezcla de siete cepas de probióticos y fructooligosacáridos puede mejorar clínicamente la gravedad de la DA en niños pequeños²¹. Navarro-López y cols. realizaron un ensayo clínico en 50 niños de edades comprendidas entre 4 y 17 años para evaluar el tratamiento oral con una mezcla de las cepas *Bifidobacterium lactis*, *Bifidobacterium longum* (infantis) y *Lactobacillus casei* durante 12 semanas en niños con dermatitis atópica moderada. La mezcla probiótica utilizada demostró ser eficaz reduciendo la intensidad y duración de los brotes, la extensión e intensidad del eczema y el uso de corticoides tópicos²².

En el tratamiento del acné vulgar leve a moderado la administración oral de probióticos como terapia adyuvante cumple un papel eficaz en el manejo del acné previniendo directamente el crecimiento de bacterias oportunistas o controlando la inflamación. Un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo con 20 sujetos adultos con acné fueron tratados con *Lactobacillus rhamnosus* durante un período de 12 semanas normaliza la expresión de la piel de los genes implicados en la señalización de la insulina y mejora la apariencia del acné adulto¹⁸.

En este campo emergente del microbioma intestinal, la investigación futura debería mejorar nuestra comprensión de los mecanismos complejos que subyacen al eje intestino-piel e investigar el potencial terapéutico de la modulación a largo plazo del microbioma intestinal para la mejoría clínica de patologías inflamatorias crónicas dermatológicas como la psoriasis, la dermatitis atópica, el acné, la alopecia, la rosácea y el envejecimiento cutáneo.

CONCLUSIONES

La corrección de la disbiosis intestinal puede jugar un importante papel en la morigeración, y aún en la desaparición, de afecciones cuya relación con ella ha sido demostrada. Entre ellas, la psoriasis es una entidad de alta prevalencia, en la cual los individuos afectados podrían beneficiarse marcadamente con el uso de estos compuestos, tan efectivos como bien tolerados.

BIBLIOGRAFÍA:

1- Update on psoriasis: A review Jagadish P Rajguru 1, Deepthi Maya 2, Dinesh Kumar 3, Perna Suri 4, Shweta Bhardwaj 5, Ni-

shitkumar D Patel PMID: 32110559 PMID: PMC7014874 DOI: 10.4103/jfmpc.jfmpc_689_19 J Family Med Prim Care. 2020 Jan 28;9(1):20-24. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_689_19.

2- A review on updates in management and Treatment of Psoriasis January 2021 DOI: 10.51847/g6sNNo5abAlbtihal M. AlhammadAmal M. AseriSultan A. M. AlqahtaniShow all 11 authorsAlaa E. Nuqali Researchgate.

3- van de Kerkhof PCM and Schilkwijk J. (2008) "Psoriasis." In: Bologna JL, Jorizzo JL, et al. editors. *Dermatology*, 2nd ed. Spain, Mosby Elsevier: p. 115.

4- Alexis AF, Blackcloud P. "Psoriasis in skin of color: epidemiology, genetics, clinical presentation, and treatment nuances." *J Clin Aesthet Dermatol*. 2014;7(11):16-24.

5- Susan Bard: Everything You Need to Know About Psoriasis. Healthline. Skin. Updated on November 18, 2021

6- Moore W.E., Moore L.H. Intestinal floras of populations that have a high risk of colon cancer. *Appl. Environ. Microbiol*. 1995;61:3202-3207. doi: 10.1128/aem.61.9.3202-3207.1995.

7- Yun Kit Yeoh et al. Gut microbiota composition reflects disease severity and dysfunctional immune responses in patients with COVID-19. *Gut*. 2021 Apr; 70(4): 698-706 Published online 2021 Jan 11. doi: 10.1136/gutjnl-2020-323020

8- Ignacio Dei-Cas, et al. Metagenomic analysis of gut microbiota in non-treated plaque psoriasis patients stratified by disease severity: development of a new Psoriasis-Microbiome Index. *Sci Rep*. 2020 Jul 29;10(1):12754. doi: 10.1038/s41598-020-69537-3.

9- C Hidalgo-Cantabrana , J Gómez , S Delgado , S Requena-López , R Queiro-Silva , A Margolles , E Coto , B Sánchez , P Coto-Segura . Gut microbiota dysbiosis in a cohort of patients with psoriasis. *Br J Dermatol*. 2019 Dec;181(6):1287-1295. doi: 10.1111/bjd.17931. Epub 2019 Jul 18.

10- Linsheng Huang , Renyuan Gao, Ning Yu , Yefei Zhu , Yangfeng Ding , Huanlong Qin .Dysbiosis of gut microbiota was closely associated with psoriasis. *Sci China Life Sci*. 2019 Jun;62(6):807-815. doi: 10.1007/s11427-018-9376-6. Epub 2018 Sep 26.

11- Mariusz Sikora, Magdalena Chrab szcz , Cezary Maciejewski , Michał Zaremba , Anna Wa kiel , Małgorzata Olszewska, Lidia Rudnicka . Intestinal barrier integrity in patients with plaque psoriasis. *J Dermatol*. 2018 Dec;45(12):1468-1470. doi: 10.1111/1346-8138.14647. Epub 2018 Sep 17.

12- Ana Ramírez-Boscá , Vicente Navarro-López, Asunción Martínez-Andrés , José Such , Rubén Francés , José Horga de la Parte , Manuel Asín-Llorca. Identification of Bacterial DNA in the Peripheral Blood of Patients With Active Psoriasis. *JAMA Dermatol*. 2015 Jun;151(6):670-1. doi: 10.1001/jamadermatol.2014.5585.

13- Vicente Navarro-López , et al. Efficacy and Safety of Oral Administration of a Mixture of Probiotic Strains in Patients with Psoriasis: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Acta Derm Venereol*. 2019 Nov 1;99(12):1078-1084. doi: 10.2340/00015555-3305.

14- G R Gibson, M B Roberfroid. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics *J Nutr*.1995 Jun;125(6):1401-12. doi: 10.1093/jn/125.6.1401.

- 15- Probiotics in food: Health and nutritional properties and guidelines for evaluation - FAO Food and Nutrition Paper 85. 2006.
- 16- Iman Salem, Amy Ramser, Nancy Isham, Mahmoud A Ghanoum. The Gut Microbiome as a Major Regulator of the Gut-Skin Axis. *Front Microbiol.* 2018 Jul 10;9:1459. doi: 10.3389/fmicb.2018.01459. eCollection 2018.
- 17- Chang Y., Trivedi M. K., Jha A., Lin Y., Dimaano L., García-Romero M. T. (2016). Synbiotics for prevention and treatment of atopic dermatitis: a meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA Pediatr.* 170 236–242. 10.1001/jamapediatrics.2015.3943
- 18- Fabbrocini G., Bertona M., Picazo Ó., Pareja-Galeano H., Monfrecola G., Emanuele E. (2016). Supplementation with *Lactobacillus rhamnosus* SP1 normalises skin expression of genes implicated in insulin signalling and improves adult acne. *Benef. Microbes* 7 625–630. 10.3920/BM2016.0089
- 19- Passeron T, Lacour JP, Fontas E, Ortonne JP. Prebiotics and synbiotics: two promising approaches for the treatment of atopic dermatitis in children above 2 years. *Allergy.* 2006 Apr;61(4):431-7.
- 20- Huang R, Ning H, Shen M, Li J, Zhang J, Chen X. Probiotics for the treatment of atopic dermatitis in children: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Cell Infect Microbiol.* 2017; 7: 392.
- 21- Farid R, Ahanchian H, Jabbari F, Moghiman T. Effect of a new symbiotic mixture on atopic dermatitis in children: a randomized-controlled trial. *Iran J Pediatr* 2011;21:225-30.
- 22- Navarro-López V, Ramírez-Boscá A, Ramón-Vidal D, Ruzafo-Costas B, Genovés-Martínez S, Chenoll-Cuadros E, Carrión-Gutiérrez M, et al. Effect of Oral Administration of a Mixture of Probiotic Strains on SCORAD Index and Use of Topical Steroids in Young Patients With Moderate Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA dermatol.* 2018; 154: 37-43.

PROBIOTICS IN PSORIASIS

Review Article

AUTHOR:

Cassará, María L., Pharm. D. Chair, Pablo Cassará Foundation. Argentina

Correspondence: mlcassara@ipc.com.ar

<https://doi.org/10.55634/1.3.8>

SUMMARY

Psoriasis is a systemic disease that fundamentally affects the skin, characterized by the appearance of hyperproliferation of epidermal keratinocytes combined with inflammation of the epidermis and dermis. It is estimated that approximately 1 to 5% of the world's population suffers from it at some point in their lives. The term "intestinal microbiota" refers to the microbial ecosystem that colonizes the gastrointestinal tract. The relevance and impact of gut-resident bacteria on host physiology and pathology in patients with psoriasis are well documented. The microbiota and intestinal permeability are the key target for new treatment strategies in psoriasis.

KEY WORDS: psoriasis, microbiome, dysbiosis, probiotics, microbiota.

INTRODUCTION

Pathophysiologically, psoriasis is characterized by hyperproliferation of epidermal keratinocytes combined with inflammation of the epidermis and dermis^{1,2}. Its incidence ranges between 1 and 5% of the world population; light-skinned people are at higher risk of getting the disease than dark-skinned people. Psoriasis onset peaks have a mainly bimodal distribution; most occur between two age ranges: 16-22 years and 57-60 years, although it can appear at any age. According to a North American study by Trusted Source (2021), about 7.5 million American adults over the age of 20 have psoriasis, implying a prevalence rate of 3%. The prevalence rates in that study, by race and ethnicity, are: 3.6% white; 3.1% non-Hispanic people (including multiracial people); 2.5% Asian; 1.9% Hispanics (including Mexican Americans) and 1.5% of black people.

The cause of psoriasis is unclear, but it is known to involve immunological stimulation of epidermal keratinocytes, with T cells appearing to play a central role. Family history is common and the presence of some genes and extensive human leukocytes (Cw6, B13, B17) has been associated with psoriasis. Genomic linkage analysis has identified numerous psoriasis susceptibility loci; the PSORS1 locus on chromosome 6p21 plays the most important role in determining a patient's susceptibility to developing psoriasis. It is also believed that there may be

an environmental trigger that causes an inflammatory response with the consequence of excessive keratinocytes proliferation.

Well-identified triggers include^{3,4,5}: Wounds (Koebner phenomenon*), Sunburn, HIV infection, Beta-hemolytic streptococcus infection (guttate psoriasis); Drugs such as beta-blockers, chloroquine, lithium, angiotensin-converting enzyme inhibitors, indomethacin, terbinafine, interferon alpha, and others not yet confirmed; emotional stress; Alcohol; Tobacco and Obesity.

* Koebner's isomorphic phenomenon consists of the reproduction of lesions typical of a dermatosis in areas that have suffered a previous trauma, identical both clinically and histopathologically to the pre-existing dermatosis.

The Keratinocyte overgrowth plaques often develop on joints, such as the elbows and knees. However, they can develop anywhere on your body, including: hands, feet, neck, scalp, face.

Less common types of psoriasis affect the nails, mouth, and perigenital area.

CUTANEOUS MICROBIOTA

Bacteria, fungi and parasites coexist on the skin surface which, under normal conditions, constitute a complex ecosystem in permanent interaction with the host (Fig. 1). This ecosystem actively participates in the double protective function of the skin, as a physical and immu-

nological barrier. When the balance of the ecosystem is upset, negative consequences are generated that predispose and cause the appearance of diseases, as occurs with psoriasis.

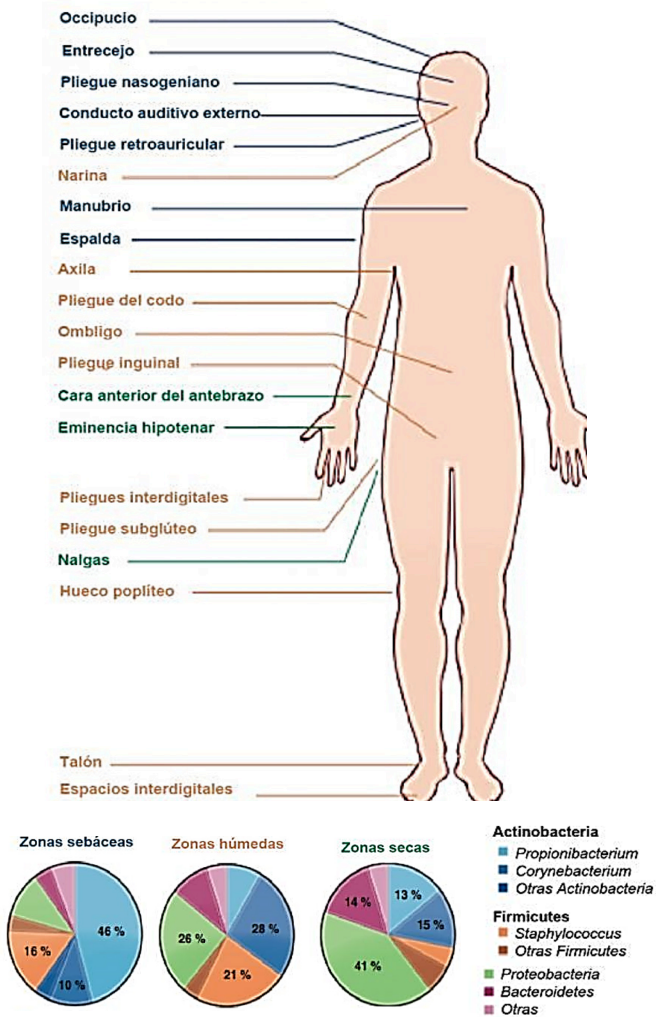


Fig. 1. Different skin microbiota according to areas: sebaceous, wet or dry of the body.

GUT MICROBIOTA

The term “gut microbiota” refers to the microbial ecosystem that colonizes the gastrointestinal tract. The term “Microbiome” refers to a broader term that encompasses the microbial ecosystem itself, its relationship with the host and the set of genes, enzymes encoded by these genes and the metabolites resulting from the action of the enzymes. Recently developed molecular biology tools suggest that its composition is not yet fully known (Fig. 2). However, the relevance and impact of resident bacteria on host physiology and pathology are well documented. The main functions of the intestinal microflora include: (1) metabolic activities that result in energy and nutrient recovery, and (2) host protection against invasion by pathogenic microorganisms. Gut bacteria play an essential role in the development and homeostasis of the immu-

ne system. These bacteria are closely related to the lymphoid follicles of the intestinal mucosa, which are the main areas for the induction and regulation of the immune system. On the other hand, there is evidence implicating the intestinal microbiota in certain pathological processes, including immune dysfunction, colon cancer and inflammatory bowel disease^{6,7}.

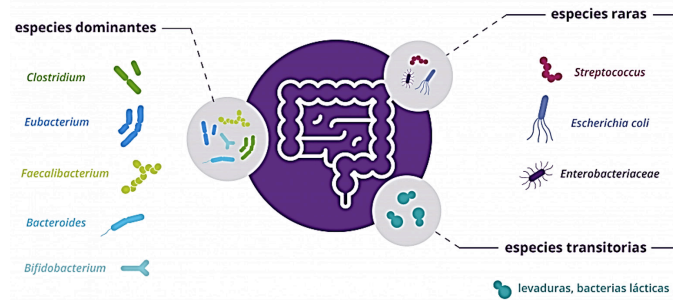


Fig. 2. Composition of the intestinal microbiota

ROLE OF THE INTESTINAL MICROBIOTA IN PSORIASIS. GUT-SKIN AXIS.

A growing body of scientific evidence emphasizes the role of the skin and gut microbiota in psoriasis. Recent studies show severe intestinal dysbiosis in patients with moderate to severe psoriasis. With this, the concept of the gut-skin axis add one more factor to take into account in the pathophysiology of psoriatic disease.

A study including 55 psoriasis patients and 27 controls found changes in the composition of the gut microbiome according to psoriasis status, with lower diversity and altered relative abundance for certain bacterial taxa compared to the control group. An increase in the Firmicutes/Bacteroidetes ratio was found, as has been described in obesity, type II diabetes and cardiovascular diseases (frequent comorbidities of psoriasis). In particular an increase in Firmicutes and depletion of Bacteroidetes in psoriasis patients is described. Patients with moderate to severe psoriasis had lower biodiversity than patients with mild psoriasis ($p = 0.049$). This study demonstrates the existence of intestinal dysbiosis in patients with psoriasis, which suggests a role in its pathophysiology⁸. Other studies also show that the gut microbiota of patients with severe psoriasis differs from patients with mild psoriasis and also from healthy controls. Psoriasis patients have significantly altered microbiota profiles^{9,10}.

On the other hand, intestinal dysbiosis affects the integrity of the mucosal layer, compromising the intestinal barrier, enhancing chronic and systemic inflammation (Fig. 3). Damage of the intestinal barrier with translocation of bacterial metabolites into the blood modulates the immune response and influences the functioning of other organs such as the skin. This is the basis of the “gut-

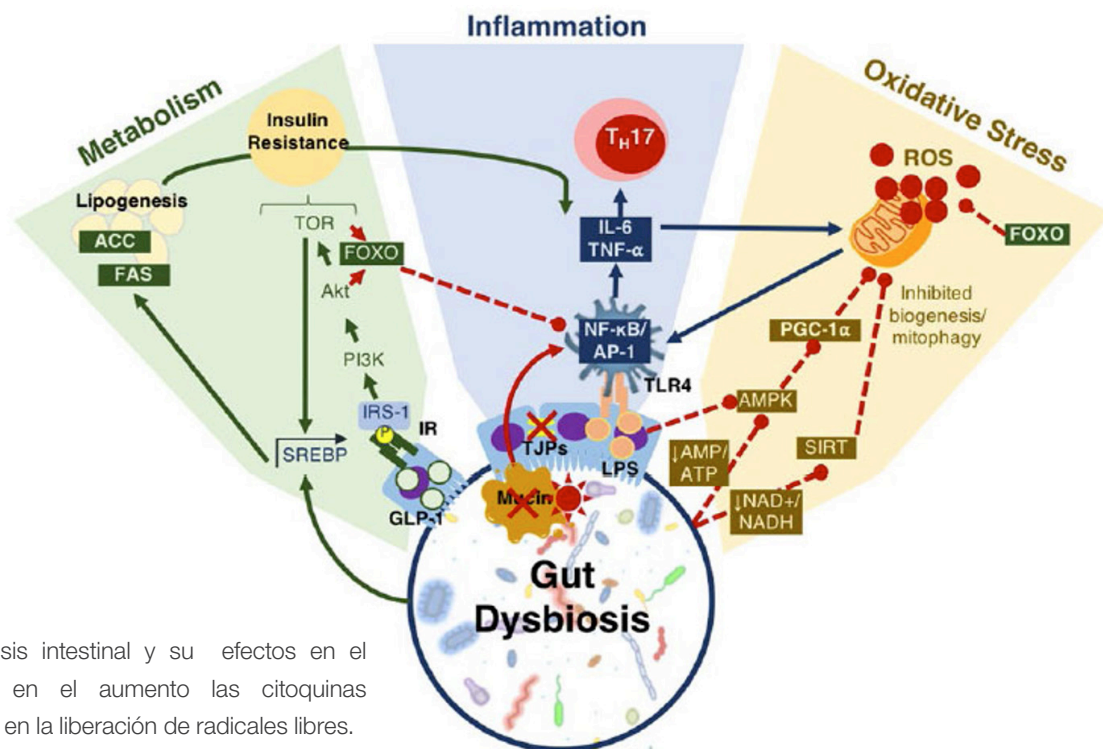


Fig. 3. Disbiosis intestinal y su efectos en el metabolismo, en el aumento las citoquinas inflamatorias y en la liberación de radicales libres.

skin axis” concept. The microbiota and intestinal permeability are the key target for new treatment strategies in psoriasis.

Sikora et al studied the concentrations of claudin-3 (tight junction structure of the intestinal epithelium) and intestinal fatty acid binding protein (I-FABP; marker of enterocyte damage) in the blood of patients with chronic plaque psoriasis (n = 20) and healthy individuals (n = 20) using enzyme-linked immunoassay test kits. The concentration of claudin-3 was significantly higher in patients with psoriasis compared to controls. Psoriasis patients also showed a significantly elevated concentration of I-FABP in plasma. Thus, an increase in the serological concentration of markers of intestinal integrity is demonstrated in patients with moderate to severe psoriasis¹¹.

Another research group studied intestinal bacterial translocation by analyzing bacterial DNA in peripheral blood from patients with mild to moderate psoriasis. They found a higher proportion of bacterial DNA in the blood in patients with plaque psoriasis compared to patients with other psoriasis phenotypes (35.5% vs. 0%; $p < 0.05$). Nucleotide sequencing revealed that *E. coli* was the predominant source of bacterial DNA. The rest of the bacterial species of the detected genomic fragments also corresponded to the type of flora that is commonly found in the intestinal lumen. Cytokine levels in psoriasis patients with bacterial DNA in the blood were significantly higher than those in psoriasis patients without evidence of bac-

terial DNA, revealing a significantly greater systemic inflammatory response. Furthermore, the presence of bacterial DNA was evident in patients with longer duration of disease and in those whose disease was diagnosed at a younger age. The results of this work suggest that outbreaks of psoriasis in active plaques may be related to the presence of bacterial DNA circulating in the blood, originating in the intestinal lumen¹².

A double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial of a multistrain probiotic (mixture of *Lactobacillus* and *Bifidobacteria*) shows a beneficial effect in reducing the severity of psoriasis as adjunctive treatment together with topical steroids. The study, which was carried out in a group of 90 patients with plaque psoriasis, observed significant differences in the progression of the disease when comparing the group that received the probiotic mixture for 12 weeks with those that took placebo. At 12-week follow-up, patients in the probiotic group achieved PASI75 by 66.7% vs. 41.9% in the placebo group ($p=0.0317$). During the study, patients who received the probiotic mixture had a greater diversity of bacterial population, highlighting the effectiveness of the probiotic in modulating the composition of the intestinal microbiota. During post-study follow-up (at 6 months post probiotic or placebo intake), fewer patients in the probiotic group had a new flare compared with the placebo group (20% vs 41.9%, $p= 0.027$), demonstrating a lower risk of relapse in patients in the probiotic group. The better evolution of the patients, together with the changes observed in

the gut microbiota in patients who previously used the probiotic mixture, suggests a preventive role of probiotics (longer relapse-free time), and not only a therapeutic benefit as adjuvant treatment¹³.

Therefore, dysbiosis of the gut microbiota may contribute to the development of leaky gut, facilitating bacterial translocation, which may act as a driving force for the inflammatory response.

PREBIOTICS AND PROBIOTICS

Prebiotics are generally defined as non-digestible food ingredients (generally high in fiber) that beneficially affect the host by selectively stimulating the growth and/or activity of one or a limited number of bacterial species already established in the colon and therefore, they improve the health of the host¹⁴. The concept of prebiotic has essentially the same objective as that of probiotic, which is to improve the health of the host through the modulation of the intestinal flora, although by a different mechanism. In very broad terms, it can be said that prebiotics act as nutrients for the human microbiota, while probiotics are supplements or medicines that contain live microorganisms intended to maintain or improve the normal microbiota of the host. Members of the genera *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* are mainly used as probiotic microorganisms, but not exclusively.

Synbiotics are defined as “mixtures of probiotics and prebiotics that beneficially affect the host by enhancing the survival and implantation of live microorganisms in the host’s gastrointestinal tract. Confer a synergistic effect on the intestinal microbiota.

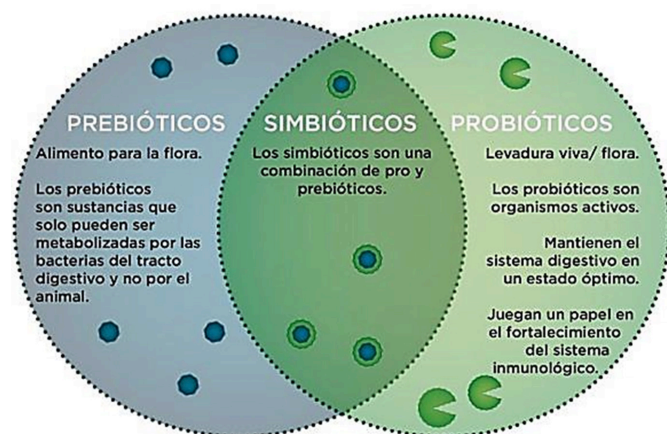


Fig. 4

REQUIREMENTS FOR A MICROORGANISM TO BE QUALIFIED AS A PROBIOTIC

The definition of probiotic established by the WHO 20 years ago is that of live microorganisms that administered in sufficient quantity, confer benefit to the person who consumes them¹⁵. This definition supposes meeting a

series of nuances and requirements at present, such as:

- Be correctly identified from the taxonomic point of view, since the beneficial effects demonstrated in a specific strain cannot be extrapolated and attributable to another strain of the same species.
- Lack potential virulence factors for the host. Although it is true that there are many bacteria that naturally colonize the mucous membranes of the human being and that provide a benefit, the vast majority of them are capable of causing -under certain circumstances- infectious processes.
- In practice, probiotics come from the elements used in the fermentation of food, mainly lactobacilli and bifidobacteria. These microorganisms have been recognized as GRAS (Generally Recognized As Safe) and QPS (Qualified Presumption of Safety) organisms by the Food and Drug Administration (FDA) and the European Food Safety Authority (EFSA), respectively.
- Scientifically demonstrate the beneficial effects on the health of the host and the safety of the microorganism that produces them.
- Show tolerance to the environment, and remain viable and functionally active in the gastrointestinal tract. To do this, they must be resistant to destruction by gastric and bile secretions, and must have the ability to adhere to the intestinal epithelium, as well as to colonize the gastrointestinal tract.
- Be in a sufficient quantity to be able to exert the desired effect (from one hundred to one billion colony-forming units (CFU) per daily dose).
- microorganisms must be viable in the products into which they are incorporated; and they have to be resistant to processing and storage conditions.

SITES OF ACTION AND BENEFITS PRODUCED BY PROBIOTICS:

Probiotics shed from the intestinal ecosystem by affecting mucosal immune mechanisms, interacting with commensal or potentially dangerous microorganisms, metabolic products such as short-chain fatty acids, and communicating with host cells using chemical signals. These mechanisms can lead to the antagonism of potential pathogens, an improvement of the intestinal environment, a reinforcement of the intestinal barrier, the negative regulation of inflammation and the positive regulation of the immune response to antigenic provocations¹⁵.

Short chain fatty acids (SCFA: lactate, acetate and butyrate) and substances such as CO₂ and H₂O₂, are the main metabolites produced by microbial fermentation of prebiotics in the intestine. SCFAs lower luminal pH, creating an environment unfavorable for pathogen growth, improving the solubility and absorption of minerals such as calcium, and upregulating hormones. Probiotics restore barrier integrity,

modulate transepithelial fluid transport, improve intestinal transit, and relieve symptoms associated with leaky gut.

The effects produced by the consumption of probiotics are described below:

1. Gut lumen

– Probiotics modulate the composition of the intestinal microbiota, either by inhibiting pathogenic microorganisms, or by favoring the presence and diversity of commensal bacteria. The intestinal microbiota has a great influence on digestive health and the immune system. The intake of probiotics is capable, by reducing the pH of the medium and the production of antibacterial compounds (bacteriocins, hydrogen peroxide), of reducing the adherence, replication and action of potentially pathogenic flora for the host.

- The modification of the flora modifies some of the metabolic functions of it, among which we can mention: absorption of certain nutrients, degradation of non-digestible food in the diet, regulation of energy storage, synthesis of essential vitamins (vitamin K and some of complex B) and increased absorption of minerals, among others.

2. Intestinal mucosa and epithelium

– They improve the intestinal defense barrier function. The manifestation of disorders such as chronic inflam-

matory bowel disease, psoriasis, celiac disease, enteric infections, some autoimmune diseases, may be the result of the compromise of the integrity of the epithelial barrier. In stress conditions, the mechanisms for the formation of intestinal biofilms are also favored, which further deteriorates intestinal permeability and the imbalance of the intestinal microbiota. The intake of probiotics contributes to the maintenance of the integrity of the barrier, as well as prevents the damage done to the intestinal mucosa by the action of food allergens, pathogenic microorganisms, proinflammatory cytokines, and facilitates its repair; normalizes the increased permeability and improves the intestinal inflammatory response. Probiotics stimulate mucin production by the epithelium, increasing transepithelial resistance, decreasing bacterial translocation and improving barrier function.

– They intervene in the metabolism of lactose (β -galactosidase activity), of proteins and lipids, in the synthesis of amino acids and vitamins, fermentation of carbohydrates with the obtaining of short-chain fatty acids and increase the absorption of minerals such as calcium, magnesium and iron through a decrease in intestinal pH.

– Optimizes the immune system. The intestine is the organ with the most important immune function in the body and where immune responses are controlled

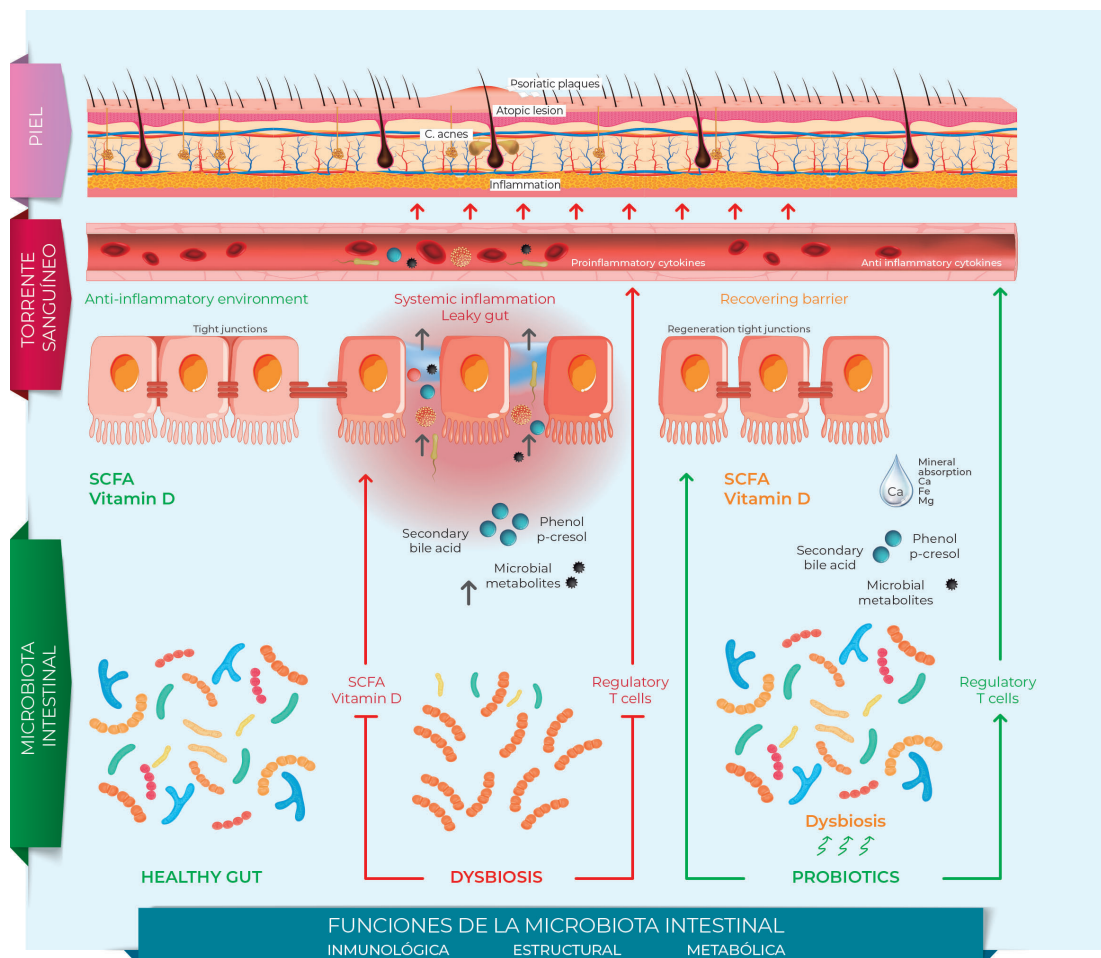


FIG 5. Gut-skin axis

against dietary proteins (prevention of food allergies) and against pathogenic microorganisms: viruses (rotavirus, poliovirus), bacteria (Salmonella, Listeria, Clostridium, etc.), parasites (Toxoplasma). The immunological benefits could be summarized in the activation of local macrophages so that they increase the presentation of antigens to B lymphocytes and the production of local and systemic secretory immunoglobulin A; cytokine profiles are modulated and hyporesponse to food antigens is induced.

3. Other organs, such as the skin

Numerous clinical studies have shown the existence of an interrelationship between the intestinal microbiota and the skin microbiota, called the gut-skin axis.

The gastrointestinal mucosa is made up of epithelial cells that establish an effective barrier, through intercellular junctions, allowing the selective passage of certain substances, and preventing access to others. In healthy intestine conditions, toxic substances do not permeate. Intestinal dysbioses caused by infectious, metabolic or inflammatory diseases lead to inflammatory processes and loss of the intestinal barrier function. The altered intestinal barrier function (leaky gut) allows the translocation of bacteria and the passage of antigens, toxins, and microbial products that enter the systemic circulation and impact other organs. This favors the development of exaggerated immune responses, both at the intestinal level as well as in other structures of the body, including the skin, resulting in the deterioration of homeostasis and the functioning of the skin barrier¹⁶.

With the intentional modulation of the microbiome, probiotics, prebiotics and synbiotics have been shown to be beneficial in the prevention or treatment of inflammatory skin diseases such as atopic dermatitis¹⁷, acne vulgaris¹⁸ and psoriasis¹³.

Benefits of the administration of probiotics as a therapeutic complement in other dermatological inflammatory pathologies in addition to Psoriasis.

In recent decades, knowledge of probiotic strains that improve atopic dermatitis has deepened. Passeron et al. compared the use of probiotics and prebiotics in children with atopic dermatitis and found that both significantly improved atopic dermatitis¹⁹. Different strains of Lactobacillus have been shown to have beneficial effects on moderate-severe atopic dermatitis, suggesting that the use of probiotics could have a potential effect on reducing the SCORAD index (Severity Scoring of Atopic Dermatitis) in children with atopic dermatitis²⁰.

In a randomized, double-blind, placebo-controlled trial, the effect of a synbiotic of seven strains of

probiotic bacteria (Lactobacillus casei, Lactobacillus rhamnosus, Streptococcus thermo philus, Bifidobacterium breve, Lactobacillus acidophilus, Bifidobacterium infantis, Lactobacillus bulgaricus) and fructooligosaccharides in the treatment of atopic dermatitis in children 3 months to 6 years of age. Children in the synbiotic group achieved substantial and statistically significant reductions in SCORAD after 4 and 8 weeks. This study provides evidence that a mixture of seven strains of probiotics and fructooligosaccharides can clinically improve the severity of AD in young children²¹.

Navarro-López et al. conducted a clinical trial in 50 children aged between 4 and 17 years to evaluate oral treatment with a mixture of Bifidobacterium lactis, Bifidobacterium longum (infantis) and Lactobacillus casei strains for 12 weeks in children with moderate atopic dermatitis. The probiotic mixture used proved to be effective in reducing the intensity and duration of outbreaks, the extent and intensity of eczema, and the use of topical corticosteroids²².

In the treatment of mild to moderate acne vulgaris, oral administration of probiotics as adjunctive therapy plays an effective role in acne management by directly preventing the growth of opportunistic bacteria or controlling inflammation. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of 20 adult acne subjects treated with Lactobacillus rhamnosus over a 12-week period normalized skin expression of genes involved in insulin signaling and improved the appearance of adult acne¹⁸.

In this emerging field of the gut microbiome, future research should improve our understanding of the complex mechanisms underlying the gut-skin axis and investigate the therapeutic potential of long-term modulation of the gut microbiome for clinical improvement of dermatological chronic inflammatory pathologies such as psoriasis, atopic dermatitis, acne, alopecia, rosacea and skin aging.

CONCLUSIONS

The correction of intestinal dysbiosis can play an important role in the moderation, and even in the disappearance, of conditions whose relationship with it has been demonstrated. Among them, psoriasis is a highly prevalent entity, in which affected individuals could benefit markedly from the use of these compounds, so effective and well tolerated.

REFERENCES:

- 1- Update on psoriasis: A review Jagadish P Rajguru 1, Deepthi Maya 2, Dinesh Kumar 3, Perna Suri 4, Shweta Bhardwaj 5, Nishitkumar D Patel PMID: 32110559 PMCID: PMC7014874 DOI:

- 10.4103/jfmpc.jfmpc_689_19 J Family Med Prim Care. 2020 Jan 28;9(1):20-24. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_689_19.
- 2- A review on updates in management and Treatment of Psoriasis January 2021 DOI: 10.51847/g6sNN05abAlbtihal M. AlhammadAmal M. AseriSultan A. M. AlqahtaniShow all 11 authorsAlaa E. Nuqali Researchgate.
- 3- van de Kerkhof PCM and Schlikwijk J. (2008) "Psoriasis." In: Bologna JL, Jorizzo JL, et al. editors. *Dermatology*, 2nd ed. Spain, Mosby Elsevier: p. 115.
- 4- Alexis AF, Blackcloud P. "Psoriasis in skin of color: epidemiology, genetics, clinical presentation, and treatment nuances." *J Clin Aesthet Dermatol*. 2014;7(11):16-24.
- 5- Susan Bard: Everything You Need to Know About Psoriasis. Healthline. Skin. Updated on November 18, 2021
- 6- Moore W.E., Moore L.H. Intestinal floras of populations that have a high risk of colon cancer. *Appl. Environ. Microbiol*. 1995;61:3202–3207. doi: 10.1128/aem.61.9.3202-3207.1995.
- 7- Yun Kit Yeoh et al. Gut microbiota composition reflects disease severity and dysfunctional immune responses in patients with COVID-19. *Gut*. 2021 Apr; 70(4): 698–706 Published online 2021 Jan 11. doi: 10.1136/gutjnl-2020-323020
- 8- Ignacio Dei-Cas, et al. Metagenomic analysis of gut microbiota in non-treated plaque psoriasis patients stratified by disease severity: development of a new Psoriasis-Microbiome Index. *Sci Rep*. 2020 Jul 29;10(1):12754. doi: 10.1038/s41598-020-69537-3.
- 9- C Hidalgo-Cantabrana , J Gómez , S Delgado , S Requena-López , R Queiro-Silva , A Margolles , E Coto , B Sánchez , P Coto-Segura . Gut microbiota dysbiosis in a cohort of patients with psoriasis. *Br J Dermatol*. 2019 Dec;181(6):1287-1295. doi: 10.1111/bjd.17931. Epub 2019 Jul 18.
- 10- Linsheng Huang , Renyuan Gao, Ning Yu, Yefei Zhu, Yangfeng Ding , Huanlong Qin .Dysbiosis of gut microbiota was closely associated with psoriasis. *Sci China Life Sci*. 2019 Jun;62(6):807-815. doi: 10.1007/s11427-018-9376-6. Epub 2018 Sep 26.
- 11- Mariusz Sikora, Magdalena Chrab szcz , Cezary Maciejewski , Michał Zaremba , Anna Wa kiel , Małgorzata Olszewska, Lidia Rudnicka . Intestinal barrier integrity in patients with plaque psoriasis. *J Dermatol*. 2018 Dec;45(12):1468-1470. doi: 10.1111/1346-8138.14647. Epub 2018 Sep 17.
- 12- Ana Ramírez-Boscá , Vicente Navarro-López, Asunción Martínez-Andrés , José Such , Rubén Francés , José Horga de la Parte , Manuel Asín-Llorca. Identification of Bacterial DNA in the Peripheral Blood of Patients With Active Psoriasis. *JAMA Dermatol*. 2015 Jun;151(6):670-1. doi: 10.1001/jamadermatol.2014.5585.
- 13- Vicente Navarro-López , et al. Efficacy and Safety of Oral Administration of a Mixture of Probiotic Strains in Patients with Psoriasis: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Acta Derm Venereol*. 2019 Nov 1;99(12):1078-1084. doi: 10.2340/00015555-3305.
- 14- G R Gibson, M B Roberfroid. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics *J Nutr*.1995 Jun;125(6):1401-12. doi: 10.1093/jn/125.6.1401.
- 15- Probiotics in food: Health and nutritional properties and guidelines for evaluation - FAO Food and Nutrition Paper 85. 2006.
- 16- Iman Salem, Amy Ramser, Nancy Isham, Mahmoud A Ghanoum. The Gut Microbiome as a Major Regulator of the Gut-Skin Axis. *Front Microbiol*. 2018 Jul 10;9:1459. doi: 10.3389/fmicb.2018.01459. eCollection 2018.
- 17- Chang Y., Trivedi M. K., Jha A., Lin Y., Dimaano L., García-Romero M. T. (2016). Synbiotics for prevention and treatment of atopic dermatitis: a meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA Pediatr*. 170 236–242. 10.1001/jamapediatrics.2015.3943
- 18- Fabbrocini G., Bertona M., Picazo Ó., Pareja-Galeano H., Monfrecola G., Emanuele E. (2016). Supplementation with *Lactobacillus rhamnosus* SP1 normalises skin expression of genes implicated in insulin signalling and improves adult acne. *Benef. Microbes* 7 625–630. 10.3920/BM2016.0089
- 19- Passeron T, Lacour JP, Fontas E, Ortonne JP. Prebiotics and synbiotics: two promising approaches for the treatment of atopic dermatitis in children above 2 years. *Allergy*. 2006 Apr;61(4):431-7.
- 20- Huang R, Ning H, Shen M, Li J, Zhang J, Chen X. Probiotics for the treatment of atopic dermatitis in children: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Cell Infect Microbiol*. 2017; 7: 392.
- 21- Farid R, Ahanchian H, Jabbari F, Moghiman T. Effect of a new symbiotic mixture on atopic dermatitis in children: a randomized-controlled trial. *Iran J Pediatr* 2011;21:225-30.
- 22- Navarro-López V, Ramírez-Boscá A, Ramón-Vidal D, Ruzafo-Costas B, Genovés-Martínez S, Chenoll-Cuadros E, Carrión-Gutiérrez M, et al. Effect of Oral Administration of a Mixture of Probiotic Strains on SCORAD Index and Use of Topical Steroids in Young Patients With Moderate Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA dermatol*. 2018; 154: 37-43.