



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO
“DR EDUARDO LICEAGA”

**CARACTERÍSTICAS ANATOMOPATOLÓGICAS Y
MORFOLÓGICAS DE AFECTACIÓN PULMONAR POR
ASPERGILOSIS EN SERIE DE AUTOPSIAS.**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL:
TÍTULO DE ESPECIALISTA

EN:
ANATOMÍA PATOLÓGICA

Facultad de Medicina



PRESENTA:
MARIO TONATIUTH ESPINOSA ROMERO

DIRECTOR DE TESIS:
DR. ERICK GÓMEZ APO

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX. 2023



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AGRADECIMIENTOS

La sucesión de Fibonacci está compuesta por términos que son la suma de los anteriores, de la misma forma el lugar a donde llegamos son la suma de nuestros pasos anteriores; es por ello que mi principal agradecimiento es para las personas que me enseñaron y acompañaron a dar los primeros pasos, mis padres, quienes han estado detrás de mí, apoyándome y cuidándome.

Agradezco a todos mis maestros por sus enseñanzas y consejos, que ampliaron panorama para decidir hacia donde encaminar cada uno de mis pasos como futuro médico especialista. Pero en especial a mi tutor y maestro, el Dr. Erick Gómez Apo, por sus conocimientos, ayuda, paciencia y tiempo dedicado en el presente trabajo.

Por último, a mis hermanos, así como a mis compañeros que se volvieron mis amigos y hasta cierto punto también en mis maestros, por su apoyo, paciencia, enseñanzas y compañía en este viaje llamado posgrado.

CONTENIDO

AGRADECIMIENTOS.....	2
RESUMEN ESTRUCTURADO	4
1.- ANTECEDENTES.....	5
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	8
3. JUSTIFICACIÓN	8
4. HIPÓTESIS.....	8
5. OBJETIVOS	8
5.1 OBJETIVOS GENERALES	8
5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	9
6. METODOLOGÍA.....	9
6.1. TIPO Y DISEÑO DEL ESTUDIO	9
6.2. POBLACIÓN	9
6.3. TAMAÑO DE LA MUESTRA.....	9
6.4. CRITERIOS DE SELECCIÓN: INCLUSIÓN, EXCLUSIÓN Y ELIMINACIÓN.....	10
6.5. DEFINICIÓN DE VARIABLES	10
6.6 PROCEDIMIENTO	12
6.7 ANÁLISIS ESTADÍSTICO	12
7. RESULTADOS	12
8. DISCUSIÓN	13
9. CONCLUSIONES	14
10. ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD	15
11. REFERENCIAS	15
12. ANEXO (GRÁFICAS, TABLAS Y FIGURAS	18

CARACTERÍSTICAS ANATOMOPATOLÓGICAS Y MORFOLÓGICAS DE AFECTACIÓN PULMONAR POR ASPERGILOSIS EN SERIE DE AUTOPSIAS.

RESUMEN ESTRUCTURADO

Antecedentes: Con el avance actual de la antibioticoterapia, las infecciones micóticas han incrementado su incidencia, tomando un papel importante en la mortalidad de pacientes con alteración de su estado inmunológico. *Aspergillus spp* es un agente causal frecuente, cuyo principal sitio de afectación es vías respiratorias, predominantemente en pulmones donde el espectro clínico llega a ser mortal. **Objetivos:** Describir las características morfológicas macroscópicas y microscópicas de aspergilosis pulmonar en población mexicana. **Justificación:** Generar conocimiento sobre la morfología de las lesiones ocasionada por aspergilosis pulmonar en población mexicana; brindar información relevante para guiar el diagnóstico histopatológico. **Metodología:** Es un estudio retrospectivo, transversal, observacional, descriptivo. **Material y métodos:** Casos provenientes del archivo del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”, consistentes en fotografías y laminillas con cortes histológicos de pacientes inmunosuprimidos con presencia de aspergilosis pulmonar, provenientes de casos de autopsias desde el año 2000. **Análisis estadístico:** Se realizará análisis descriptivo mediante medidas de tendencia central y dispersión, así como cálculo de porcentajes con intervalos de confianza del 95%. **Resultados esperados:** En el espectro anatomopatológicos de aspergilosis pulmonar las lesiones comparten las características morfológicas de presencia de necrosis isquémica, infiltrado inflamatorio agudo con formación de abscesos y/o crónico acompañado de fibrosis, ocasionadas por destrucción directa de *Aspergillus sp* o secundaria a angioinvasión de estructuras micótica. Este es el primer caso descriptivo sobre afectación pulmonar por aspergilosis en nuestro hospital y probablemente en el país.

Palabras clave: Aspergilosis, pulmón, autopsia, post-mortem.

CARACTERÍSTICAS ANATOMOPATOLÓGICAS Y MORFOLÓGICAS DE AFECTACIÓN PULMONAR POR ASPERGILOSIS EN SERIE DE AUTOPSIAS.

1.- ANTECEDENTES

Desde 1940, las infecciones fúngicas tuvieron un incremento significativo por la extensión del uso de antibióticos y tecnologías médicas invasivas¹. Las infecciones micóticas invasoras en las últimas dos décadas han incrementado a expensas de micosis oportunistas; en pacientes inmunocomprometidos por diferentes factores, como trasplante de órganos sólidos o medula ósea, inmunodeficiencias primarias o adquiridas, como infección por virus de inmunodeficiencia humana, endocrinopatías o tratamientos con inmunomoduladores/inmunosupresores.² En población mexicana las principales causas de inmunocompromiso se asocian a síndrome metabólico, neoplasias linfohematopoyéticas, así como con tratamiento con quimioterapia y corticoesteroides. Los sitios de infección más afectados por micosis invasoras abarcan en primer lugar a los pulmones (aproximadamente en el 70 %), seguido por hígado, sistema nervioso central, riñón y bazo. Dentro de los agentes micóticos más frecuentes se encuentran *Candida spp*, *Aspergillus spp*, *Cryptococcus neoformans*, *Pneumocystis jirovecii*, *Histoplasma capsulatum* y mucorales.¹

Las infecciones micóticas pulmonares son menos frecuentes que las bacterianas, su rango de mortalidad es alto entre 40 – 50 %, donde la lesión pulmonar puede progresar rápidamente a insuficiencia respiratoria y a la muerte. El principal agente micótico que afecta los pulmones es *Aspergillus*,³ que es un hongo filamentoso, tabicado, habitante común del suelo. Se encuentran en grandes cantidades en el polvo y la materia orgánica en descomposición. Recibe su nombre por la morfología en la que se organizan los conidios como si fuesen rociadas a partir de bulbo del conidióforo similar a un aspersor. Las especies patógenas más frecuentes en el ser humano son *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus flavus* y *Aspergillus niger*. Los factores de virulencia juegan un papel importante en la patogenicidad de las especies de *Aspergillus*, dentro de los que se encuentran adhesinas, enzimas hidrolíticas, como proteasas, fosfolipasas, ribonucleasas, restrictocina, catalasas, superóxido-dismutasas; metabolitos no proteicos de bajo peso molecular y micotoxinas como gliotoxina, un poderoso factores de virulencia, producido por los aislados de *A. fumigatus* y *A. terreus*; y aflatoxinas se observa principalmente en los casos de *A. flavus*, que desempeñan un papel importante para mejorar patogenia de invasión de *Aspergillus*.⁴

El espectro clínico de aspergilosis pulmonar incluye enfermedades de diferente patogenia, como son la aspergilosis broncopulmonar alérgica, las formas pulmonares crónicas no

invasoras o semi-invasoras y las formas invasoras de la vía aérea.⁵ *Aspergillus* es ubicuo en la naturaleza y la inhalación de conidios es un fenómeno habitual. Sin embargo, la infección pulmonar es infrecuente y ocurre fundamentalmente en pacientes neutropénicos o sometidos a algún grado de inmunosupresión celular. La eliminación de conidios inhalados tiene lugar por células de la vía aérea, fundamentalmente por macrófagos alveolares, quienes se encargan del aclaramiento de los conidios, mediante el reconocimiento de determinados antígenos fúngicos de la pared celular, secretan mediadores inflamatorios que favorecen el reclutamiento de neutrófilos y la activación de la inmunidad celular, para su eliminación y en la constitución de la respuesta inmunológica.⁶

La patogénesis de la aspergilosis broncopulmonar alérgica es una reacción compleja de hipersensibilidad. Inicia cuando el árbol bronquial es colonizado por *Aspergillus spp.* que provoca episodios agudos y repetidos de inflamación, impacto mucoso y obstrucción bronquial, que de forma crónica provoca bronquiectasias, fibrosis y afección respiratoria.⁷ Esto está mediado por un incremento en la respuesta de los linfocitos CD4 (cúmulo de diferenciación 4) como reacción a los antígenos de *Aspergillus spp.* broncoalveolar y sistémico, con un incremento de la producción de interleucinas 4, 5 y 13; e incremento de la eosinofilia y de niveles séricos de IgE2 (inmunoglobulina tipo E2).⁸

La aspergilosis pulmonar crónica incluye varias entidades anatomopatológicas, como el aspergiloma, la aspergilosis crónica cavitada, la aspergilosis crónica fibrosante y la aspergilosis crónica necrosante, donde su patogenia es una mezcla de respuesta inflamatoria sostenida y colonización del *Aspergillus*.⁷ Su cuadro clínico tiene duración de tres meses o más. Suelen afectar a pacientes inmunocompetentes o con inmunosupresión débil. El aspergiloma es una pelota fúngica compuesta por hifas, fibrina, moco y detritus celulares que anidan o colonizan una cavidad pulmonar previa.¹⁰ La aspergilosis crónica cavitada afecta a pacientes inmunocompetentes que desarrollan una o más cavidades durante varios meses, habitualmente en lóbulos superiores, que al progresar pueden desarrollar formas crónicas fibrosantes.¹¹ Estas formas clínicas de aspergilosis se suelen observar en pacientes con tuberculosis, aspergilosis broncopulmonar alérgica, cáncer de pulmón resuelto, neumotórax con formación de bullas, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y sarcoidosis fibrocavitada. La aspergilosis crónica necrosante suele afectar a pacientes con algún grado de compromiso inmunológico, como diabetes, alcoholismo, corticoterapia y pacientes con SIDA.¹² Existe otra forma clínica no tan crónica (semanas más que meses), por lo que prefieren llamarla como aspergilosis pulmonar subaguda.

La traqueobronquitis constituye la forma clínica más frecuente en pacientes con trasplante de pulmón y con SIDA (síndrome de inmunodeficiencia adquirida), aunque también se observa en neoplasias hematológicas, trasplante de progenitores y EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica).¹³ Predomina el componente de disnea, tos y expectoración de moldes mucosos. La radiografía de tórax y tomografía axial computada pueden ser normales o mostrar engrosamiento de la vía aérea, infiltrados parcheados o nódulos centrolobulillares. Se han descrito diferentes patrones: la aspergilosis bronquial obstructiva dada por la producción de tapones mucosos producidos por crecimiento de hifas en la vía aérea, pero con poca afectación mucosa o invasión; la traqueobronquitis ulcerativa expresa una invasión focal de la mucosa traqueobronquial y/o cartílago por hifas; la traqueobronquitis pseudomembranosa se caracteriza por una extensa inflamación e invasión del árbol traqueobronquial con presencia de pseudomembranas y detritus necróticos sobre la mucosa bronquial.¹⁴

La aspergilosis invasora, a nivel histológico, produce disrupción de planos tisulares e invasión vascular por adhesión de componentes de la superficie celular fúngica a los componentes de la pared vascular, incluida la membrana basal, la matriz extracelular y los constituyentes celulares.⁹ Ello produce infarto e isquemia de estructuras distales. La aspergilosis pulmonar invasiva puede cursar con cuadro clínico inespecífico, la triada clásica está descrita en neutropénicos con fiebre, dolor pleurítico y hemoptisis.¹⁵ En la tomografía computarizada puede mostrar lesiones focales características. La aspergilosis pulmonar suele presentar uno o múltiples nódulos, con o sin cavitación, con consolidación segmentaria o infiltrado peribronquial o derrame pleural, sin que estos sean característicos. Si existe angio-invasión, *Aspergillus spp.* se puede diseminar más allá del tracto respiratorio y afectar piel, sistema nervioso central, ojos, hígado, riñones y otras estructuras. La mortalidad de las formas invasoras depende de la forma clínica y el tipo de huésped, pero suele ser superior al 50%.¹⁶

La autopsia es el estudio post-mortem por excelencia para determinar la causa de muerte, por lo que su reporte permite un reflejo más fidedigno de la prevalencia y mortalidad. En casos de aspergilosis diagnosticado postmortem, el compromiso pulmonar corresponde al sitio más frecuente de afectación, cuya prevalencia se estima de 1 a 2 casos por 100,00 personas en el mundo donde hasta el 50 % de los casos tuvo compromiso extrapulmonar concomitante.³⁰ La inmunosupresión con glucocorticoides y/u otros agentes inmunosupresores estuvo presente en el 85%. Los hallazgos más frecuentemente encontrados en aspergilosis pulmonar durante los estudios postmortem corresponden a aspergilosis invasoras.¹⁴ Las características microscópicas de la aspergilosis pulmonar están dada por la presencia de hifas tabicadas, con bifurcación en ángulos agudos, en un fondo inflamatorio mixto con presencia de necrosis

coagulativa y trombosis de vasos de mediano y pequeño calibre, debido a la invasión directa al parénquima pulmonar o a la invasión de la pared vascular.³¹

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En México, como en el resto de países en vías de desarrollo, existe una alta prevalencia de causas secundarias de inmunodeficiencias que favorecen la infección y diseminación de las micosis, como la aspergilosis; sin embargo, la baja tasa actual de estudios post mortem puede generar dudas sobre la prevalencia estimada de esta infección, especialmente en estas regiones de bajos ingresos con recursos de diagnóstico limitados. Además, los reportes sobre los hallazgos histopatológicos tanto macroscópicos como microscópicos en estudios de autopsia, provienen predominantemente de literatura extranjera; por lo que es necesario contar con estudios que abarquen aspectos morfológicos macroscópicos y microscópicos de la aspergilosis pulmonar en población mexicana, que permitan la sospecha clínica en paciente con inmunodeficiencias secundarias

3. JUSTIFICACIÓN

Mediante la detallada descripción anatomopatológica de la aspergilosis pulmonar nos permite generar conocimientos sobre la morfología macroscópica y microscópica de las lesiones pulmonares, siendo el estudio postmortem una forma de evaluación global abarcando lesión por *Aspergillus spp* y su relación con el parénquima adyacente. Existen pocas referencias bibliográficas actuales y de ellas ninguna se ha realizado en población mexicana. El Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” es la institución en el país que realiza la mayor cantidad de estudios postmortem por lo que en su archivo tiene una muestra representativa para de casos con aspergilosis pulmonar en población mexicana para su estudio y evaluación, permitiendo subsanar esta falta de información que se tiene hasta el momento.

4. HIPÓTESIS

Si el estudio de autopsia permite conocer la historia natural de las enfermedades, entonces brindará información relevante de los cambios morfológicos pulmonares producidos por *Aspergillus spp*.

5. OBJETIVOS

5.1 Objetivos generales

Describir las características morfológicas macroscópicas y microscópicas de la aspergilosis pulmonar mediante los estudios de autopsias.

5.2 Objetivos específicos

- Determinar el total de casos de aspergilosis pulmonar analizados en el Servicio de Patología post-mortem de la Unidad de Anatomía Patológica del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”, en un periodo de 22 años.
- Identificar características clínicas y factores de inmunocompromiso mediante el análisis de protocolos de autopsia en pacientes con diagnóstico de aspergilosis pulmonar
- Determinar la prevalencia de aspergilosis en autopsias en población mexicana.
- Determinar la frecuencia de los diferentes tipos de lesiones de aspergilosis pulmonar
- Identificar la presencia de *Aspergillus spp* en lesiones de los casos de aspergilosis pulmonar en laminillas teñidas mediante hematoxilina – eosina y tinciones especiales como ácido peryódico de Schiff (PAS) o metenamina de plata con técnica de Grocott.
- Identificar las características morfológicas de las lesiones producidas por *Aspergillus spp* en casos con estudio de autopsia.
- Describir características de morfología microscópica de las lesiones por *Aspergillus spp*
- Conocer las características demográficas y clínicas de los casos con aspergilosis pulmonar.

6. METODOLOGÍA

6.1. Tipo y diseño del estudio

- Temporalidad: Retrospectivo.
- Medición: Transversal.
- De acuerdo con la intervención del investigador: Observacional.
- Comparación de población: Descriptivo.

6.2. Población

Unidad de observación: casos de archivo con el diagnóstico de aspergilosis pulmonar que cuenten con archivo fotográfico y de laminillas con cortes histológicos teñidos con hematoxilina-eosina, así con tinciones especiales como ácido peryódico de Schiff (PAS) o metenamina de plata con técnica de Grocott.

6.3. Tamaño de la muestra

Se realizó el cálculo de tamaño de la muestra mediante Epidat versión 4.2. Se utilizó el siguiente algoritmo: Módulos >> Muestreo >> Cálculo de tamaños de muestra >> Intervalos de confianza >> Proporción.

Se describe que la afectación de aspergilosis pulmonar en la población adulta es de 1 - 2 casos por cada 100,000 personas (0.001 - 0.002%), por lo que para efectos prácticos utilizamos el porcentaje de 0.1%.

Nuestro universo de estudios post-mortem desde el año 2000 al 2022 fue de un aproximado de 8,000 estudios.

Por lo que utilizamos el software Epidat 4.2 con el anterior algoritmo y con los siguientes datos:

- Tamaño de la población: 8,000
- Proporción esperada: 0.1%
- Nivel de confianza: 95%.
- Efecto de diseño: 1.

Se obtiene el siguiente resultado:

Precisión (%)	Tamaño de la muestra
1.000	39 casos

Posterior a realizar censo, realizamos muestro no probabilístico, considerando el tamaño de la muestra. Se obtuvo la totalidad de casos post-mortem con diagnóstico de aspergilosis pulmonar, los cuales se registraron desde 2000 hasta el 2022, existentes en el archivo de la Unidad de Anatomía Patológica del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga".

6.4. Criterios de selección: inclusión, exclusión y eliminación

Criterios de inclusión:

- Casos en las que se dispuso de fotografías macroscópicas y lamimillas de casos con diagnóstico de aspergilosis pulmonar en casos de autopsias del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga".
- Protocolos de autopsia de pacientes con edad de 0 a 90 años, que presentaron al momento de las manifestaciones de la infección pulmonar.

Criterios de exclusión: casos incompletos.

Criterios de eliminación: no aplica.

6.5. Definición de variables

Independientes: edad, genero, estado del sistema inmune.

Descriptivas: hallazgos histopatológicos como presencia de inflamación, fibrosis, necrosis, abscesos, presencia de hifas, angioinvasión, entidades anatomopatológicas.

Tabla de operacionalización de las variables

Operacionalización de las variables a evaluar y forma de medirlas

<i>Variable</i>	<i>Definición operacional</i>	<i>Tipo de variable</i>	<i>Escala de medición</i>	<i>Valores</i>
<i>Edad</i>	Tiempo transcurrido en años desde el nacimiento	Cuantitativa discreta	Años	0 – 90
<i>Género</i>	Fenotipo masculino o femenino de la persona al nacimiento	Cualitativa nominal	Masculino / Femenino	1. Masculino 2. Femenino
<i>Inmunosupresión</i>	Estado del sistema inmune deficiente del paciente obtenido de los datos clínicos y de laboratorio	Cualitativa nominal	Presente / ausente	0. Ausente 1. Presente
<i>Inflamación</i>	Presencia de células mononucleares y polimorfonucleares	Cualitativa nominal	Ausente / leve / moderada / severa	0. Ausente 1. Leve 2. Moderada 3. Severa
<i>Fibrosis</i>	Depósito de fibras de colágeno como proceso de reparación	Cualitativa nominal	Presente / ausente	0. Ausente 1. Presente
<i>Necrosis</i>	Patrón morfológico de la muerte celular	Cualitativa nominal	Presente / ausente	0. Ausente 1. Presente
<i>Absceso</i>	Acumulación de polimorfonucleares, detritus celulares y microorganismos muertos	Cualitativa nominal	Presente / ausente	0. Ausente 1. Presente
<i>Infarto</i>	Lesión celular ocasionada por eventos isquémicos	Cualitativa nominal	Presente / ausente	0. Ausente 1. Presente
<i>Hifas</i>	Forma de ciclo de vida de <i>Aspergillus</i> spp	Cualitativa nominal	Presente / ausente	0. Ausente 1. Presente
<i>Angioinvasión</i>	Presencia de microorganismo en vasos sanguíneos con destrucción de la pared vascular	Cualitativa nominal	Presente / ausente	0. Ausente 1. Presente
<i>Entidades anatomopatológicas</i>	Presentación clínica y morfológica de aspergilosis pulmonar	Cuantitativa nominal	Aspergiloma/ aspergilosis broncopulmonar alérgica/ aspergilosis crónica cavitada/ aspergilosis crónica fibrosante/ aspergilosis crónica necrosante/ traquebronquitis	0. Aspergiloma 1. Aspergilosis broncopulmonar alérgica 2. Aspergilosis crónica cavitada 3. Aspergilosis crónica fibrosante 4. Aspergilosis crónica necrosante

6.6 Procedimiento

- Extracción de casos provenientes del archivo del Hospital General de México, con fotografías y laminillas con cortes histológicos teñidos con hematoxilina y eosina, así como tinciones especiales como ácido peryódico de Schiff (PAS) o metenamina de plata con técnica de Grocott, de sujetos con aspergilosis pulmonar, provenientes de casos de autopsias.
- Recolección de datos e información clínica de los protocolos de autopsia.
- Análisis al microscopio del archivo de laminillas.
- Análisis visual del archivo fotográfico.
- Reporte en forma descriptiva de los hallazgos histopatológicos, que comprendieron a las lesiones por aspergilosis pulmonar.
- Análisis de datos obtenidos en la revisión de los casos.}
- Redacción y discusión de los resultados

6.7 Análisis estadístico

El análisis descriptivo se realizó con medidas de tendencia central (media) y de dispersión (desviación estándar) para las variables cuantitativas; para las variables cualitativas se calcularán porcentajes.

7. RESULTADOS

En el presente estudio se reclutaron muestra de 20 sujetos con un intervalo de edad de 20 a 75 años, media de 48.05 años, mediana 49.50 años, desviación estándar de 17.056 y varianza de 290.89 (Figura 1). La población se dividió en género masculino 11 sujetos (55%) y femenino 9 sujetos (45%) (Figura 2).

El 100% de los sujetos contaron con una o varias comorbilidades, distribuidos de la siguiente manera: 5 sujetos con hipertensión arterial sistémica (25%); 5 sujetos con diabetes mellitus tipo 2 (25%); 8 sujetos con linfoma/leucemia (40%) (Figura 3), 3 sujetos con carcinoma (15%) [carcinoma renal de células claras, adenocarcinoma de próstata y carcinoma de mama]; 3 sujetos con alcoholismo (15%); 4 sujetos con insuficiencia renal (20%); y 6 sujetos con alguna otra comorbilidad (30%) [hipertiroidismo, fiebre reumática, hepatitis viral, tabaquismo, pénfigo, neumopatía intersticial, amiloidosis sistémica, hiperplasia prostática].

De acuerdo con lo consignado en el expediente clínico, en 10 sujetos no se realizó ningún diagnóstico clínico de enfermedad pulmonar (50%); en 1 sujeto se realizó el diagnóstico de

insuficiencia respiratoria (5%); en 6 sujetos se realizó el diagnóstico de enfermedad infecciosa bacteriana (30 %) [neumonía, absceso o empiema]; en 2 sujetos se realizó el diagnóstico de neumopatía intersticial (10%); y en un solo caso se realizó el diagnóstico de aspergilosis pulmonar (5%) (Figura 4).

Considerando el tiempo variable de hospitalización, con intervalo de 1 a 58 días, con media de 15 días, mediana de 13 días, varianza de 228.316 y desviación de 15.110 (Figura 5).

En el estudio de autopsia se detectó la presencia de aspergilosis de la siguiente manera: 14 sujetos con afección unilateral (70%) y 6 sujetos con afección bilateral (30%); 9 sujetos afección en una sola área (45%) y 11 sujetos en varias áreas (55%); 14 sujetos con afección exclusivamente pulmonar (70%), 3 sujetos tuvieron afección pulmonar y un segundo órgano (15%) y 3 sujetos tuvieron afección a varios órganos incluyendo el pulmón (15%) (Figura 6). Se encontraron 4 sujetos con datos de afección por tuberculosis precedente (20%).

Histológicamente, se detectaron algunos cambios microscópicos a destacar como lo siguiente: fibrosis en 15 sujetos (75%); inflamación en la totalidad de los casos siendo inflamación leve en 18 casos (90%) e inflamación moderada en 2 sujetos (10%); necrosis en la totalidad de los casos; absceso en 4 sujetos (20%); ausencia de cabezas aspergilaes en la totalidad de los casos; angioinvasión en 12 sujetos (60%) y pseudoaneurisma infeccioso microscópico en 5 sujetos (25%) (Tabla 1).

Fuera del pulmón, se localizaron algunos otros agentes infecciosos como se describe a continuación: Infección por *Candida spp.* en 4 casos (20%), cisticercosis cerebral en 1 caso (5%), hepatitis viral 1 sujeto (5%), amibiasis colónica en 1 sujeto (5%); siendo la infección por *Candida spp.* la coinfección más frecuente de ellas.

Y solo en cuatro sujetos se pudo realizar el aislamiento por cultivo de *Aspegillus* (20%) [*Aspergillus fumigatus* en 2 sujetos y *Aspegillus flavus* en 2 sujeto].

8. DISCUSIÓN

Los hallazgos presentados en este estudio resultaron similares a los reportados en la literatura internacional. La Aspergilosis pulmonar causa una serie de lesiones patológicas diferentes, particularmente en pacientes inmunodeprimidos³², siendo las neoplasias hematolinfoides las más asociadas como linfomas y leucemias, seguidas de otras causas de inmunosupresión secundaria como otras neoplasias y uso de inmoduladores por enfermedades autoinmunes.

Macroscópicamente la aspergilosis pulmonar dependerá del tipo de afección donde la formas difusas y bilaterales se presentan en las aspergilosis invasoras³⁰, en nuestro estudio

predominaron las formas unilaterales, pero con presencia de múltiples focos que al estudio microscópico correspondieron con formas invasoras, que también tenían aspergilosis extrapulmonar

La histopatología básica está asociada a inflamación, necrosis isquémica y angioinvasión por hifas³¹, tal como se reportó en la descripción de los casos. La presentación más común de la aspergilosis pulmonar es en forma de aspergilosis invasiva, con involucro al parénquima pulmonar y/o de vasos de mediano y gran calibre. Las lesiones consisten en áreas bien definidas de necrosis isquémica, con o sin hemorragia, que contienen restos cariorréticos. Los cambios en los vasos sanguíneos son frecuentes y se caracterizan por necrosis, trombosis y dilatación aneurismática con presencia de hifas. En la periferia o en lesiones antiguas se encuentran grado variable de fibrosis e infiltrado mixto con presencia de neutrófilos, linfocitos, macrófagos y algunas células plasmáticas.

Las hifas características, septadas con bifurcación con ángulos agudos²⁸, están presentes en gran número, las cuales se localizan en las áreas de necrosis isquémica que se identificaron en todos los casos y en más de la mitad de los casos invadiendo la pared vascular o formando parte de los trombos en vasos de mediano calibre. Los microorganismos se lograron identificar desde las preparaciones con hematoxilina y eosina sin embargo con otras técnicas de histoquímica como ácido peryódico de Schiff y metenamina de plata, las hifas se contrastan de forma más evidente contra el fondo de necrosis isquémica; además en algunos de nuestros casos también ayudaron a identificarse coinfecciones con otros microorganismos como *Candida spp*. Sin embargo, el diagnóstico definitivo solo se logró en dos de los casos en donde se realizó cultivo micológico encontrándose crecimiento de *Aspergillus fumigatus* y *Aspergillus flavus*, dos de las especies patógenas más comunes de *Aspergillus* en humanos.³²

9. CONCLUSIONES

Los hallazgos en el presente estudio fueron similares a los reportados en la literatura. La aspergilosis pulmonar una entidad poco frecuente, que afecta principalmente a individuos inmunocomprometidos. Se identifica una variedad de lesiones tanto macroscópicas como microscópicas, las cuales guían al hallazgo de hifas tabicadas con bifurcación en ángulos agudos, ya sea por tinciones rutinarias histológicas e histoquímica. El diagnóstico histopatológico en biopsias quirúrgicas es importante para guiar el manejo, seguimiento y pronóstico de los pacientes con aspergilosis. Los estudios de autopsia son útiles para encontrar la causa del fallecimiento y ayudar en la retroalimentación de información con los servicios clínicos.

10. ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD

Doy testimonio que, al manejar información retrospectiva, se cumplió con los aspectos éticos de privacidad y confidencialidad, además la información se utilizó exclusivamente para fines académicos y de investigación.

Este estudio fue SIN RIESGO para la salud, al tratarse de un estudio retrospectivo, ya que los sujetos en estudio fueron laminillas y bloques de parafina, por lo que la identidad de los sujetos será confidencial.

La base de datos que concentró la información de los cambios microscópicos del material histopatológico, la base de datos la tuvo solamente el médico residente quien realizó la revisión del material, y en ningún momento se contactó al paciente o a los familiares.

No hubo conflicto de interés de parte de ninguno de los investigadores participantes.

11. REFERENCIAS

1. Dantas KC, Mauad T, de André CDS, Bierrenbach AL, Saldiva PHN. A single-centre, retrospective study of the incidence of invasive fungal infections during 85 years of autopsy service in Brazil. *Sci Rep.* 2021;11(1):3943.
2. Colombo TE, Soares MMCN, D'Ávila SCGP, Nogueira MCL, de Almeida MTG. Identification of fungal diseases at necropsy. *Pathol Res Pract.* 2012;208(9):549–52.
3. Cadena J, Thompson GR 3rd, Patterson TF. Aspergillosis: Epidemiology, diagnosis, and treatment. *Infect Dis Clin North Am.* 2021;35(2):415–34.
4. Raksha, Singh G, Urhekar AD. Virulence factors detection in *Aspergillus* isolates from clinical and environmental samples. *J Clin Diagn Res.* 2017;11(7):DC13–DC8.
5. Kanj A, Abdallah N, Soubani AO. The spectrum of pulmonary aspergillosis. *Respir Med.* 2018;141:121–31.
6. Chabi ML, Goracci A, Roche N, Paugam A, Lupo A, Revel MP. Pulmonary aspergillosis. *Diagn Interv Imaging.* 2015;96(5):435–42.
7. Fortún J, Meije Y, Fresco G, Moreno S. Aspergilosis. Formas clínicas y tratamiento. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2012;30(4):201–8.
8. Askew DS, Kontoyiannis DP, Clemons KV. Advances against aspergillosis: biology, host response, diagnosis and treatment. *Mycopathologia.* 2014;178(5–6):321–4.
9. Tochigi N, Okubo Y, Ando T, Wakayama M, Shinozaki M, Gocho K, et al. Histopathological implications of *Aspergillus* infection in lung. *Mediators Inflamm.* 2013;2013:809798.

10. Davda S, Kowa X-Y, Aziz Z, Ellis S, Cheasty E, Cappocci S, et al. The development of pulmonary aspergillosis and its histologic, clinical, and radiologic manifestations. *Clin Radiol*. 2018;73(11):913–21.
11. Desai SR, Hedayati V, Patel K, Hansell DM. Chronic aspergillosis of the lungs: Unravelling the terminology and radiology. *Eur Radiol*. 2015;25(10):3100–7.
12. Tashiro T, Izumikawa K, Tashiro M, Morinaga Y, Nakamura S, Imamura Y, et al. A case series of chronic necrotizing pulmonary aspergillosis and a new proposal. *Jpn J Infect Dis*. 2013;66(4):312–6.
13. Danion F, Rouzaud C, Duréault A, Poirée S, Bougnoux M-E, Alanio A, et al. Why are so many cases of invasive aspergillosis missed? *Med Mycol*. 2019;57(Suplemento 2):S94–103.
14. Tejerina EE, Abril E, Padilla R, Rodríguez Ruíz C, Ballen A, Frutos-Vivar F, et al. Invasive aspergillosis in critically ill patients: An autopsy study. *Mycoses*. 2019;62(8):673–9.
15. Aller-García AI, Castro-Méndez C, Alastruey-Izquierdo A, Marín-Martínez EM, Breval IZ-Y, Couto-Caro C, et al. Case series study of invasive pulmonary aspergillosis. *Mycopathologia*. 2017;182(5–6):505–15.
16. Lazarescu RE, Vinelli M. Dissemination of invasive aspergillosis: diagnostic and management dilemmas. *BMJ Case Rep*. 2014:bcr2014204642.
17. Kosmidis C, Denning DW. The clinical spectrum of pulmonary aspergillosis. *Thorax*. 2015;70(3):270–7.
18. Tudesq J-J, Peyrony O, Lemiale V, Azoulay E. Invasive pulmonary aspergillosis in nonimmunocompromised hosts. *Semin Respir Crit Care Med*. 2019;40(4):540–7.
19. Koulenti D, Garnacho-Montero J, Blot S. Approach to invasive pulmonary aspergillosis in critically ill patients. *Curr Opin Infect Dis*. 2014;27(2):174–83.
20. Mamesaya N, Tomioka H, Kaneda T, Kida Y, Kaneko M, Fuji H, et al. Three autopsy cases of chronic necrotizing pulmonary aspergillosis. *Kansenshogaku Zasshi*. 2012;86(5):597–603.
21. Moreno-González G, Ricart de Mesones A, Tazi-Mezalek R, Marron-Moya MT, Rosell A, Mañez R. Invasive pulmonary aspergillosis with disseminated infection in immunocompetent patient. *Can Respir J*. 2016:7984032.
22. Ruangritchankul K, Chindamporn A, Worasilchai N, Poumsuk U, Keelawat S, Bychkov A. Invasive fungal disease in university hospital: a PCR-based study of autopsy cases. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015;8(11):14840–52.
23. Kawakami Y, Tagami T, Kusakabe T, Kido N, Kawaguchi T, Omura M, et al. Disseminated aspergillosis associated with tsunami lung. *Respir Care*. 2012;57(10):1674–8.

24. Shimodaira K, Okubo Y, Nakayama H, Wakayama M, Shinozaki M, Ishiwatari T, et al. Trends in the prevalence of invasive fungal infections from an analysis of annual records of autopsy cases of Toho University: The prevalence of invasive fungal infections. *Mycoses*. 2012;55(5):435–43.
25. Suzuki Y, Kume H, Togano T, Kanoh Y, Ohto H. Epidemiology of visceral mycoses in autopsy cases in Japan: the data from 1989 to 2009 in the Annual of Pathological Autopsy Cases in Japan. *Med Mycol*. 2013;51(5):522–6.
26. Howard SJ, Pasqualotto AC, Anderson MJ, Leatherbarrow H, Albarrag AM, Harrison E, et al. Major variations in *Aspergillus fumigatus* arising within aspergillomas in chronic pulmonary aspergillosis: *Aspergillus fumigatus* variation in aspergillomas. *Mycoses*. 2013;56(4):434–41.
27. Paulussen C, Hallsworth JE, Álvarez-Pérez S, Nierman WC, Hamill PG, Blain D, et al. Ecology of aspergillosis: insights into the pathogenic potency of *Aspergillus fumigatus* and some other *Aspergillus* species. *Microb Biotechnol*. 2017;10(2):296–322.
28. Dos Santos VM. Pulmonary aspergillosis: a challenging condition in the whole world. *Autops Case Rep*. 2021;11:e2020240.
29. Kumar S, Muthu V, Bansal YS, Mehta N, Arora V. Invasive pulmonary aspergillosis with brain dissemination in an immunocompetent host. *Autops Case Rep*. 2021;11:e2021280.
30. Mudrakola HV, Tandon YK, DeMartino E, Tosh PK, Yi ES, Ryu JH. Autopsy study of fatal invasive pulmonary aspergillosis: Often undiagnosed premortem. *Respir Med*. 2022;199(106882):106882.
31. Ohara Y, Ito T, Ito M, Yamashita K, Toyokuni S. Acute fulminant invasive pulmonary aspergillosis in an immunocompetent host: An autopsy case report. *Med Mycol Case Rep*. 2018;20:39–42.
32. Kluge S, Strauß R, Kochanek M, Weigand MA, Rohde H, Lahmer T. Aspergillosis: Emerging risk groups in critically ill patients. *Med Mycol*. 2021;60(1).

12. ANEXO (gráficas, tablas y figuras)

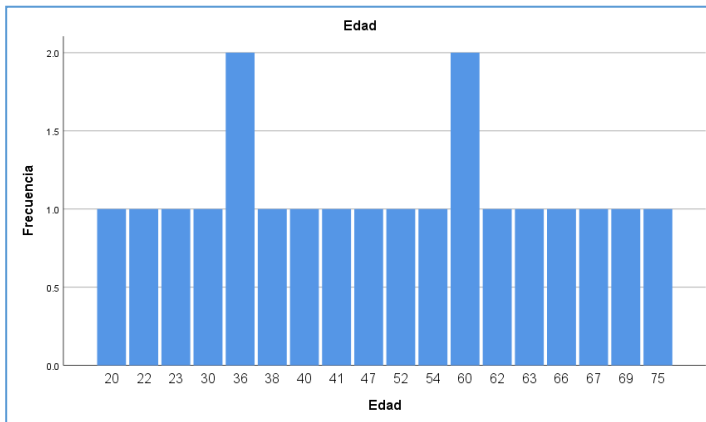


Figura 1. Distribución por edad.

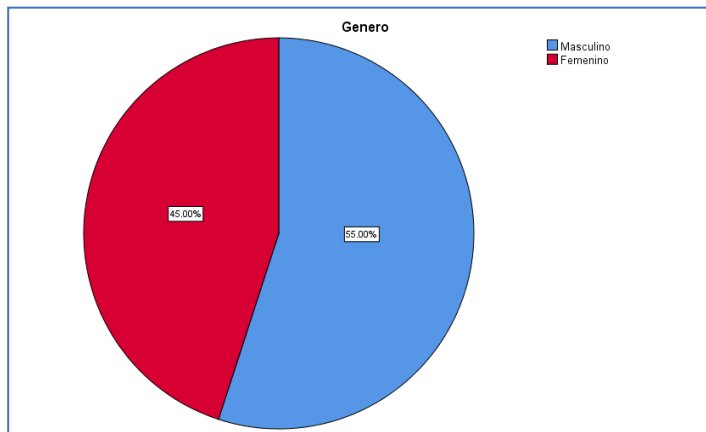


Figura 2. Distribución por género.

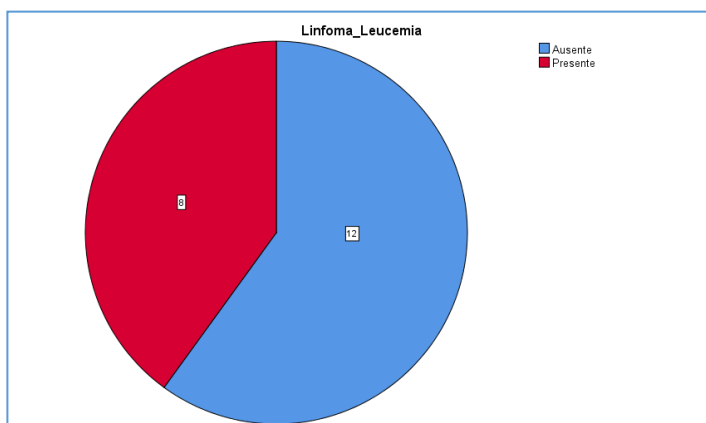


Figura 3. Casos con comorbilidad con linfoma/leucemia.

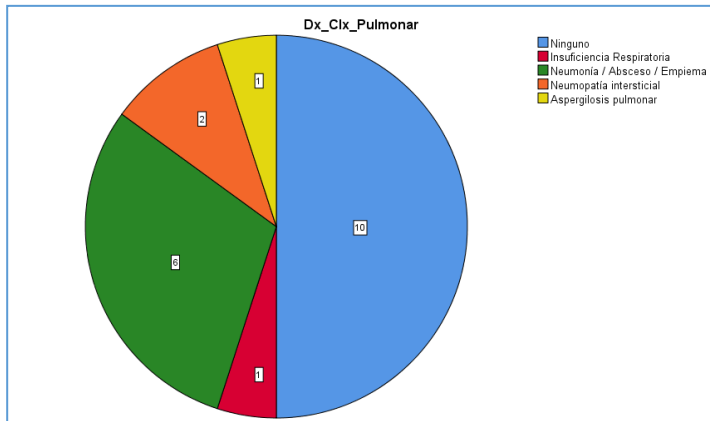


Figura 4. Diagnóstico clínico pulmonar.

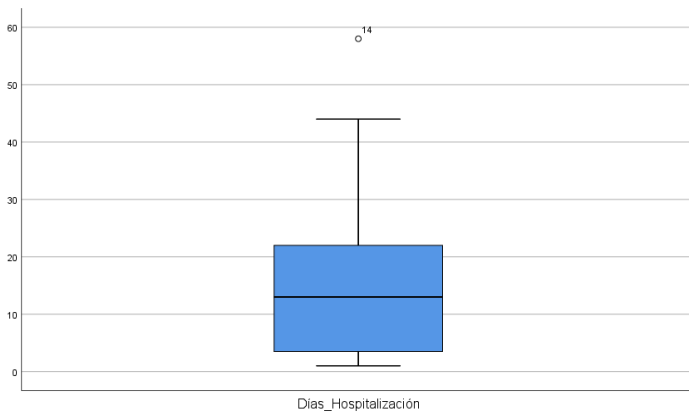


Figura 5. Gráfica de caja y bigotes que demuestra la distribución de días de hospitalización de los 20 sujetos.

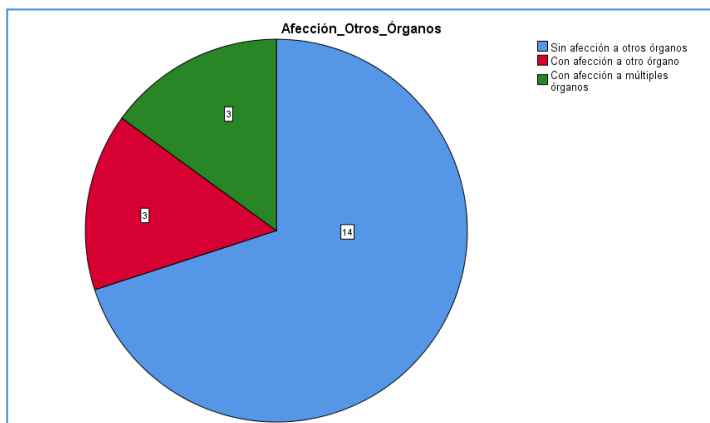


Figura 6. Afección pulmonar y extrapulmonar.

Características histopatológicas

Tabla 1. Características histopatológicas de aspergilosis pulmonar

<i>Fibrosis</i>	75 %
<i>Inflamación</i>	100 %
<i>Necrosis isquémica</i>	100 %
<i>Abscesos</i>	20 %
<i>Angioinvasión</i>	60 %
<i>Pseudoaneurismas infecciosos</i>	25 %

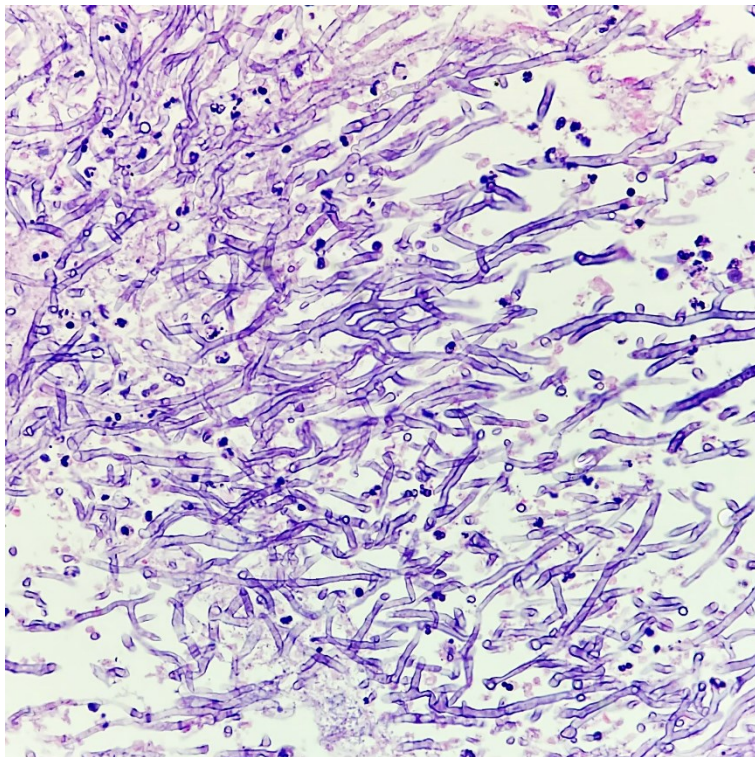


Imagen 1.- Fotomicrografía (40x) teñida con H-E donde se observan estructuras filiformes que corresponden a Hifas aseptadas de *Aspergillus*, que se bifurcan en ángulos agudos.

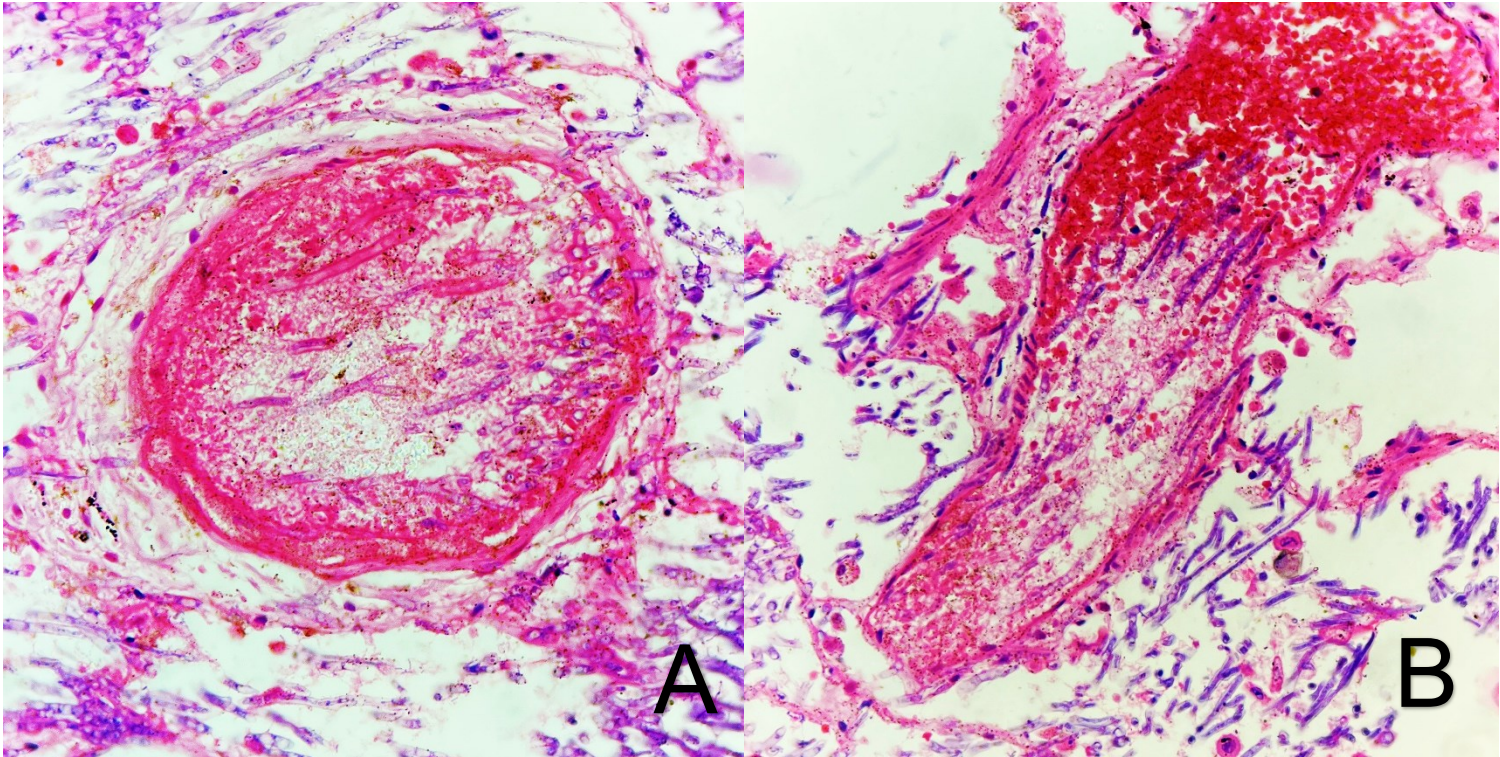


Imagen 2.- Fotomicrografías (40x) teñidas con H-E en donde se observa el angiotrofismo de las hifas de *Aspergillus*, A en un corte transversal y en B en un corte longitudinal

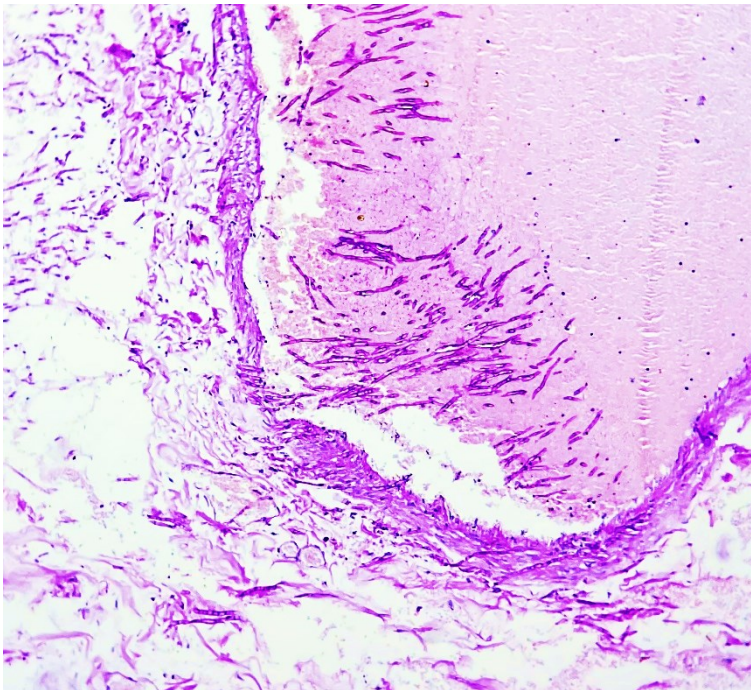


Imagen 3.- Fotomicrografía (10x) teñida con ácido peryódico de Schiff, que denota en color rosa mexicano a las hifas de *Aspergillus*, las cuales invaden la pared vascular modificando su estructura condicionados pseudoaneurimas.

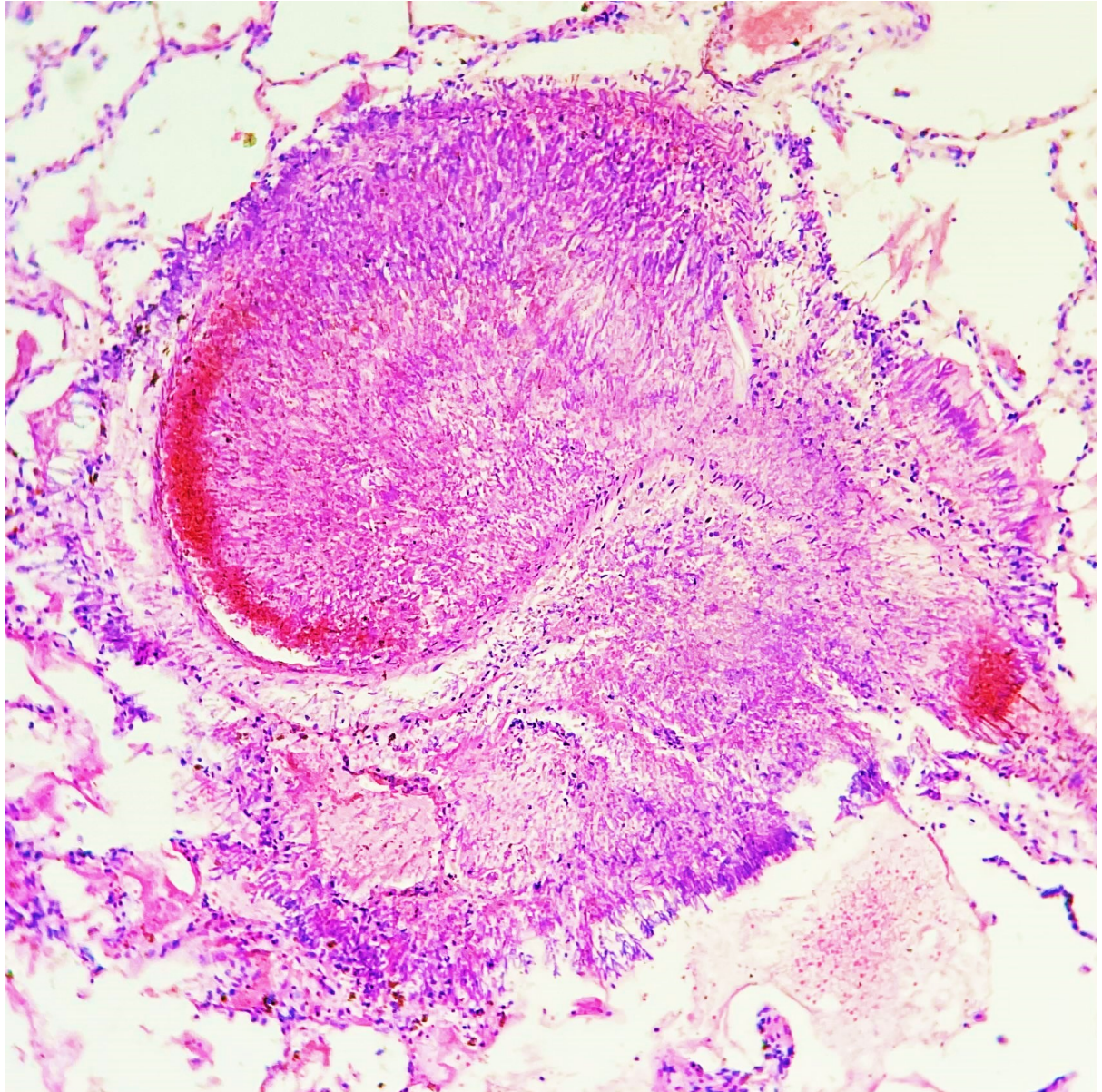


Imagen 4.- Fotomicrografía (10x) teñida con H-E donde se observa pseudoaneurisma donde las hifas de *Asperigillus* han irrumpido la pared vascular con invasión y destrucción de parénquima pulmonar

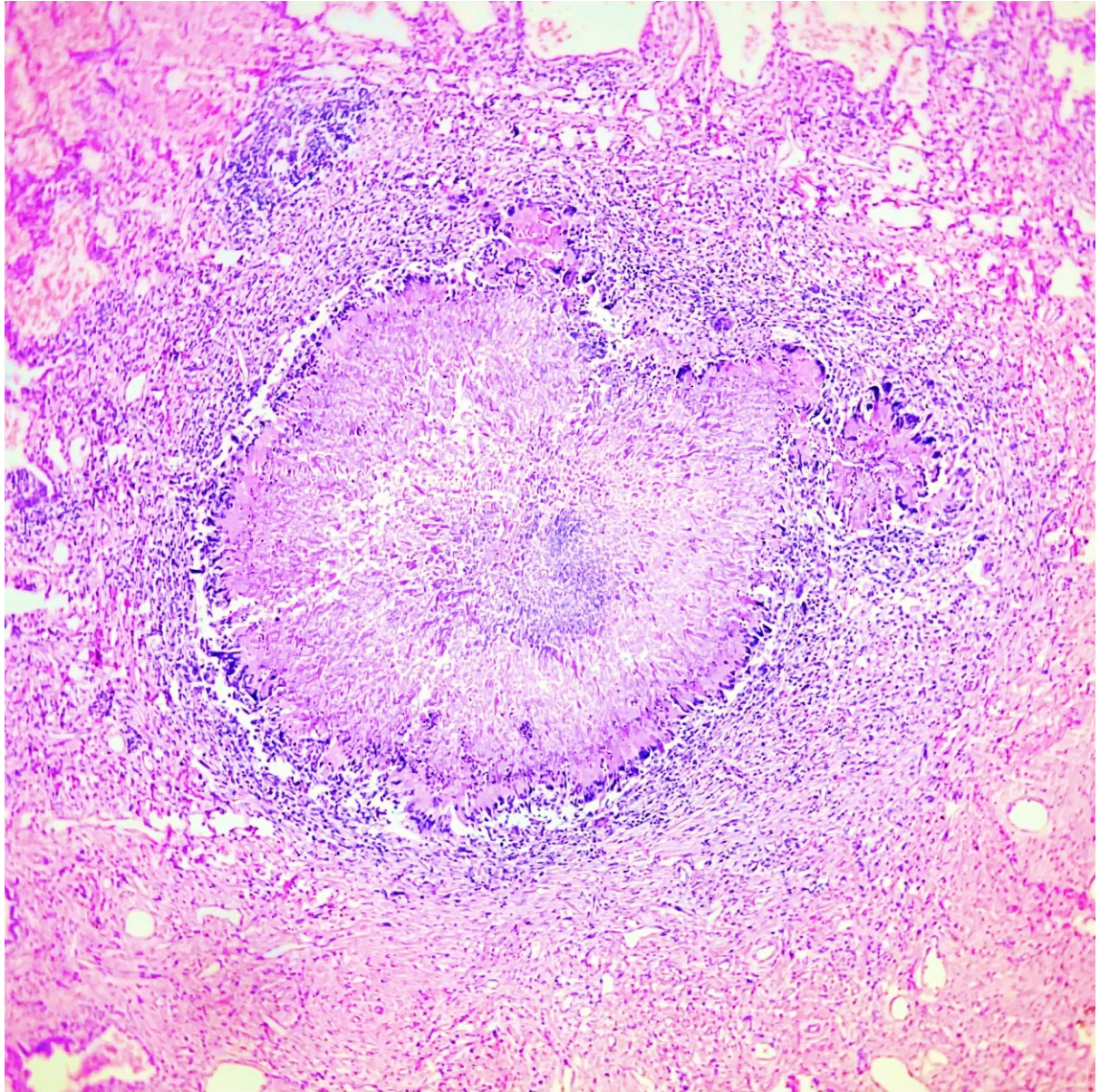


Imagen 5.- Fotomicrografía (10x) teñida con H-E en donde se observa invasión de *Aspergillus* al parénquima pulmonar, donde las hifas se localizan en el centro necrótico de un granuloma.

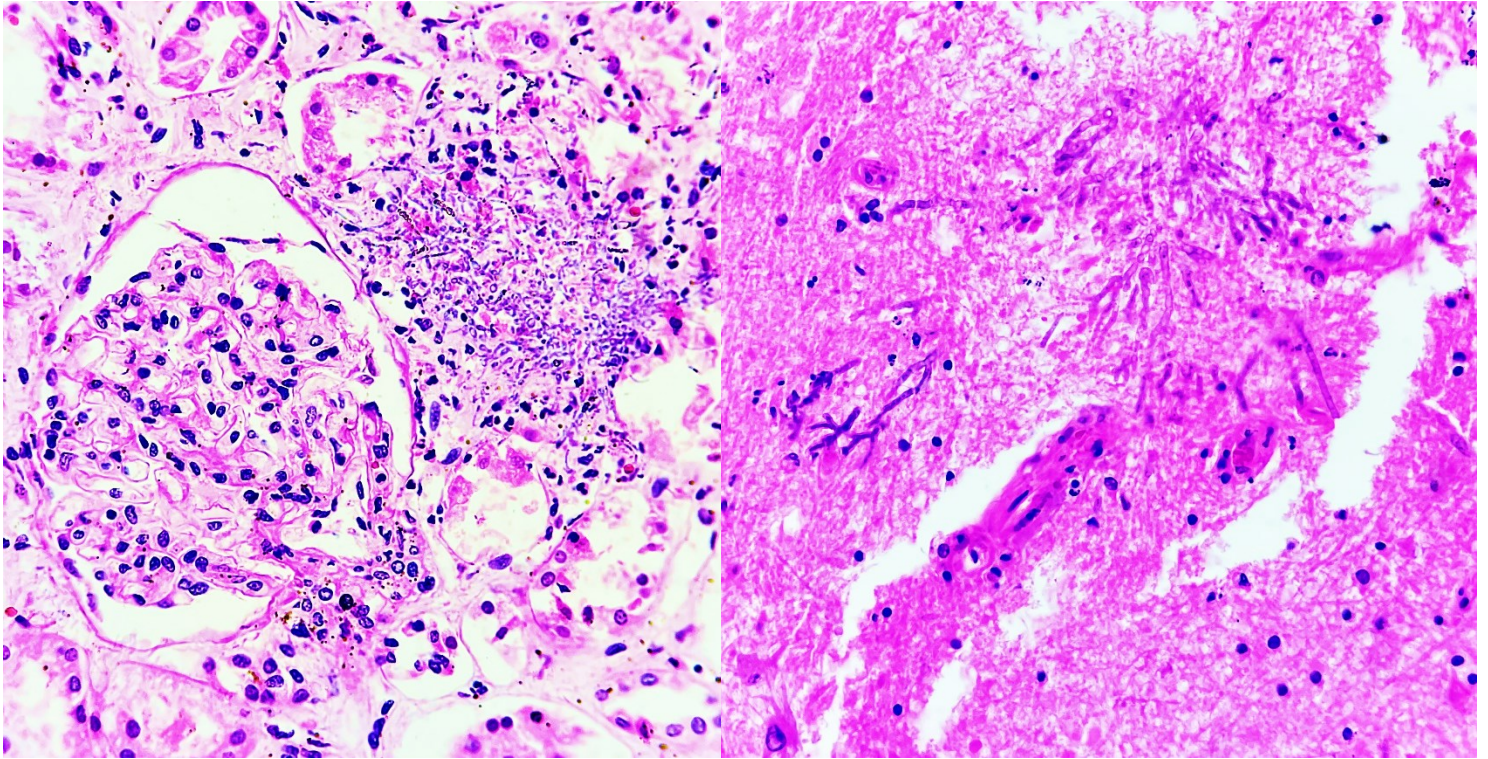


Imagen 6.- Fotomicrográficas (10x) teñida con H-E en donde se observan riñón (A) y sustancia blanca en sistema nervioso central con invasión por hifas de *Aspergillus*