



**UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTONOMA DE MÉXICO**



DR. EDUARDO LICEAGA

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
SECRETARIA DE SALUD  
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO  
“DR. EDUARDO LICEAGA”**

**FRECUENCIA, CARACTERÍSTICAS MORFOLÓGICAS Y  
ANÁLISIS CLÍNICO-PATOLÓGICO DE CASOS DE  
COLITIS PSEUDOMEMBRANOSA EN ESTUDIOS DE  
AUTOPSIA DE 2003 A 2013, EN EL HOSPITAL  
GENERAL DE MÉXICO “ DR. EDUARDO LICEAGA”**

**TESIS DE POSGRADO  
PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
MÉDICO ESPECIALISTA EN ANATOMÍA PATOLÓGICA**

**PRESENTA:  
DR. LIMBERT SALINAS PASQUIER**

**TUTOR DE TESIS:**

**DR. GERARDO BALTAZAR ARISTI URISTA  
HOSPITALGENERAL DE MÉXICO**

**DR. MARCO ANTONIO DURAN PADILLA  
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO**

**MÉXICO, D.F.**

**JULIO 2015**



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.

---

**DR. GERARDO BALTAZAR ARISTI URISTA  
TUTOR DE TESIS  
MÉDICO ADSCRITO A LA UNIDAD DE PATOLOGIA  
POSTMORTEM  
SERVICIO DE PATOLOGIA  
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO “DR. EDUARDO LICEAGA”**

---

**DR. MARCO ANTONIO DURAN PADILLA  
TUTOR DE TESIS  
JEFE DE SERVICIO DE PATOLOGÍA  
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO “DR. EDUARDO LICEAGA”**

---

**DR. LIMBERT SALINAS PASQUIER  
RESIDENTE DE ANATOMIA PATOLÓGICA  
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO “DR. EDUARDO LICEAGA”**

## AGRADECIMIENTOS

*A Mi familia por su incansable esfuerzo, constante apoyo y eterno cariño,*

*Amigos y todas las personas que participaron en esta etapa y proceso.*

*Dr. Gerardo Aristi por su apoyo en este proyecto y por la oportunidad de aprender anatomía patológica y formar parte de un gran equipo.*

*Dr. Marco Antonio Duran por permitirme formar parte de una gran institución y familia, El Hospital General de México.*

INDICE

|   |     |
|---|-----|
| INDICE DE ABREVIATURAS.....                 | 5   |
| 1. ANTECEDENTES.....                        | 6.  |
| 2. JUSTIFICACIÓN.....                       | 10. |
| 3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....          | 11. |
| 4. HIPÓTESIS.....                           | 11. |
| 5. OBJETIVOS.....                           | 12. |
| 6. METODDOLGÍA.....                         | 13. |
| 7. RESULTADOS.....                          | 16  |
| 8. DISCUSION Y ANALISIS DE RESULTADOS ..... | 29  |
| 10. CONCLUSIONES.....                       | 31. |
| 11. BIBLIOGRAFIA.....                       | 33. |

DACD: Diarrea asociada a *Clostridium difficile*

CP: Colitis pseudomembranosa

IBP: Inhibidores de bomba de protones

*C. difficile*: *Clostridium difficile*

IACD: infección asociada *Clostridium difficile*

PGE<sub>2</sub>: prostaglandina E 2

FNT $\alpha$ : factor de necrosis tumoral alfa . Además, activa la liberación de

IL-1: interleucina 1

IL-6: interleucina 6

SP: Sustancia P

GDH: glutamato deshidrogenasa

## 1. Antecedentes

La colitis pseudomembranosa, es una alteración severa y en ocasiones mortal. Se presenta como una inflamación aguda de la mucosa intestinal que está caracterizada por la presencia de pseudomembranas o placas en el intestino grueso (colitis pseudomembranosa) y/o intestino delgado (enteritis pseudomembranosa).

*Clostridium difficile* constituye actualmente, el principal agente etiológico de las diarreas asociadas a antibióticos en la población hospitalaria (aproximadamente 20% del total), de un 96 – 100% de las colitis pseudomembranosas y del 60 – 75% de las colitis asociada a antibióticos. Su incidencia ha aumentado en los últimos años quizás por el uso indiscriminado de antibióticos. La literatura mundial indica que la mortalidad asociada a DACD está entre 2 y 5%, en pacientes debilitados sube a 10 - 20% y en los casos de colitis fulminante alcanza cifras entre 30 y 80%. Los estudios realizados en México Encontraron una mortalidad cruda de 9,1% en los pacientes con DACD. Una amplia diferencia reportada en la literatura médica, puede ser explicada por las distintas modalidades que existen para el abordaje y diagnóstico esta entidad.

Dentro de los factores de riesgo reportados en la literatura médica se encuentran: edad mayor de 60 años, larga estancia hospitalaria, enfermedad subyacente severa y supresión crónica del ácido gástrico. Otros factores asociados son: albúmina sérica menor a 3g/dL, ingreso a casa de asistencia en menos de un año de su hospitalización, uso de al menos 3 antibióticos diferentes, uso de quinolonas o cefalosporinas, el género femenino y enfermedad renal previa. En varios estudios se ha observado un aumento en la aparición de diarrea asociada a *C. difficile* (DACD), con el uso de inhibidores de bomba de protones (IBP). Un estudio en el Reino Unido, demostró que el uso de IBP confiere un riesgo de 2,9 veces mayor para desarrollar DACD en comparación con pacientes que utilizan antagonistas de los receptores de histamina <sup>25</sup>. Los datos clínicos y de laboratorio descritos en la literatura médica, como factores de riesgo para una evolución desfavorable e infección severa de *C. difficile* son: el aumento en la frecuencia cardiaca, necesidad de apoyo ventilatorio mecánico, inmunosupresión, cirugía intestinal previa, hipotensión con necesidad de vasopresores, oliguria y más del 30% de bandas, en la biometría hemática. Sin embargo, la exposición a

antimicrobianos es el factor de riesgo más importante demostrándose hasta en un 95% de los pacientes hospitalizados con DACD

El bacilo *Clostridium difficile* es un Gram positivo anaerobio obligado y esporulado. Este bacilo forma parte de la flora natural del intestino en aproximadamente el 5% de los adultos sanos pero los pacientes pueden adquirirlo mientras están en un hospital. En una persona saludable, la bacteria es inofensiva y compite con otras por el alimento y sitios para asentarse en la pared intestinal interna. Cuando son proporcionados los antibióticos, la mayoría de las bacterias residentes mueren. Con menos bacterias con las cuales competir permite al *Clostridium difficile* que prolifere, se multiplique en forma desproporcionada, produzca toxinas, las cuales dañan la pared interna de los intestinos con la consecuente inflamación y diarrea, instaurándose así la colitis pseudomembranosa. Es importante destacar que la enfermedad y los síntomas son causados por las toxinas del *Clostridium*, no por la bacteria misma.

#### *Mecanismos moleculares de patogénesis de Clostridium difficile*

Debido a que *C. difficile* es un anaerobio estricto y mal competidor por nutrientes, sus esporas son consideradas el morfotipo de transmisión, de infección y de persistencia. Las esporas de *C. difficile* son ubicuas en el ambiente y por consiguiente el colon del hospedero tendría niveles basales de esporas de *C. difficile*, las cuales sólo podrían germinar, proliferar, colonizar y producir toxinas una vez que la microbiota intestinal ha sido alterada por la antibioterapia<sup>10</sup>. Las esporas de *C. difficile* solamente germinan en presencia de ácido cólico o derivados (i.e., ácido taurocólico) y ciertos amino ácidos (i.e., L-glicina y L-histidina). Otra familia de sales biliares, como el ácido queno-deoxicólico, poseen una afinidad 10 veces mayor por el receptor de germinación de esporas de *C. difficile* que los ácidos cólicos y derivados y, por consiguiente, actúan como inhibidores de germinación. Durante el pasaje de las esporas de *C. difficile* por el intestino delgado, la germinación de esporas es inhibida principalmente por la presencia de elevadas cantidades de ácido queno-deoxicólico, mientras que el oxígeno inhibe la proliferación de aquellas esporas que logran germinar. En el tracto colónico, la mayoría (~95%) de las sales biliares son recicladas por la ruta entero-hepática, y sólo ~5% ingresa al intestino grueso. La degradación de las sales biliares primarias (i.e.,



colatos a queno-deoxicolatos) en el colon ocurre mediante la acción de hidrolasas y la consecuente metabolización por especies como *Clostridium scindens*. La terapia antimicrobiana, al alterar la microflora intestinal encargada de metabolizar las sales biliares primarias, produciría un incremento significativo en los niveles de ácido cólico y derivados, que acoplado a una reducción de la microflora intestinal competidora, permitiría que las esporas de *C. difficile*, presentes en el epitelio colónico, germinen, proliferen, colonicen los nichos vacíos y liberen las toxinas que producen el cuadro clínico de las IACD.

Durante la progresión de las IACD, *C. difficile* comienza a esporular en respuesta a estímulos que no han sido identificados. Estas esporas aparentemente podrían ser eliminadas por las heces, o permanecer adheridas al epitelio colónico, resistir ataques del sistema inmune innato y de la antibioterapia específica para *C. difficile* (i.e., metronidazol y/o vancomicina)<sup>36</sup>. Es altamente probable que una vez suprimida la terapia específica para *C. difficile*, las esporas adheridas al epitelio colónico germinen provocando la recurrencia del cuadro clínico. La evidencia actual indica que las esporas de *C. difficile* son el agente de iniciación y persistencia de las IACD.

Las cepas de *C. difficile* pueden producir o no toxinas. Las cepas toxigénicas tienen una isla genómica de patogenicidad llamada *locus de patogenicidad* (PaLoc). La mayoría de las PaLoc contiene cinco genes, donde uno de ellos codifican la enterotoxina TcdA y otro la citotoxina TcdB. Ambas toxinas ingresan a las células epiteliales donde producen la glucosilación de las proteínas Rho, causando la disgregación de los microfilamentos de actina y una redistribución de las proteínas de las uniones estrechas ("*tight-junction*") tales como la ocludina, con los consecuentes efectos citotóxicos y alteración de la barrera epitelial. Sin embargo, ambas toxinas poseen diferentes roles durante el mecanismo de patogénesis de *C. difficile*. TcdA se adhiere eficientemente a la superficie apical del epitelio colónico, específicamente a la glicoproteína gp96 y luego es translocada hacia el citoplasma celular, provocando la liberación de varias citoquinas pro-inflamatorias tales como leucotrieno, PGE<sub>2</sub>, y factor de necrosis tumoral alfa (FNT $\alpha$ ). Además, activa la liberación de IL-1 y IL-6 por parte de monocitos, los cuales incrementan la migración de neutrófilos, *in virt*<sup>9</sup>. En contraste, una vez que las uniones estrechas son alteradas, TcdB cruza hacia el lado basolateral de las células y se adhiere a un receptor aún no identificado. Adicionalmente,

ambas toxinas activan los nervios entéricos provocando una elevada producción de varios neuropéptidos, incluyendo la Sustancia P (SP) y neuro-tensina, y producen una elevada secreción de cloruro en células epiteliales del intestino con la consecuente secreción de fluidos y diarrea. Además, ambas toxinas al inactivar las proteínas Rho también bloquearían la fagocitosis de células vegetativas de *C. difficile*, contribuyendo a su persistencia en el hospedero. Colectivamente, estos efectos contribuyen a la muerte de células epiteliales, degradación del tejido conectivo, lo que asociado al mucus y a una masiva presencia de células inflamatorias resulta en las pseudo-membranas, hallazgo prácticamente patognomónico de IACD.

La importancia de cada toxina durante el cuadro de IACD no está aclarada y probablemente dependa de los niveles individuales de cada toxina y de otros factores de virulencia auxiliares. Ambas toxinas son expresadas durante la fase estacionaria, en el que los niveles del represor de transcripción de estas toxinas (TcdC) disminuyen permitiendo la expresión de ambas toxinas. Curiosamente, las cepas hipervirulentas NAP1/027 poseen una delección de ~12 a 39 pares de bases en el represor TcdC produciendo un incremento de entre 3-5 veces en los niveles de producción de toxinas durante la fase estacionaria<sup>47,48</sup> factor que podría estar contribuyendo a la elevada virulencia de las cepas NAP1.

Durante las etapas iniciales de colonización, *C. difficile* produce una remodelación de su superficie celular mediante la expresión de factores no toxigénicos auxiliares de virulencia, permitiendo una eficiente colonización de las superficies colónicas. La bacteria está cubierta por una serie de proteínas superficiales, dentro de las cuales la de mayor relevancia es la proteína "*surface-layer*" formada por dos subunidades, una de alto peso molecular (40-kDa) y otra de bajo peso molecular (35-kDa), que promueven la adherencia al epitelio intestinal y podrían ayudar a la evasión del sistema inmune. Además de la proteína "*surface layer*", el genoma de *C. difficile* codifica numerosos parálogos de proteínas superficiales con posibles roles en la patogénesis. Tampoco se ha logrado identificar qué receptores de las células colónicas son utilizados por las células de *C. difficile* durante la adherencia.

En resumen, a pesar de ser un patógeno anaerobio estricto, *C. difficile* posee numerosos atributos que le permite infectar y colonizar superficies colónicas, persistir en el hospedero y producir, con elevada frecuencia, episodios de recurrencia de IACD.

Para diagnosticar IACD, existe una amplia variedad de métodos tales como cultivo de heces, ensayo de neutralización de citotoxina, inmunoensayo para glutamato deshidrogenasa (GDH), inmunoensayo para toxina A y/o B, ensayos moleculares para los genes codificantes de ambas toxinas

El cuadro clínico y la detección de toxinas en las deposiciones o los cultivos celulares, son usualmente suficientes para diagnosticar la colitis pseudomembranosa por *Clostridium difficile*, no obstante la endoscopia y biopsia son una alternativa diagnóstica. La Anatomía patológica presenta macroscópicamente de manera característica una alteración difusa de la mucosa colónica, la cual es de color rojo intenso, con erosiones superficiales y parcialmente cubierta por nódulos fungantes, pseudopolipos, placas o membranas de color verde amarillento que se desprenden con relativa facilidad y que dejan la mucosa subyacente denudada. La presencia de pseudomembranas en el colon no es exclusiva de la colitis asociada a *Clostridium difficile*, también se pueden ver en injurias severas de la mucosa intestinal, como ser la colitis isquémica, vólvulos, infecciones necrotizantes producidas por estafilococo, cándida o shigella. El cambio morfológico característico y virtualmente diagnóstico de colitis inducida por toxinas de *Clostridium difficile* es el patrón histológico de la lesión, en el que la mucosa del intestino muestra una arquitectura glandular desorganizada, mucosecreción focalmente disminuida, lámina propia ampliada por edema, infiltrado linfoplasmocitario con algunos polimorfonucleares neutrófilos que erosionan el epitelio de superficie con una amplia costra fibrinopurulenta en la superficie. Los hallazgos anteriores se diagnostican como compatibles con colitis pseudomembranosa.

## **2. Justificación**

En la actualidad la infección por *C. difficile* representa un serio desafío ya que se ha documentado la emergencia de cepas hipervirulentas con mayor severidad y mortalidad. Esto implica que se debe tener un alto índice de sospecha en los casos de pacientes con diarrea y el antecedente de antibióticoterapia previa especialmente quinolonas y/o cefalosporinas. La

información contenida en la literatura acerca de esta patología es escasa y está enfocada sobre todo al contexto clínico utilizando marcadores serológicos y cultivos para el diagnóstico. En la literatura disponible en la actualidad hay muy pocos trabajos reportados de series grandes con un enfoque morfológico anatomo-patológico macro y microscópico; y de manera particular la bibliografía disponible de series de autopsias es sumamente escasa. En vista del elevado número de autopsias que se practican en el Hospital General de México, se tiene una significativa muestra de casos en el lapso de diez años, muy superior a lo que está reportado en otras series. Además que estas series registradas en la literatura se hicieron en material de biopsia, que la mayoría de las veces es limitado y no permite hacer un análisis morfológico extenso sobre todo macroscópico. En nuestro trabajo, al tratarse de material de autopsia, existe la posibilidad de hacer una evaluación global y e integral de esta patología.

### **3. Planteamiento del problema**

Cuál es la frecuencia y las características morfológicas de la colitis Pseudomembranosa diagnosticada en estudios de autopsia, del hospital general de México, y cual es el comportamiento de los factores de riesgo asociados a esta patología.

### **4. Hipótesis**

La colitis pseudomembranosa es una entidad clínico patológica subdiagnosticada y que presenta asociación estrecha a la administración de antibióticos de amplio espectro en pacientes en estado crítico.

### **5. Objetivos**

#### **5.1. Objetivo general:**

Estudiar la frecuencia, las características morfológicas y realizar el análisis clínico-patológico de colitis Pseudomembranosa diagnosticada en estudios de autopsia realizados desde marzo de 2003 a diciembre de 2013, en el hospital general de México “Dr. Eduardo Liceaga”

#### **5.2. Objetivos específicos:**

- Determinar la frecuencia de colitis pseudomembranosa diagnosticada en estudios de autopsia.

- Describir las características morfológicas macroscópicas en extensión y topografía.
- Describir las características microscópicas de la Colitis pseudomembranosa.
- Determinar las características clínicas y anatomo-patológicas que presentaban los pacientes fallecidos con diagnóstico postmortem de Colitis Pseudomembranosa: Edad, genero, diagnóstico anatomopatológico final principal de la autopsia asociado, diagnostico pre mortem de colitis pseudomembranosa, días de internamiento, uso de antibióticos: tipo, número, utilización de inhibidores del ácido gástrico, niveles de albumina, recuento de leucocitos.

## **6. Metodología**

### **6.1. Tipo y diseño del estudio**

Estudio de tipo descriptivo retrospectivo transversal.

### **6.2. Universo de trabajo**

Casos de autopsia de pacientes mayores de 10 años del Hospital General de México del periodo comprendido entre marzo de 2003 enero a diciembre de 2013 (11 años) que tuvieran el diagnóstico anatomo-patológico final, principal o secundario de colitis pseudomebranosa, codificada como (34.-A42), en el archivo de protocolos de autopsia de patología postmortem.

#### **6.2.1. Criterios de inclusión**

- Casos de autopsia de pacientes hombres o mujeres mayores de 10 años de edad que fallecieron en el hospital General de México.
- Casos de autopsia con el protocolo final completo con:
  - Diagnósticos anatomopatológicos finales
  - Descripción macroscópica completa
  - Descripción microscópica completa
  - resumen de historia clínica que incluya:
    - antecedentes
    - padecimiento final
    - exploración física
    - exámenes de laboratorio y gabinete

- evolución y tratamiento
- diagnósticos clínicos finales
- casos de autopsia que tengan fotografías digitales macroscópicas de colon y/o descripción macroscópica completa y detallada del órgano.
- Casos de autopsia que tengan los cortes histológicos de colon evaluables

### **6.2.2. Criterios de exclusión**

- Casos de autopsia de pacientes menores a 10 años de edad.
- Casos de autopsia con el protocolo final incompleto.
- casos de autopsia que no tengan fotografías digitales macroscópicas de colon ni tampoco descripción macroscópica del colon, o bien esta última sea insuficiente para la evaluación.
- Casos de autopsia que no tengan los cortes histológicos de colon o bien estos estén dañados al grado de no ser evaluables.

### **6.2.3. Criterios de eliminación**

- casos de autopsia en los que hubo discordancia con el diagnóstico final de colitis pseudomembranosa en la revisión macroscópica y/o microscópica.

### **6.3. Variables**

- Frecuencia de colitis pseudomembranosa en autopsias.
- características macroscópicas en extensión .
- características microscópicas en patrón histológico.
- características clínicas y anatomopatológicas pacientes:
  - Edad
  - genero
  - días de internamiento,
  - Utilización de inhibidores del ácido gástrico,
  - niveles de albumina,
  - recuento de leucocitos
  - diagnostico pre mortem de colitis pseudomembranosa,
  - uso de antibióticos

- tipo de antibiótico
- número de antibióticos administrados
- diagnóstico anatomopatológico final principal de autopsia.

#### **6.4. Materiales**

se utilizaron los protocolos de autopsia de pacientes fallecidos en el Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” de marzo de 2003 a diciembre de 2014, contenidos en la base de datos del sistema informático del servicio de Patología postmrotem. Se utilizaron además, las imágenes electrónicas del archivo de fotografía para la evaluación macroscópica del colon, laminillas teñidas con hematoxilina eosina y bloques de parafina del archivo de laminillas de la Unidad de Patología postmortem para realizar el estudio de las características microscopias.

#### **6.5. Métodos**

Se obtuvieron descripciones anatomo-patológicas, diagnósticos morfológicos y resúmenes con datos clínicos directamente de los protocolos de autopsia, los mismos se ingresaron en una tabla de base de datos de Microsoft Excel ® para su posterior análisis. Junto con el resumen de datos clínicos completo, se revisaron las imágenes digitales macroscópicas de colon para cada caso y se cuantifico la extensión de la afectación colónica en base al cálculo del área de la superficie de la mucosa colónica cubierta por lesiones polipoides, placas o pseudomembranas. En los casos en los que no se tenía la fotografía macroscópica se consultó la descripción macroscópica en el protocolo de autopsia. Se gradificó de manera semicuantitativa la afectación colónica como: de 0% a 25%, 25% a 50%, 50 a75% y de 75% a 100%. En cada caso se correlacionó los hallazgos morfológicos macroscópicos con los hallazgos morfológicos microscópicos. Para la revisión microscópica se estudiaron las laminillas con cortes histológicos de colon teñidas con hematoxilina y eosina al microscopio; se utilizó para el estudio un microscopio binocular LABOMED ®, modelo CX31RBSFA, con objetivos de 5X/0.12, 10X/0.25 y 40X/0.65 plan acromáticos.

Se estableció diagnostico microscópico en los casos en los que los cortes histológicos reunían los siguientes criterios morfológicos: edema transmural de la pared del colon, necrosis del

tercio o mitad superficial de la mucosa, criptas más basales lesionadas y ampliamente expandidas por exudado inflamatorio mucopurulento en el que se distinguen, mucina, fibrina, neutrófilos y detritus celulares, que forman una imagen característica de explosión volcánica, que el exudado y detritus coalescentes formen una pseudomembrana sobre la mucosa dañada, que las criptas más profundas de la mucosa estén conservadas, que no halla afectación de la submucosa, muscular de la mucosa muscular propia ni serosa. En función de las características de la mucosa inmediatamente adyacente a las lesiones se clasificó histológicamente los casos como: focal si habían una sola lesión en el corte histológico limitada por mucosa normal adyacente, multifocal en los casos que hubieran múltiples lesiones limitadas cada una por mucosa normal adyacente y difusa en los casos en los que los cortes histológicos no tuvieran ni un solo foco o segmento de mucosa normal. Finalmente se tomaron fotomicrografías de los casos más extensos y representativos.

Los datos clínicos se obtuvieron de los resúmenes clínicos de los protocolos, se clasificó género en hombres y mujeres, las edades se agruparon en intervalos de 10 años desde los 10 años de edad hasta los 90 años. Los días de internamiento se contabilizaron desde el ingreso al hospital hasta la fecha de defunción en días calendario. La administración de antimicrobianos se evaluó en función de la administración o no administración del fármaco por vía oral o parenteral y del número de antibióticos recibidos, y se clasificó los antimicrobianos por familia y complejo activo. La administración de inmunosupresores e inhibidores del ácido gástrico se evaluó de manera dicotómica según la presencia o ausencia de su administración en el resumen clínico. Los valores de leucocitos se evaluaron de acuerdo a la presencia o ausencia de leucopenia, se tomó como parámetro indicador de leucopenia 4500 por  $\mu\text{l}$ . Los valores de albumina se evaluaron de acuerdo a la presencia o ausencia de hipoalbuminemia y se tomó como parámetro indicador el valor de 3.5 mg/dl. La realización del diagnóstico premortem de colitis pseudomembranosa se estudió en base a los diagnósticos clínicos finales del protocolo de autopsia para cada caso que son los mismos que lleva el expediente clínico que se recibió el día que se realizó la autopsia.

Se realizó el análisis de los hallazgos morfológicos macro y microscópicos y parámetros clínicos, utilizando estadística descriptiva a través de porcentajes, frecuencias simples, medidas de tendencia central



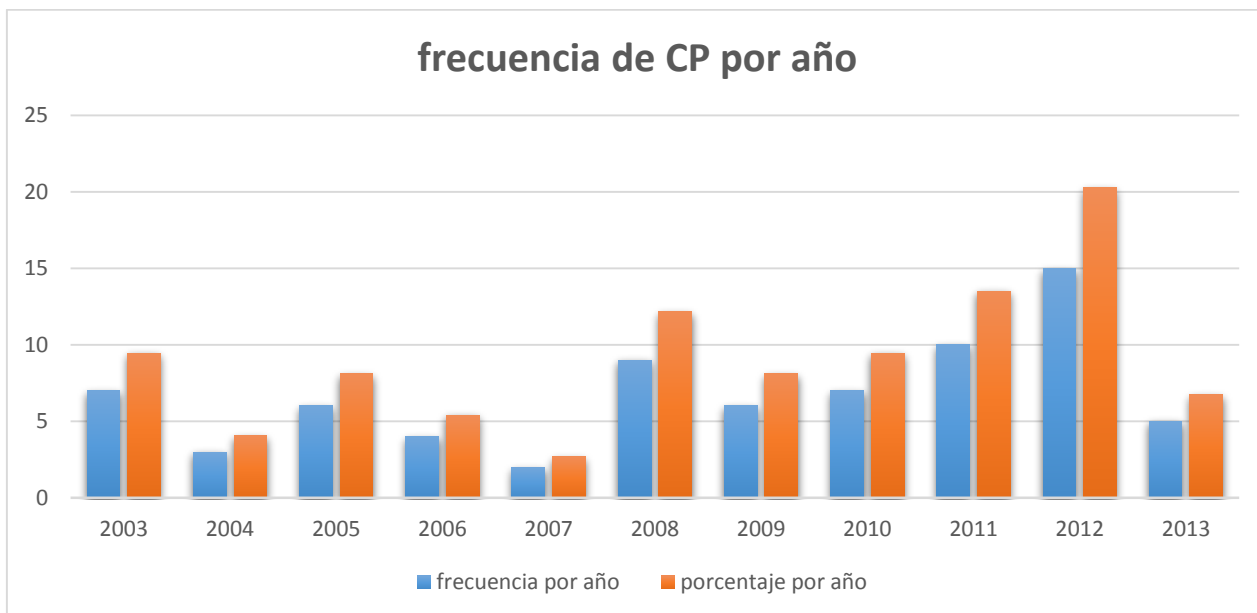
## 7. Resultados

Se analizaron 82 casos con el diagnóstico postmortem de colitis pseudomembranosa, desde el año 2003 a 2013. De los cuales 74 cumplieron los criterios de inclusión, exclusión y eliminación. El año con mayor número de casos estudiados fue el 2012 con 15 casos (20.27%) seguido del año 2011 con 10 casos (13.51%). Y el año con menor número de casos fue el año 2007 con solo dos casos (2.70%). De los 74 casos 36 eran hombres (49%) y 38 mujeres (51%).

### FRECUENCIA DE CP POR AÑO

| Año   | frecuencia por año | porcentaje por año | Total de autopsias por año |
|-------|--------------------|--------------------|----------------------------|
| 2003  | 7                  | 9.46               | 9.46                       |
| 2004  | 3                  | 4.05               | 4.05                       |
| 2005  | 6                  | 8.11               | 8.11                       |
| 2006  | 4                  | 5.41               | 5.41                       |
| 2007  | 2                  | 2.70               | 2.70                       |
| 2008  | 9                  | 12.16              | 12.16                      |
| 2009  | 6                  | 8.11               | 8.11                       |
| 2010  | 7                  | 9.46               | 9.46                       |
| 2011  | 10                 | 13.51              | 13.51                      |
| 2012  | 15                 | 20.27              | 20.27                      |
| 2013  | 5                  | 6.76               | 6.76                       |
| Total | 74                 | 100.00             | 100.00                     |

Fig. 1 Tabla de distribución de la variable frecuencia de colitis pseudomembranosa

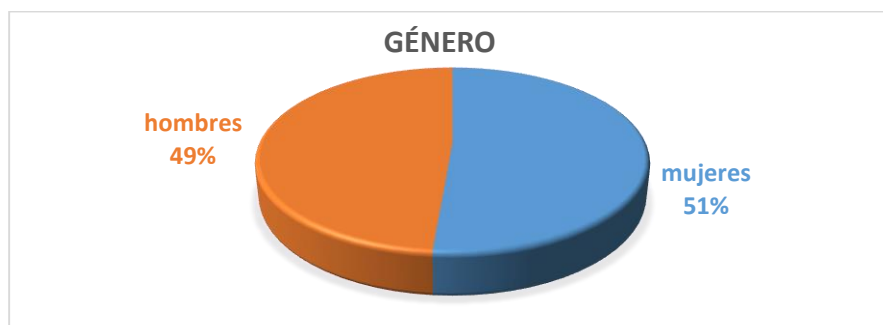


Graf. 1 Distribución de la variable frecuencia de colitis pseudomembranosa

### GÉNERO DEL PACIENTE

|         | Frecuencia | Porcentaje | Porcentaje valido |
|---------|------------|------------|-------------------|
| Hombres | 36         | 49         | 49                |
| Mujeres | 38         | 51         | 51                |
| Total   | 74         | 100        | 100               |

Fig. 2 Tabla de distribución de la variable género del Paciente



Graf. 2 Distribución de la variable género del Paciente

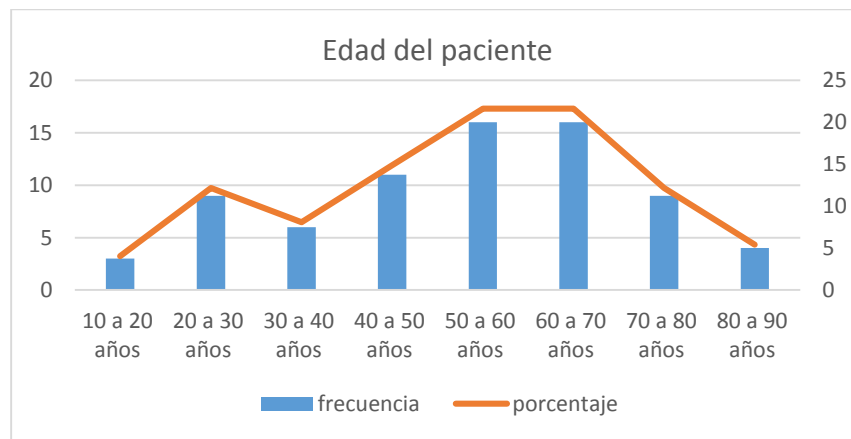
En la distribución por edad, la mayoría de los pacientes (n=43)(58%) se encontraban en el rango de 40 a 70 años de edad, y las edades en donde se encontró CP con menos frecuencia

fue en los extremos de 10 a 20 años (n=3) (4%) y de 80 a 90 años (n=4) (5%), el promedio de edad fue de 54 años.

### EDAD DEL PACIENTE

|              | Frecuencia | Porcentaje | Porcentaje valido |
|--------------|------------|------------|-------------------|
| 10 a 20 años | 3          | 4.05       | 4.05              |
| 20 a 30 años | 9          | 12.16      | 12.16             |
| 30 a 40 años | 6          | 8.1        | 8.1               |
| 40 a 50 años | 11         | 14.86      | 14.86             |
| 50 a 60 años | 16         | 21.62      | 21.62             |
| 60 a 70 años | 16         | 21.62      | 21.62             |
| 70 a 80 años | 9          | 12.16      | 12.16             |
| 80 a 90 años | 4          | 5.4        | 5.4               |
|              | 74         | 100        | 100               |

Fig. 3 Tabla de distribución de la variable edad del Paciente



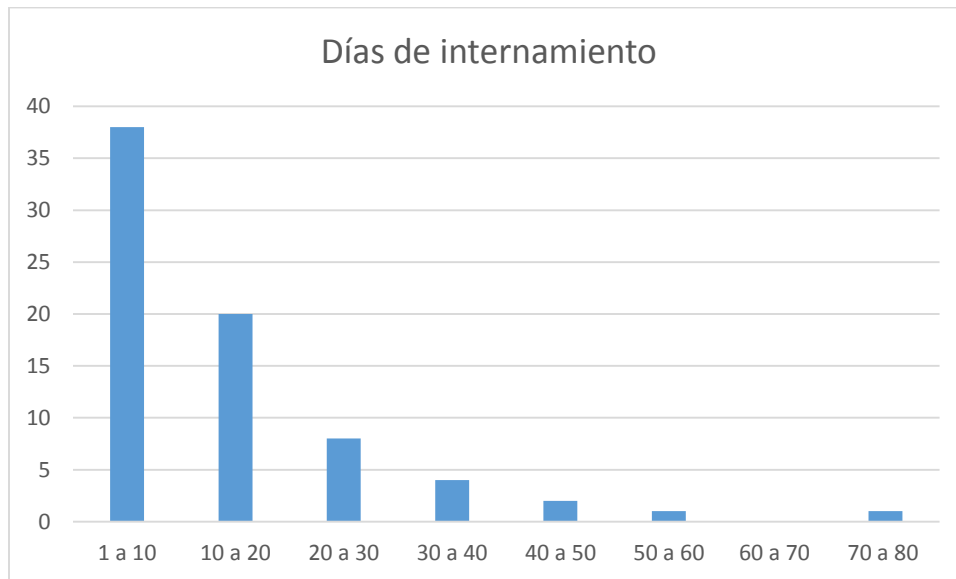
Graf. 3 Distribución de la variable género del Paciente

El máximo de días de internamiento fue 72 días, el mínimo de días fue 1 día y el promedio de días de internamiento fue de 14. La mayoría de pacientes (n=59) (79%) estuvieron internados entre 1 a 20 días

### DÍAS DE INTERNAMIENTO

| Intervalos de estancia hospitalaria | Frecuencia por días | Máximo de días | Mínimo de días | Promedio de días |
|-------------------------------------|---------------------|----------------|----------------|------------------|
| 1 a 10                              | 39                  |                | 1              |                  |
| 10 a 20                             | 20                  |                |                | 14               |
| 20 a 30                             | 8                   |                |                |                  |
| 30 a 40                             | 4                   |                |                |                  |
| 40 a 50                             | 2                   |                |                |                  |
| 50 a 60                             | 1                   |                |                |                  |
| 60 a 70                             | 0                   |                |                |                  |
| 70 a 80                             | 1                   | 72             |                |                  |

Fig. 4 Tabla de distribución de la variable días de internamiento



Graf. 4 Distribución de la variable días de internamiento

De los 74 pacientes, 64 (86 %) tienen el antecedente de administración de antibióticos por vía oral o parenteral, solo 10 pacientes (13%) no tienen antecedente de haber recibido antibiótico. El máximo número de antibióticos administrados por paciente fue de 7 y el mínimo de 0, el promedio de antibióticos recibidos fue de 3 por paciente y el número de antibióticos recibidos se distribuyó con mayor frecuencia en los grupos: 2 antibióticos recibidos (n=15) (20%), 3 antibióticos recibidos (n=16) (21%), y 4 antibióticos recibidos (n=13) (17%), que juntos corresponden al 59 % de la muestra.

### ADMINISTRACION DE ANTIBIÓTICOS

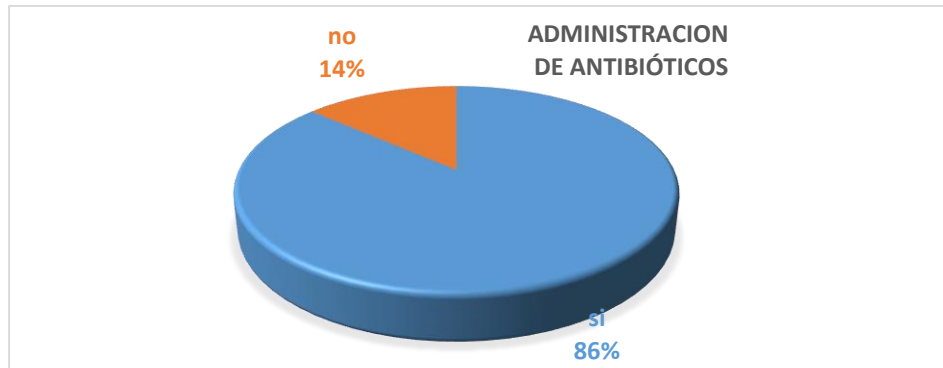


Fig. 5 Distribución de la variable administración de antibióticos

### NÚMERO DE ANTIBIÓTICOS RECIBIDOS

| Antibióticos recibidos | frecuencia | porcentaje |
|------------------------|------------|------------|
| no recibió             | 9          | 12.16      |
| 1 ATB                  | 9          | 12.16      |
| 2 ATB                  | 15         | 20.27      |
| 3 ATB                  | 16         | 21.62      |
| 4 ATB                  | 13         | 17.57      |
| 5 ATB                  | 10         | 13.51      |
| 6 ATB                  | 1          | 1.35       |
| 7 ATB                  | 1          | 1.35       |
| total                  | 74         | 100.00     |

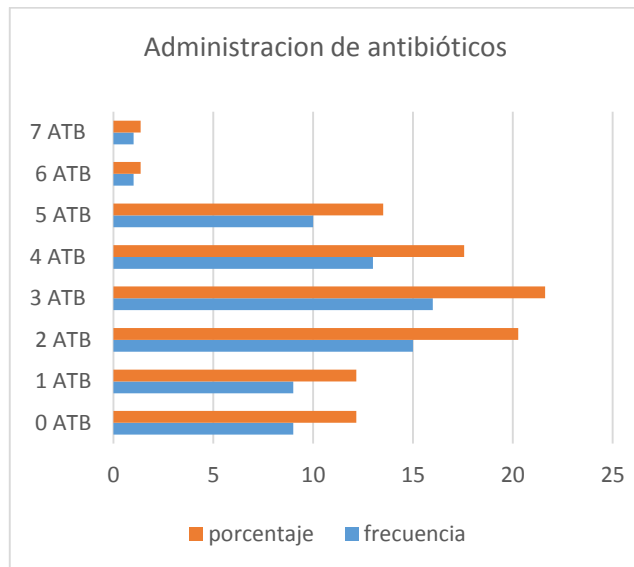


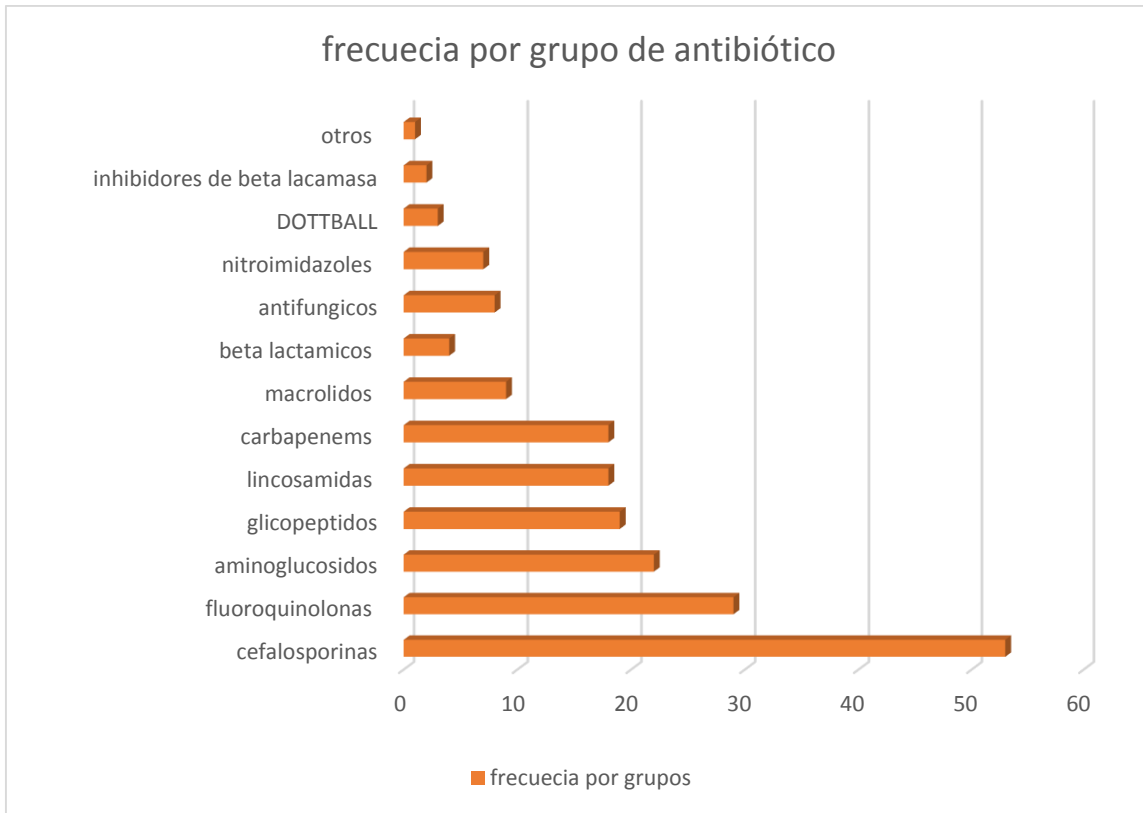
Fig. 6 Tabla de distribución de la variable: número de antibióticos recibidos

Graf. 6 Distribución de la variable: número de antibióticos

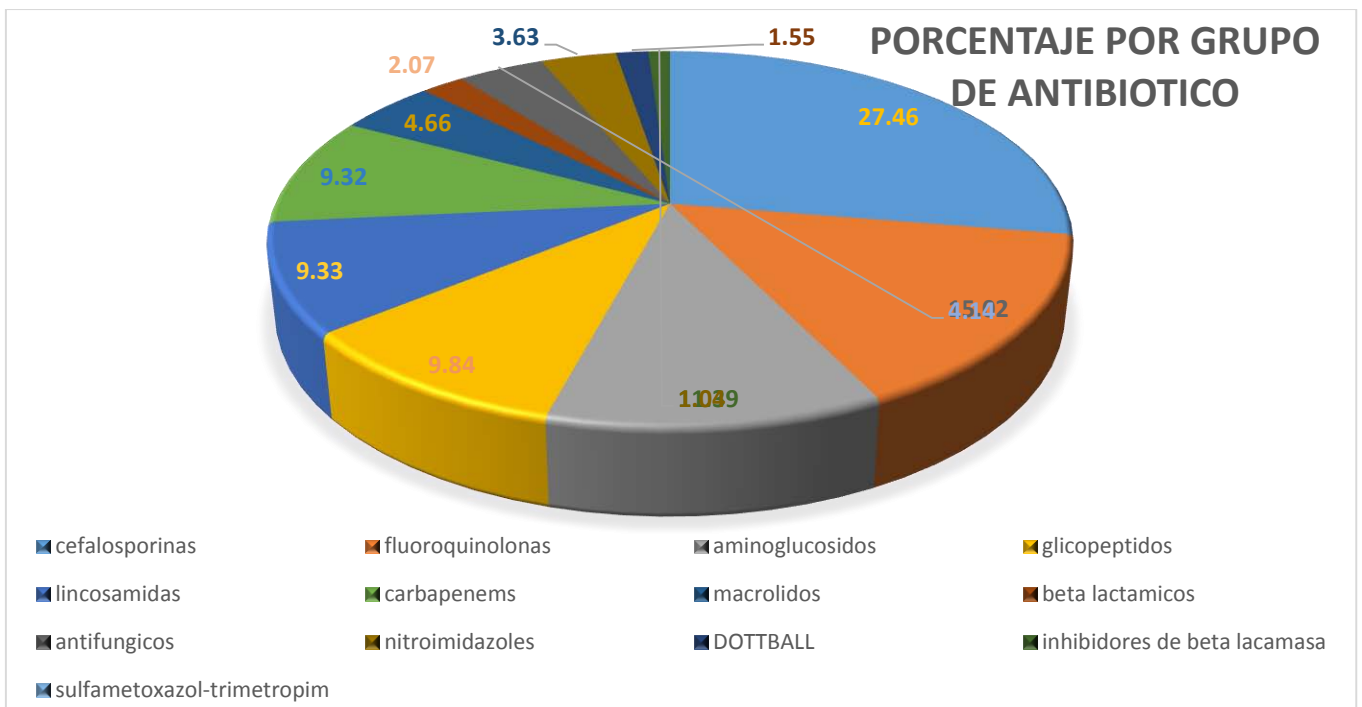
### TIPO DE ANTIBIÓTICO RECIBIDO

| antibiótico                | frecuencia por antibiótico | frecuencia por grupos | frecuencia por antibiótico | porcentaje por grupos |
|----------------------------|----------------------------|-----------------------|----------------------------|-----------------------|
| ceftriaxona                | 40                         |                       | 20.73                      |                       |
| ceftazidima                | 11                         |                       | 5.70                       |                       |
| cefepime                   | 2                          |                       | 1.04                       |                       |
| cefalosporinas             |                            | 53                    |                            | 27.46                 |
| ciprofloxacina             | 13                         |                       | 6.74                       |                       |
| gatifloxacina              | 1                          |                       | 0.52                       |                       |
| moxifloxacino              | 10                         |                       | 5.18                       |                       |
| levofloxacina              | 5                          |                       | 2.59                       |                       |
| fluoroquinolonas           |                            | 29                    |                            | 15.02                 |
| gentamicina                | 2                          |                       | 1.04                       |                       |
| amikacina                  | 20                         |                       | 10.36                      |                       |
| aminoglucosidos            |                            | 22                    |                            | 11.39                 |
| vancomicina                | 19                         |                       | 9.84                       |                       |
| glicopeptidos              |                            | 19                    |                            | 9.84                  |
| clindamicina               | 18                         |                       | 9.33                       |                       |
| lincosamidas               |                            | 18                    |                            | 9.33                  |
| imipenem                   | 11                         |                       | 5.70                       |                       |
| meropenem                  | 7                          |                       | 3.63                       |                       |
| carbapenems                |                            | 18                    |                            | 9.32                  |
| claritromicina             | 7                          |                       | 3.63                       |                       |
| talitromicina              | 2                          |                       | 1.04                       |                       |
| macrolidos                 |                            | 9                     |                            | 4.66                  |
| amoxicilina                | 1                          |                       | 0.52                       |                       |
| piperacilina               | 2                          |                       | 1.04                       |                       |
| dicloxacilina              | 1                          |                       | 0.52                       |                       |
| beta lactamicos            |                            | 4                     |                            | 2.07                  |
| anfotericina B             | 2                          |                       | 1.04                       |                       |
| fluconazol                 | 6                          |                       | 3.11                       |                       |
| antifungicos               |                            | 8                     |                            | 4.14                  |
| metronidazol               | 7                          |                       | 3.63                       |                       |
| nitroimidazoles            |                            | 7                     |                            | 3.63                  |
| DOTTBALL                   | 3                          | 3                     | 1.55                       | 1.55                  |
| tazobactam                 | 2                          |                       | 1.04                       |                       |
| Inh. beta lacamasa         |                            | 2                     |                            | 1.04                  |
| sulfametoxazol-trimetropim | 1                          |                       | 0.52                       |                       |
| otros                      |                            | 1                     |                            | 1.35                  |

Fig. 7 Tabla de distribución de la variable: tipo de antibiótico recibido



Graf. 7.1 Distribución de la variable: tipo de antibiótico recibido frecuencia por grupos



Graf. 7.2 Distribución de la variable: tipo de antibiótico recibido porcentaje por grupos

De los antibióticos recibidos el grupo más frecuente fue el de cefalosporinas (n=53), (27.46%) y de este grupo el mas frecuente es la ceftriaxona (n=40), (20.73%). El segundo en frecuencia fue el grupo de las fluoroquinolonas (n=29), (15.02%), ciprofloxacina (n=13), (6.74%).el tercer grupo en frecuencia corresponde a los aminoglucosidos (n=22), (11.39%) y el antibiótico más frecuente dentro de este grupo es la amikacina (n=20), (10.36%). El cuarto grupo en frecuencia es de los glicopeptidos (n=19), (9.84%), y en este grupo el más frecuente y único tipo de antibiótico administrado es la vancomicina (n=19), (9.84%). El quinto grupo en frecuencia es de las lincosamidas (n=18), (9.33%); y en este grupo el único antibiótico usado fue la clindamicina (n=18), (9.33%). El sexto grupo en frecuencia corresponde a los carbapenems (n=18),(9.32%) y el mas frecuente en este grupo fue imipenem (n=11), (5.70%). Estos seis grupos representan el 82 % de todos los antibióticos administrados. Los siguientes grupos en frecuencia corresponden a los macrólidos, beta lactámicos, nitroimidazoles inhibidores de beta lactamasa y otros.

### ADMINISTRACIÓN DE INMUNOSUPRESORES

| administración de inmunosupresores | frecuencia | porcentaje |
|------------------------------------|------------|------------|
| si recibió                         | 22         | 29.73      |
| no recibió                         | 52         | 70.27      |
| TOTAL                              | 74         | 100.00     |



Fig. 8 Distribución de la variable Administración de inmunosupresores

Graf. 8 Distribución de la variable Administración de inmunosupresores

Se administraron inmunosupresores a 22 pacientes (29%) e inhibidores de secreción del ácido gástrico a 67 pacientes (90%) sin especificar el tipo de inhibidor.



### ADMINISTRACIÓN DE INHIBIDORES DEL ACIDO GÁSTRICO

| administración de inhibidores de A. Gástrico | frecuencia | porcentaje |
|--|------------|------------|
| si recibió                                   | 67         | 90.54      |
| no recibió                                   | 7          | 9.46       |
| TOTAL  | 74         | 100.00     |

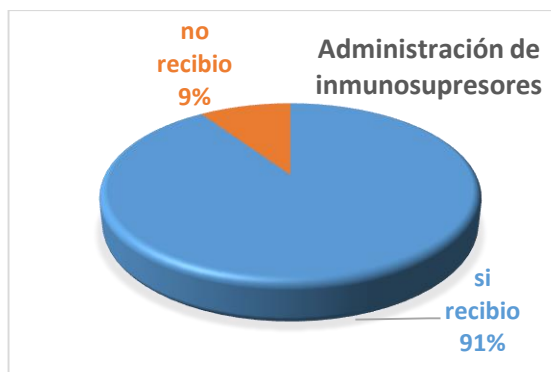


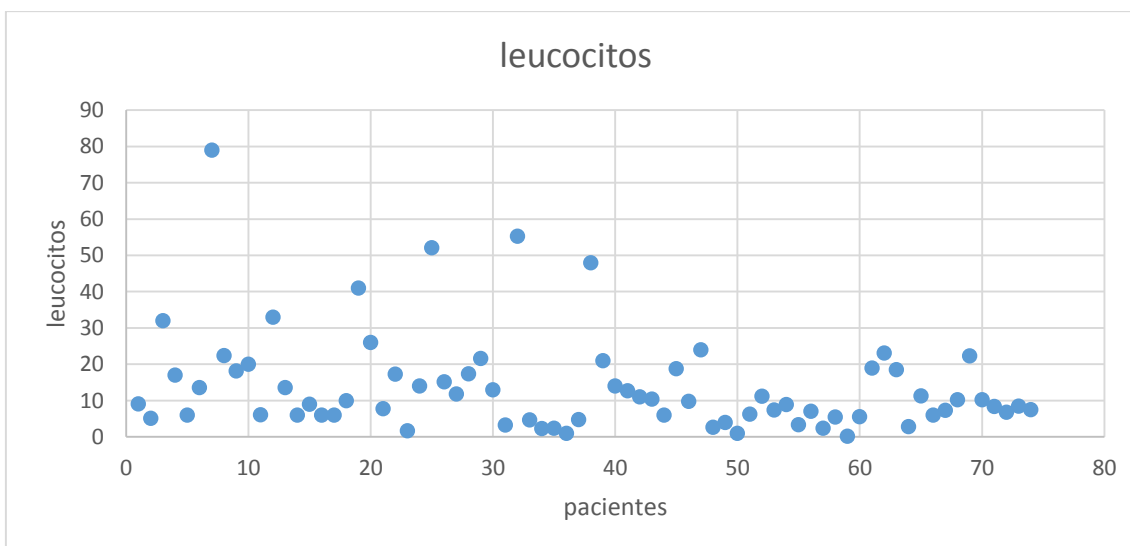
Fig. 9 Distribución de la variable Administración de inmunosupresores

Graf. 9 Distribución de la variable Administración de inmunosupresores

### RECUENTO DE LEUCOCITOS

| leucocitos              | frecuencia | porcentaje | porcentaje valido |
|-------------------------|------------|------------|-------------------|
| 4.8-10.8.x10e3/ $\mu$ L | 14         | 18.92      | 18.92             |
| < 4.8.x 10e3/uL         | 32         | 43.24      | 43.24             |
| > 10.8x10e3/uL          | 28         | 37.84      | 37.84             |
| TOTAL                   | 74         | 100.00     | 100.00            |

Fig. 10 Distribución de la variable: recuento de leucocitos



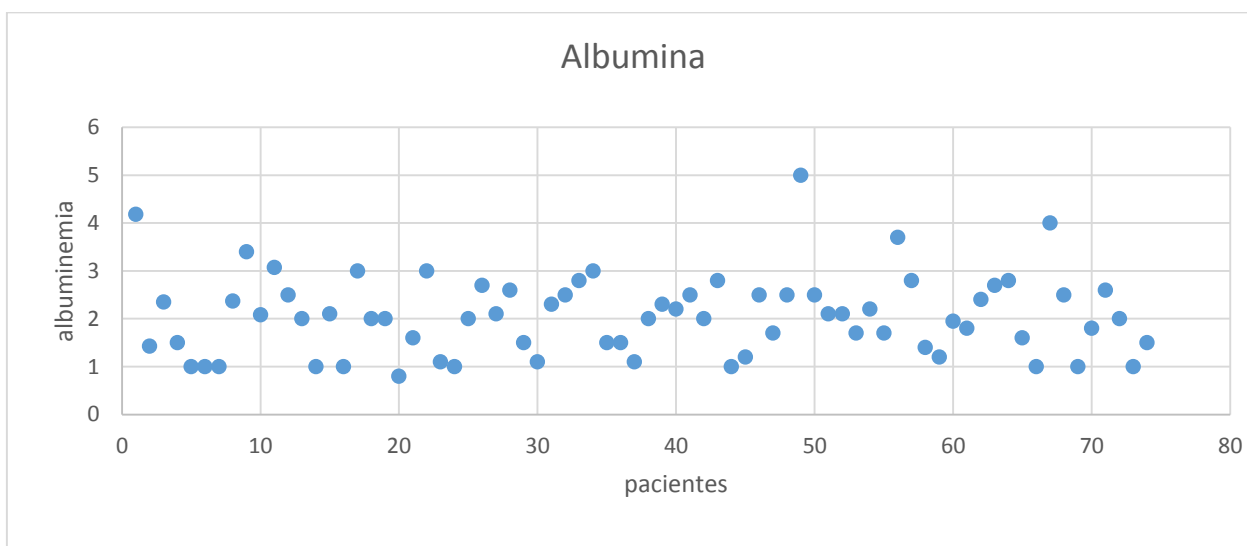
Graf. 10 Distribución de la variable: recuento de leucocitos

Se evaluaron los niveles de leucocitos y albumina sérica, y se analizaron en tablas de dispersión: el 43 % de los pacientes presentaban leucopenia, el 37% presentaba leucocitosis y el 18 % tenia valore normales. La albúmina sérica estaba disminuida a menos de 3.0 g/dL en el 87 % de los casos.

### ALBUMINA SÉRICA

| albumina   | Frecuencia | porcentaje | porcentaje valido |
|------------|------------|------------|-------------------|
| > 3.0 g/dL | 9          | 12.16      | 12.16             |
| < 3.0 g/dL | 65         | 87.84      | 87.84             |
| TOTAL      | 74         | 100.00     | 100.00            |

Fig. 11 Distribución de la variable: niveles de albumina



Graf. 11 Distribución de la variable: niveles de albumina

El diagnostico de premortem de colitis pseudomembranosa se realizo solo en 6 casos (8%) en el resto de los casos (n=68), (91%), el diagnóstico de colitis pseudomembranosa fue un hallazgo de autopsia, como diagnóstico anatómo-patológico final principal o secundario.

## DIAGNÓSTICO PREMORTEM DE COLITIS PSEUDOMEMBRANOSA

| Diagnóstico                | frecuencia | porcentaje |
|----------------------------|------------|------------|
| diagnóstico de colitis     | 6          | 8.11       |
| sin diagnóstico de colitis | 68         | 91.89      |
| total                      | 74         | 100.00     |

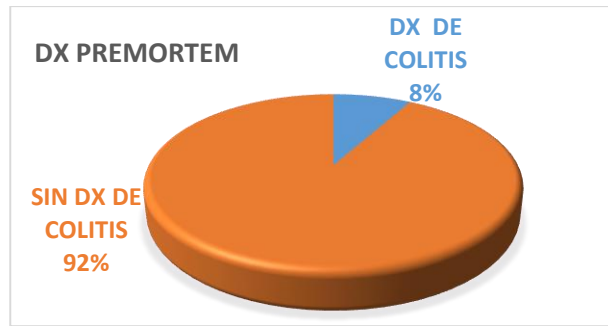


Fig. 12 Distribución de la variable diagnóstico premortem

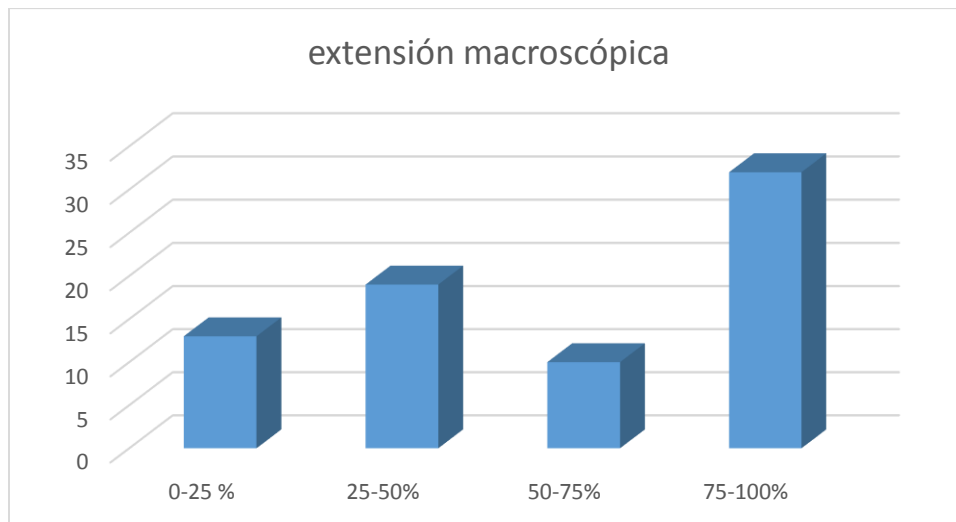
Graf. 12 Distribución de la variable diagnóstico premortem

El estudio macroscópico de los casos mostro cuatro patrones anatómicos, 13 casos (17%) tenían afectación del 0-25% de la superficie luminal colónica, 19 casos (25%) tenían afectación del 25 al 50% del colon, 10 casos (13%) afectación del 50 al 75%) y la mayoría de los casos (n=32) (43%) tenían afectación del 75 a 100% del colon. El estudio microscópico mostro la siguiente distribución: 19 casos (25%) tenían afectación focal del la mucosa colónica, 34 casos (46%) tenían afectación multifocal y 21 casos (28%) presentaron afectación difusa de la pared del colon. En cada uno de los casos el diagnostico microscópico fue categórico, con la presencia de todas las características morfológicas mencionadas en los criterios de inclusión, de tal forma que la correlación macro y microscópica fue de 100 %.

## EXTENSIÓN MACROSCÓPICA DE COLITIS PSEUDOMEMBRANOSA

| extensión macroscópica | frecuencia | porcentaje | porcentaje valido |
|------------------------|------------|------------|-------------------|
| 0-25 %                 | 13         | 17.57      | 17.57             |
| 25-50%                 | 19         | 25.68      | 25.68             |
| 50-75%                 | 10         | 13.51      | 13.51             |
| 75-100%                | 32         | 43.24      | 43.24             |
| TOTAL                  | 74         | 100.00     | 100.00            |

Fig. 13 Distribución de la variable: extensión macroscópica

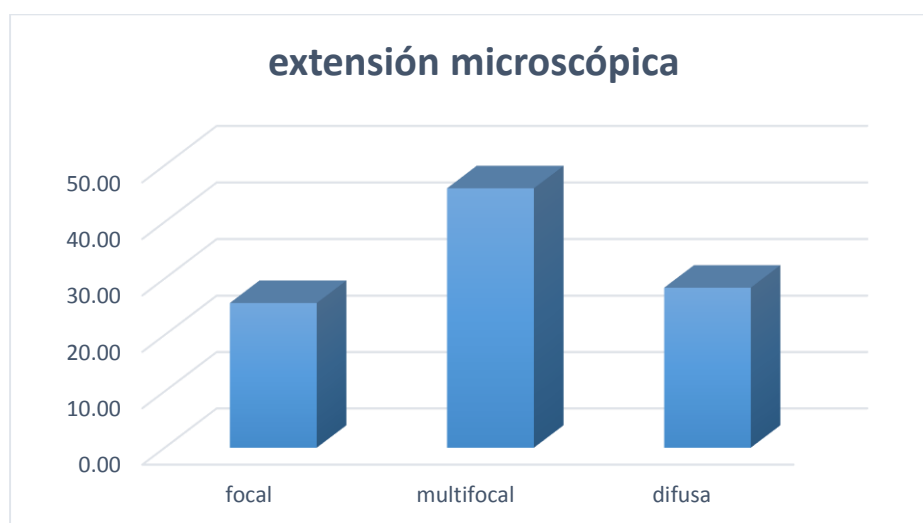


Graf. 13 Distribución de la variable: extensión macroscópica

### EXTENSIÓN MICROSCÓPICA DE COLITIS PSEUDOMEMBRANOSA

| Extensión microscópica | frecuencia | porcentaje | porcentaje valido |
|------------------------|------------|------------|-------------------|
| focal                  | 19         | 25.68      | 25.68             |
| multifocal             | 34         | 45.95      | 45.95             |
| difusa                 | 21         | 28.38      | 28.38             |
| TOTAL                  | 74         | 100.00     | 100.00            |

Fig. 14 Distribución de la variable: extensión microscópica



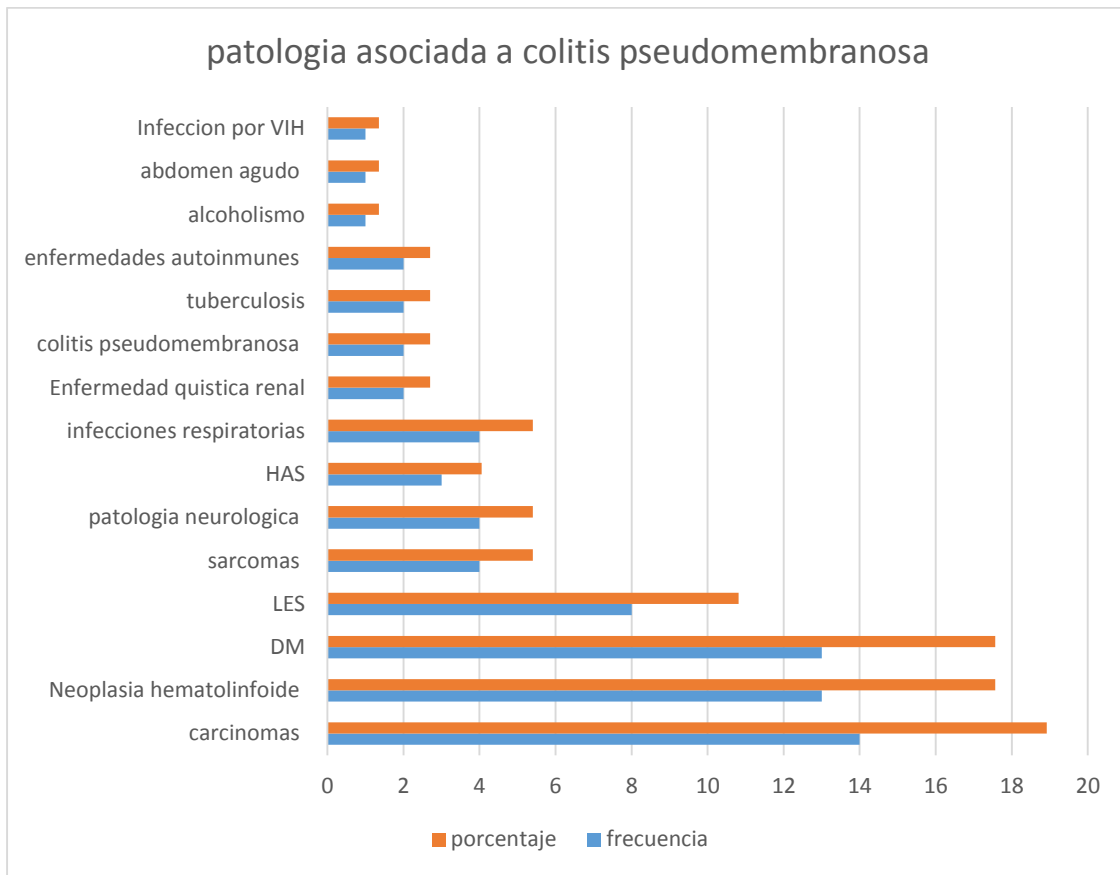
Graf. 14 Distribución de la variable: extensión microscópica

**PATOLOGÍAS ASOCIADAS A COLITIS PSEUDOMEMBRANOSA**

| patología asociada          | frecuencia | porcentaje | porcentaje valido |
|-----------------------------|------------|------------|-------------------|
| carcinomas                  | 14         | 18.92      | 18.92             |
| Neoplasia hematolinfoide    | 13         | 17.57      | 17.57             |
| Diabetes mellitus           | 13         | 17.57      | 17.57             |
| Lupus eritematoso sistémico | 8          | 10.81      | 10.81             |
| sarcomas                    | 4          | 5.41       | 5.41              |
| patología neurológica       | 4          | 5.41       | 5.41              |
| HAS                         | 3          | 4.05       | 4.05              |
| Infecciones respiratorias   | 4          | 5.41       | 5.41              |
| Enfermedad quística renal   | 2          | 2.70       | 2.70              |
| colitis pseudomembranosa    | 2          | 2.70       | 2.70              |
| tuberculosis                | 2          | 2.70       | 2.70              |
| enfermedades autoinmunes    | 2          | 2.70       | 2.70              |
| alcoholismo                 | 1          | 1.35       | 1.35              |
| abdomen agudo               | 1          | 1.35       | 1.35              |
| Infección por VIH           | 1          | 1.35       | 1.35              |
| total                       | 74         | 100.00     | 100.00            |

Fig. 15 Distribución de la variable: patologías asociadas

Las cuatro entidades patológicas asociadas con mayor frecuencia a colitis pseudomembranosa en este estudio fueron: Carcinomas invasores en estadios avanzados con y sin metástasis (n=14) 19.9%; Neoplasias hematolinfoides (n=13), (17%); Diabetes mellitus tipo II (n=13), (17%) y lupus eritematoso sistémico (n=8), (11%). Las siguientes patologías en frecuencia mostraron una distribución similar: sarcomas, patología neurológica, hipertensión arterial sistémica e infecciones respiratorias, en cada caso tuvieron una frecuencia de n=4 que representa un 4% respectivamente.



Graf. 15 Distribución de la variable: patologías asociadas

## 8. Discusión y análisis de los resultados

En un análisis comparativo el diagnóstico de colitis pseudomembranosa en material de autopsia en el Hospital General de México, es un hallazgo relativamente frecuente comparado con, el diagnóstico de esta misma entidad en biopsias endoscópicas, en la revisión de 11 años de 2003 a 2013 se encontraron 74 casos documentados a razón de 7 casos en promedio por año. En el mismo periodo de tiempo solo se tiene 5 casos de colitis pseudomembranosa diagnosticada en patología quirúrgica. Si comparamos con el diagnóstico clínico esta entidad resulta una patología aún más frecuente ya que el diagnóstico clínico de esta serie solo se realizó en 6 de los 74 casos.

Las hallazgos microscópicos de los distintos casos fueron heterogéneos y a la vez representativos de lo descrito en la literatura, para esta entidad, de manera indistinta se observaron lesiones focales tipo nodulares, polipoides, fungantes y lesiones difusas que

formaban verdaderas pseudomembranas con extensión variable. Casi la mitad de los casos (43%) la afectación fue del 75 al 100% de la superficie luminal de colon, es decir una pancolitis. En cuanto a las características microscópicas, el patrón más frecuente fue el multifocal con un 46 % de frecuencia. En todos los casos la afectación de la pared colónica fue superficial, con preservación de la profundidad de las criptas y edema en la lámina propia, las capas más profundas: muscular y serosa estaban respetadas en todos los casos.

El rango de edad más frecuente con CP fue de 40 a 70 años de edad y correspondió al 58 % de los casos, y se presentó con muy poca frecuencia en menores de 20 años, solo un 4% en este grupo, el promedio de edad en esta serie es 54 años y es menor a lo reportado en la literatura que indica que el promedio de edad que implica riesgo para desarrollo de la enfermedad es de 60 años. En esta serie de autopsias el factor género fue indistinto, prácticamente el 50 % corresponde a hombres y el 50 % a mujeres, por lo que no se puede demostrar asociación.

El tiempo de internamiento promedio fue de 14 días, se registraron pocos casos (n=8), en los que el periodo de internamiento fue de uno a dos días y en estos casos en particular no es posible saber si de manera ambulatoria estuvieron recibiendo algún antibiótico o estuvieron expuestos a otro tratamiento u otros factores de riesgo.

Otros dos factores de riesgo que se analizaron fueron la administración de inmunosupresores y la administración de inhibidores de ácido gástrico, 22 pacientes (30%) recibieron inmunosupresores y de estos 8 tenían LES y 2 enfermedades autoinmunes. La gran mayoría, el 90%, de los pacientes recibieron inhibidores del ácido gástrico. Otras variables que se presentaron frecuencia elevada fueron la hipoalbuminemia presente en el 87 % de los casos, y la leucopenia presente en el 48 % de los casos.

El factor de riesgo mejor caracterizado en la literatura es la historia administración de previa de antibióticos, De los 74 pacientes, 64 (86 %) tienen el antecedente de administración de antibióticos por vía oral o parenteral, solo 10 pacientes (13%) no tienen antecedente de haber recibido antibiótico. Según la literatura y las series clínicas el riesgo de colitis aumenta a partir del uso de tres antibióticos y los antibióticos que se relacionan con mayor frecuencia a colitis pseudomembranosa son las cefalosporinas y las quinolonas, en nuestra serie el máximo número de antibióticos administrados por paciente fue de 7 y el mínimo de 0, el promedio de antibióticos recibidos fue de 3 por paciente .

Los antibióticos más frecuentes fueron las cefalosporinas, (n=53) y de este grupo el más frecuente fue la ceftriaxona (n=40). El segundo en frecuencia fue el grupo de las fluoroquinolonas (n=29), y el antibiótico más frecuente en este grupo fue ciprofloxacina (n=13), el tercer grupo en frecuencia corresponde a los aminoglucosidos (n=22), y el antibiótico más frecuente dentro de este grupo es la amikacina (n=20), El cuarto grupo en frecuencia es de los glicopeptidos (n=19), y en este grupo el más frecuente y único tipo de antibiótico administrado es la vancomicina (n=19).

Entre las patologías que fueron diagnóstico final principal del estudio de autopsia, Las cuatro entidades patológicas asociadas con mayor frecuencia a colitis pseudomembranosa en este estudio fueron: Carcinomas invasores 20%, Neoplasias hematolinfoides, 17%

Diabetes mellitus tipo II 17% y lupus eritematoso sistémico 11%.

Finalmente se hizo la asociación de los factores de riesgo clínicos en los casos que tuvieron pancolitis (afectación del 75-100% del colon). En estos 32 casos el número de factores que se juntaron por cada uno fue de 5 factores de riesgo en promedio, con un máximo de 8 factores y un mínimo de 4 factores. En relación con lo reportado en la literatura acerca de factores de riesgo, se analizaron 8 factores, de los cuales 3 tuvieron un comportamiento diferente a lo descrito en las series clínicas de “*Diarrea asociada a Clostridium difficile*” de Magdalena Gardilic F. y colaboradores y en los trabajos de A. Ramírez-Rosales. La variable edad tuvimos un promedio de 54 años y esta reportado en la literatura mayor riesgo a partir de los 60 años, el género femenino constituye un factor de riesgo pero en nuestra serie el género resulto ser indistinto para esta patología. El promedio de días de internamiento en nuestro trabajo fue de 14, una semana menor a lo que se ha descrito ya que el riesgo aumenta a partir del día 20 de internamiento. Los otros cinco factores de riesgo analizados: hipoalbuminemia, leucopenia o leucocitosis, patología severa asociada y administración de antibióticos en los casos de pancolitis resultaron tener un comportamiento similar a lo reportado en la literatura.

## **9. Conclusiones**

La colitis pseudomembranosa es una entidad clínico-patológica bien descrita, si bien la etiología es de naturaleza eminentemente infecciosa, su patogenia y el grado de severidad es multifactorial. La frecuencia de esta entidad en patología postmortem es relativamente frecuente si la comparamos con el diagnóstico de la misma entidad por biopsia y mas



frecuente aun si endoscópica, en el mismo lapso de tiempo solo se registraron 5 casos de colitis pseudomembranosa y se convierte en una patología frecuente al analizarla en el contexto clínico adecuado, en nuestra población de 74 casos con colitis pseudomembranosa solo fueron diagnosticados en vida 6 y en ninguno de estos seis casos se realizó pruebas serológicas ni cultivo, sino más bien, el diagnóstico fue clínico, por sospecha de diarrea asociada a antibióticos. Esto indica claramente que es una patología subdiagnosticada y que requiere un alto índice de sospecha. El diagnóstico anatómo-patológico es posible en todos los casos es eminentemente morfológico y los criterios macro y microscópicos de la lesión son característicos y tuvieron una correlación del 100%. Contrario a lo demostrado en otras publicaciones, donde la edad mayor a 60, género femenino, internamiento prolongado están asociados a alto riesgo, en nuestra serie estas variables resultaron ser menos significativas en comparación con otros factores de riesgo reportados en la literatura; así los factores que presentaron asociación mas frecuente fueron: antibioticoterapia previa, hipoalbuminemia, leucopenia, administración de inhibidores del ácido gástrico y patología asociada severa.

## 10. referencias bibliográficas

1. S. Dial, J.A. Delaney, A.N. Barkun Use of gastric acid suppressive agents and the risk of community acquired *Clostridium difficile* associated disease *J Am Med Assoc*, 23 (2007), pp. 2989-2995
2. S. Bhangu, A. Bhangu, A. Nightingale, Mortality and risk stratification in patients with *Clostridium difficile*-associated diarrhoea, *Colorectal Dis*, 12 (2010), pp. 241-246  
Medline
3. Pareja T. Diarrea asociada a *Clostridium difficile* en el paciente anciano. *Rev Clin Esp*. 2007;207:86-90.
4. Bagwell CE, Langham Jr MR, Mahaffey SM, Talbert JL, Shandling B: Pseudomembranous colitis following resection for Hirschsprung's disease. *J Pediatr Surg* 1992; 27:1261-1264.
5. Cameselle-Teijeiro J, Abdulkader I, Forteza J: Signet-ring cell change in pseudomembranous colitis versus signet-ring cell carcinoma [letter]. *Am J Surg Pathol* 2004; 28:1111
6. Damiani S, Campidelli C: Pseudomembranous colitis with signet-ring cells. *Histopathology* 2002; 41:176-177
7. S. Dial, J.A. Delaney, A.N. Barkun
8. Use of gastric acid suppressive agents and the risk of community acquired *Clostridium difficile* associated disease, *J Am Med Assoc*, 23 (2007), pp. 2989-2995.
9. Fica A, Luzoro A, Llanos C et al. Brote de infección intrahospitalaria por *Clostridium difficile*. *Revista Hospital Clínico U. de Chile* 1999; 10: 328-32
10. Wolff M J. Diarrea asociada a antibióticos: ¿un mal inevitable? *Rev Chil Infect* 1996; 13: 69-74.
11. Valenzuela M E, Lobos T, Valenzuela A. Sensibilidad antimicrobiana de *Clostridium difficile* *Rev Méd Chile* 1987; 115: 858-62
12. Johnson S, Clabots C R, Linn F V, Olson M M, Peterson L R, Gerding D N. Nosocomial *Clostridium difficile* colonization and disease. *Lancet* 1990; 336: 97-100.