

Colitis inducida por antibióticos

Dr. Roberto M. Cedillo Rivera*
Dra. Martha E. Morales Castillo*

Introducción

La colitis secundaria a la administración de antibióticos, es una complicación frecuente en el tratamiento de las enfermedades infecciosas.¹⁻⁵ Los primeros antibióticos implicados fueron tetraciclina y cloranfenicol,⁶⁻⁷ sin embargo en los últimos 10 años se dio mayor importancia a clindamicina, lincomicina y ampicilina por su mayor asociación con esta enfermedad.³⁻⁵

Puede manifestarse únicamente como diarrea banal de menos de una semana de duración, o adquirir la forma grave de colitis pseudomembranosa (CPM) cuyo curso puede ser fatal.^{3-5, 8-14} La mayor parte de los casos han sido descritos en adultos;^{3-7, 9-10, 14-15} en niños al parecer el problema es menos frecuente^{8, 12-13, 6, 21} y se ha informado de casos aislados.

Dado el amplio uso de antibióticos en nuestro medio y en no pocas ocasiones el abuso de ellos, es importante conocer las características de esta enfermedad.

Cuadro clínico

Los signos y síntomas más frecuentes de la CPM son:^{3-5, 9-10, 14-15} diarrea, que puede ser acuosa o mucosanguinolenta, de inicio brusco, fiebre, calosfrío, dolor cólico abdominal, náuseas, vómito, tenesmo y el paciente puede encontrarse deshidratado, hipotenso, con signos de choque. Habitualmente hay leucocitosis; la citología fecal muestra abundantes leucocitos polimorfonucleares. El número de evacuaciones varía de 8 a 30, la duración de la diarrea es de 1 a 8 semanas y puede aparecer en el transcurso del tratamiento antibiótico o hasta 2 semanas después de terminado éste.

La rectoscopia muestra mucosa colónica edematosa, hiperémica, friable, con ulceraciones superficiales y placas blanco amarillentas adosadas a la mucosa de 1 a 5 mm de

diámetro y que pueden confluir. La biopsia revela pseudomembranas que se componen de leucocitos polimorfonucleares, fibrina y detritus celulares. La mucosa muestra focos de necrosis epitelial, erosión y exudado fibrino-purulento. En la lámina propia hay edema con infiltrado leucocitario. La submucosa muestra congestión y edema. Puede haber pseudopólipos. Radiográficamente se observa dilatación de asas de intestino con niveles aire-líquido, en ocasiones hay líquido libre en cavidad peritoneal; el estudio de colon con medio de contraste lo muestra edematoso, festoneado y con ulceraciones de la mucosa, aunque estos datos no son específicos de la enfermedad. No hay neumatosis intestinal ni aire en el sistema porta. Puede haber complicaciones como abdomen agudo, hemorragia rectal, perforación, estado de choque, septicemia, peritonitis. La mortalidad varía de 0 a 40 por ciento. Cuando el paciente sobrevive habitualmente no hay secuelas en el colon.

El cuadro clínico descrito en niños es similar aunque se informan más complicaciones como hiponatremia, hipoalbuminemia, acidosis metabólica, derrame pericárdico, edema pulmonar, necrosis renal cortical, úlceras de stress, edema cerebral, choque tóxico, peritonitis, perforación colónica y septicemia con mortalidad de 30 a 40 por ciento.¹³ La mayoría de pacientes pediátricos son escolares y adolescentes.^{8, 12-13, 16-19} Los informes en lactantes son escasos.^{17, 20-21} El caso clínico publicado a edad más temprana, es el de un recién nacido de 10 días.¹⁸

Price y col.¹⁵ resumen la evolución clínica en 29 pacientes con CPM. (cuadro 1).

Antibióticos

Se ha relacionado a muchos antibióticos con la aparición de CPM. Los primeros fueron tetraciclina y cloranfenicol⁶⁻⁷ y posteriormente han sido mencionados amoxicilina,²¹

* Servicio de Pre-escolares. Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional. IMSS.



Cuadro 1. Evolución clínica de 29 pacientes con colitis pseudomembranosa según Price y col.¹⁵

		Edad: 12 a 77 años Promedio 51 años 11 hombres y 18 mujeres	
<i>Evolución</i>		<i>Historia</i>	
Fallecidos	8	Sin antecedentes de	
(todos mayores de 55 años)		antibioticoterapia	2
Se recuperaron	21	Antibioticoterapia	
Colectomía en 8 pacientes de		reciente (hasta	
los cuales 4 fallecieron		21 días antes)	27
<i>Hallazgos sigmoidoscópicos</i> (en 21)		Diarrea	
Placas blanco-amarillentas	14	Comenzó durante la	
Alteraciones inespecíficas	6	antibioticoterapia	19
Normal	1	Después de terminada	10
<i>Enfermedad asociada</i>		<i>Principales síntomas</i>	
Enfermedad grave	6	Diarrea	25
Post-operatorio de		Abdomen agudo	3
cirugía mayor	14	Cambios en el hábito	
Infección banal	8	intetinal	1
Casos ortopédicos	6		
Sin enfermedad asociada	1		

cefalosporinas,¹⁴ penicilina,²² dicloxacilina,¹⁷ rifampicina,²³ cotrimoxazol,²⁴ metranidazol,²⁵ lincomicina,^{9 10} ampicilina^{4 5 12 16} y clindamicina.^{3 5 9 11} Este último es al que se le ha dado mayor importancia por la alta frecuencia con la que induce CPM.^{3 5}

Tedesco³ en estudio prospectivo de 200 pacientes que recibieron clindamicina encontró que apareció diarrea en 21 por ciento de ellos y 10 por ciento desarrolló CPM. No hubo relación con la dosis empleada. Fue más frecuente cuando se administró por vía oral. Los pacientes en quienes el diagnóstico se efectuó

rápidamente y el antibiótico fue suspendido, la diarrea desapareció en el transcurso de la primera semana de evolución; cuando el diagnóstico se retrasó y el antibiótico se siguió administrando, la diarrea se prolongó hasta por 26 días. En los pacientes que desarrollaron CPM, el examen proctoscópico 2 y 6 meses después del episodio, mostró mucosa de colon normal.

Lusk⁴ estudió los efectos secundarios gastrointestinales de clindamicina y ampicilina en otro grupo de pacientes. De 104 que recibieron clindamicina 29.8 por ciento desarro-

lló diarrea y 1.9 por ciento CPM. De 138 que recibieron ampicilina 17.3 por ciento desarrolló diarrea y 0.7 por ciento CPM. Hubo correlación positiva entre la tendencia a desarrollar diarrea y la presencia de enfermedad grave.

Gurwith⁵ en otro estudio prospectivo de diarrea asociada a administración de clindamicina y ampicilina, encontró que los pacientes que recibieron la primera 18 por ciento desarrolló diarrea y 2 por ciento CPM. De los que recibieron ampicilina 5 por ciento desarrolló diarrea y 0.3 por ciento CPM. Hubo correlación positiva con la edad: después de los 60 años, la aparición de diarrea y CPM fue más frecuente. No hubo correlación con la duración del tratamiento, dosis total o vía de administración.

Randolph¹¹ en un estudio prospectivo de 1484 niños manejados en forma ambulatoria con clindamicina por 10 días, encontró que apareció diarrea únicamente en 2.6 por ciento de ellos, que en promedio apareció al 5º día de antibioticoterapia. Ninguno tuvo complicaciones graves, la diarrea fue acuosa y desapareció en promedio 8 días después de haber suspendido la clindamicina. No hubo casos de CPM.

Llama la atención que los aminoglucósidos por vía parenteral no han sido relacionados con CPM.

Etiología

La colitis pseudomembranosa como tal fue bien establecida antes de la era de los antibióticos y la primera comunicación fue en 1893, secundaria a gastrectomía total. Los casos publicados posteriormente, en su mayoría están relacionados con cirugía abdominal aunque también se informaron casos secundarios a otros procesos como fractura espinal, obstrucción intestinal y enfermedad isquémica cardiovascular.¹

A partir de 1950, hay pocos casos publicados secundarios a cirugía y desde esa década empezaron a aparecer informes de CPM secundarios al empleo de antibióticos, que ya han sido mencionados.

Desde ese entonces la enfermedad interesó a diversos grupos de investigadores y en esa década el *S aureus* adquirió gran impor-

tancia al aislarse de las heces de pacientes con esta entidad.²⁶ Sin embargo no se pudo demostrar su participación en la enfermedad al fracasar el intento de reproducirla experimentalmente²⁷ y ante el conocimiento de que en la población sana es posible aislarlo hasta en 30 por ciento.²⁸

Otros factores estudiados fueron: insuficiencia vascular del intestino,²⁹ participación viral,⁴ alteraciones en la cantidad de sales biliares primarias de colon,³⁰ efectos tóxicos de metabolitos de los antibióticos y fenómeno de Schwartzman localizado,¹⁵ sin comprobarse la participación etiológica de éstos fenómenos.

En 1977 Larson y col. descubrieron una toxina en las heces de pacientes con CPM inducida por antibióticos, que produce efecto citotóxico en células de cultivo de tejidos.^{22, 31} Rifkin y col. demostraron que el efecto citotóxico de la toxina se neutraliza con antitoxina de *Clostridium sordellii*.³² Diversos grupos de investigadores (Bartlett, Rifkin, Larson) pudieron reproducir la enfermedad en hamsters al administrarles clindamicina y desarrollar éstos enterocolitis (similar a la observada en el humano); si se obtiene un filtrado acelular de las heces de éstos animales y se les administra a otros hamsters, éstos también desarrollarán colitis, y aún más, si este filtrado se les inyecta intraperitonealmente, produce peritonitis, hemorragia intraabdominal y ocasiona su muerte. De los cultivos de heces de hamsters con enterocolitis inducida por clindamicina se lograron aislar varias especies de clostridios. Si se obtiene un sobrenadante estéril de un centrifugado de éstos cultivos y se inyecta intracelalmente a otros hamsters, desarrollan enterocolitis.³³⁻³⁵ Estos experimentos señalaban que la causa de la enfermedad era un agente infeccioso capaz de producir una toxina que era la directamente responsable de la misma.

Estudios subsecuentes identificaron a *Clostridium difficile* como productor de dicha toxina, que es responsable de la colitis inducida por antibióticos y que en su expresión más grave adquiere la forma de colitis pseudomembranosa.³⁶⁻³⁸

Se ha descartado que *C. sordellii* interven-

ga en la etiología de la enfermedad y el hecho de que su antitoxina neutralice el efecto citotóxico en células de cultivo de tejidos causado por la toxina de *C. difficile*, se debe a reacción cruzada inmunológica.

La toxina ha sido más o menos bien caracterizada: es termolábil, se inactiva a un pH de 4 y 9, incrementa la permeabilidad vascular, produce ileotiflitis en hamsters cuando se inyecta intracecalmente, tiene un peso molecular aproximado de 530,000 y está compuesta de dos subunidades, parece ser protoplasmática y es liberada al medio ambiente cuando se lisa la célula; produce efecto citotóxico en células de cultivo de tejidos especialmente en las de riñón de hamster, fibroblastos humanos y de ratón y células amnióticas humanas; se desconoce su mecanismo de acción aunque se ha sugerido que estimula la actividad de la guanil ciclasa.^{36 38 39 43} Recientemente Taylor y col. descubrieron que en realidad *C. difficile* produce dos tipos de toxina con propiedades físicas y biológicas diferentes.⁴⁴

Con los descubrimientos referidos previamente, se acepta actualmente que la colitis pseudomembranosa y las formas menos graves de colitis inducida por antibióticos, es producida por la o las toxinas de *C. difficile*, éste último resistente a los antibióticos empleados, lo que permite su sobrecrecimiento en colon y la producción de toxina en grandes cantidades, explicando tanto los hallazgos clínicos como endoscópicos e histológicos de la enfermedad. Un hecho clínico que permite apoyar aún más lo anterior es que *C. difficile* es sensible a la vancomicina y los pacientes con colitis inducida por antibióticos, mejoran con la administración de este antibiótico, concomitantemente con la desaparición de la toxina y el microorganismo de las heces.⁴⁵

Por otro lado, hay varios hechos clínicos que nos indican que el empleo de antibióticos no es el único factor condicionante para el sobrecrecimiento de *C. difficile* en colon y su producción de toxina: a) Muchos de los pacientes que desarrollan colitis pseudomembranosa inducida por antibióticos tienen enfermedades graves asociadas;^{3 4} b) la colitis pseudomembranosa como tal fue reconocida desde finales del siglo pasado (antes de la era

de los antibióticos) y habitualmente se asociaba a post-operatorios de cirugía abdominal;⁴⁶ c) se han publicado varios casos de colitis pseudomembranosa por *C. difficile* de aparición aparentemente espontánea, sin antecedentes de ingestión de antibióticos;^{20 47 49} d) también ha sido publicado el hallazgo de la toxina de *C. difficile* en pacientes con enfermedad inflamatoria crónica del colon (colitis crónica inespecífica y enfermedad de Crohn) sin antecedente de haber recibido antibiótico. Los pacientes mejoraron con la administración de vancomicina y al mismo tiempo la toxina desapareció de las heces;^{50 51} e) en algunos estudios prospectivos de colitis inducida por antibióticos, la aparición de CPM se relaciona con la edad.^{5 15}

Diagnóstico

Por lo anteriormente expuesto el diagnóstico de CPM inducida por antibióticos se basa en los datos clínicos, de rectoscopia, biopsia, cultivo de *C. difficile* y la demostración de su toxina en heces, aunque éste último se debe valorar con cuidado en edades pediátricas ya que Rietra y col.⁵² investigaron la presencia de la toxina de *C. difficile* en heces de 1189 niños sanos resultando positiva en 2.2 por ciento; el porcentaje más alto fue en los niños pequeños (14 por ciento en los de 0 a 150 días de edad y 0.7 por ciento en los de 2 a 15 años, en los mayores de esta edad, el porcentaje fue aún menor). Holst y col.⁵³ estudiaron la frecuencia de aislamiento de este microorganismo en 218 niños; fue positivo en 20 por ciento de los casos y correlacionó con la edad, así en los de 1 a 8 meses, el porcentaje fue de 64 y en los menores o mayores de esta edad, sólo se aisló en 4 por ciento. No hubo diferencia entre niños con y sin gastroenteritis aguda. Chang⁴⁰ evidenció la toxina en 2 por ciento de neonatos sanos.

Se ha propuesto que la colonización de niños sanos por *C. difficile* se debe a la presencia de éste en la vagina de algunas mujeres embarazadas y la consiguiente contaminación en el momento del parto.⁵⁴ Desconocemos por qué estos niños están asintomáticos a pesar de tener la referida toxina en el colon.

Chang y col.⁴⁰ efectuaron una correlación

Cuadro 2. Correlación entre el diagnóstico final y los resultados de la detección de la toxina de *C. difficile* empleando la técnica de cultivo de tejidos según Chang y col.⁴⁰

Diagnósticos	No. de pacientes	% de positivos
Colitis pseudomembranosa inducida por antibióticos	53	96
Diarrea inducida por antibióticos:		
Colitis inespecífica	16	38
Sigmoidoscopia normal	15	20
Sin sigmoidoscopia	34	15
Enfermedad gastrointestinal no asociada con antibióticos	137	2
Individuos sanos:		
Neonatos	82	2
Adultos	29	0

entre el diagnóstico final (en pacientes con diarrea por antibióticos) y los resultados de la detección de la toxina de *C. difficile* empleando la técnica de cultivo de tejidos señalando que cuando se aprecia la imagen característica de colitis pseudomembranosa en la rectoscopia la toxina es positiva en 96 por ciento de los casos; este porcentaje desciende a 38 por ciento cuando la rectoscopia muestra datos de inflamación inespecífica y cuando únicamente hay diarrea con rectoscopia normal sólo el 20 por ciento tiene positividad para la toxina (cuadro 2).

George⁴⁵ resume las probabilidades diagnósticas de colitis inducida por antibióticos causada por *C. difficile* (cuadro 3). Según él, los elementos de juicio más importantes son los hallazgos rectoscópicos, el aislamiento del microorganismo y la detección de su toxina por medio de la técnica de cultivo de tejidos.

Aparte de lo anterior, se deben descartar otros agentes bacterianos o parasitarios que puedan producir un cuadro similar (*Shigella*, *Salmonella*, *Campylobacter*, *E. histolytica*, *Yersinia*).

Aunque la detección de la toxina de *C. difficile* por medio del efecto citotóxico que produce en cultivo de tejidos y su neutraliza-

ción con antitoxina específica o de *C. sordellii* es muy sensible, la técnica no es aplicable a la práctica clínica por lo elaborado del proceso y ya se han ensayado otras técnicas que puedan estar al alcance de los laboratorios clínicos, entre las que destacan la contraelectroforesis y la Elisa (estudio inmunoenzimático), con resultados satisfactorios especialmente con esta última.^{55 56}

Tratamiento

Se ha empleado la vancomicina con buenos resultados para el tratamiento de la CPM. Este antibiótico inhibe el crecimiento de *C. difficile* y experimentalmente evita la muerte de los hamsters cuando se les induce colitis con clindamicina.⁵⁷ En un estudio controlado de pacientes con CPM manejados con vancomicina a dosis de 125 mg V.O. cada 6 horas y placebo, se apreció mejoría clínica de los tratados con vancomicina en comparación de los tratados con placebo, así como la desaparición de *C. difficile* y su toxina en heces. El tratamiento se dió por dos semanas.^{21 59} Sin embargo, se han reportado casos de recaídas después de suspender la vancomicina.⁶⁰

Se han ensayado con buenos resultados bacitracina oral por 7 a 10 días⁶¹ y metronidazol por 7 a 15 días,⁶² aunque paradójicamente

Cuadro 3. Probabilidades de que *Clostridium difficile* sea el causante de la diarrea según George WL⁴⁵

	Visualización de la pseudomembrana limitada a colon	Colitis inespecífica o diarrea sin colitis
Prueba de la toxina y cultivo de <i>C. difficile</i> negativos	Probable	Posible
Cultivo positivo de <i>C. difficile</i>	Muy probable	Posible
Prueba de la toxina y cultivo de <i>C. difficile</i> positivos	Diagnóstico	Probable

éste último también se ha relacionado con CPM.²⁵

Se ha intentado también el tratamiento con resinas fijadoras aniónicas del tipo de la colestiramina tanto en niños como en adultos con aparentes buenos resultados.^{8 63} Kreutzer y col. trataron 12 pacientes con CPM con colestiramina a dosis de 4 gramos V.O. 3-4 veces al día con buenos resultados en todos ellos, desapareciendo la diarrea en promedio de 2.1 días, con remisión completa de las alteraciones sigmoidoscópicas e histológicas. Como efectos colaterales se encontró únicamente constipación en 5 pacientes. No se investigó *C. difficile* ni su toxina.⁶³

Experimentalmente en hamsters se ha empleado colestipol, que también es resina de intercambio aniónico, con resultados desalentadores.⁶⁴

Por lo anterior se recomienda a la vancomicina como medicamento de elección y como alternativas colestiramina, metronidazol y bacitracina.

El tratamiento en casos graves debe ser integral o incluir el manejo del paciente en una unidad de cuidados intensivos, con reposición estricta de líquidos, en caso de hipoproteínemia puede ser necesario infundir albúmina; si hay evidencia de septicemia, los antibióticos empleados deben ser de acuerdo a la epidemiología del lugar y/o cultivos con antibiograma. En caso de estado de choque el tratamiento debe ser enérgico. Hay que valorar constantemente la aparición de signos de

abdomen agudo en cuyo caso puede ser necesaria la cirugía. No hay indicación para esteroides ni anticolinérgicos.⁸

En casos leves, habitualmente es suficiente con discontinuar el antibiótico y la diarrea desaparecerá en el transcurso de la primera semana, aunque se debe vigilar la aparición de signos que indiquen evolución hacia la gravedad del padecimiento.

Sin embargo, sabemos que el mejor tratamiento es la prevención, por lo que el problema disminuirá si empleamos los antibióticos racionalmente, evitando al máximo el uso indiscriminado de ellos. En caso de emplearlos se debe informar al paciente sobre esta posible complicación y suspenderlos inmediatamente ante la aparición de diarrea.

Bibliografía

1. Gorbach SL, Bartlett J G: Pseudomembranous enterocolitis. A review of its diverse forms. J. Infect. Dis. 135 (Suppl): S89-S94; 1977.
2. George WL, Sutter UL, Finegold SM: Antimicrobial agent induced diarrhea-a bacterial disease. J. Infect. Dis. 136:822-828; 1977.
3. Tedesco FJ, Barton RW, Alpers: Clindamycin-associated colitis. A prospective study. Ann. Intern. Med. 81:429-433; 1974.
4. Lusk RH, Fekety FR, Silva J y col: Gastrointestinal side effects of clindamycin and ampicillin therapy. J. Infect. Dis. 135 (Suppl): S111-S119; 1977.
5. Gurwith MJ, Rabin HR, Love K y col.: Diarrhea associated with clindamycin and ampicillin therapy: Preliminary results of a cooperative study. J. Infect. Dis. 135 (Suppl) S104-S110; 1977.
6. Reiner L, Schlesinger MJ, Miller GM: Pseudomembranous colitis following aureomycin and chloramphenicol. Arch. Pathol. 54:39-67; 1952.
7. Klotz A, Palmer WL, Kirsner JB: Aureomycin proctitis and colitis: A report of five cases. Gastroentero-

- logy 25:44-47; 1953.
8. Prince AS, Nev. HC: Colitis pseudomembranosa asociada con los antibióticos en Pediatría. Clin Pediatría. Clin Pediatr. N. Amer. 26:261-268; 1979.
9. Viteri AL, Howard PH, Dyck WP: The Spectrum of lincomycin clindamycin colitis. Gastroenterology 66:1137-1144; 1974.
10. Le Frack JL, Klainer AS, Chen S, Gainer RB, Omar M, Anderson W: The spectrum of colitis associated with lincomycin and clindamycin therapy. J. Infect. Dis. 131 (Suppl): S108-S115; 1975.
11. Randolph MF, Morris KE: Clindamycin-associated colitis in children. A prospective study a negative report. Clin Pediatr 16:722-725; 1977.
12. Keating JP, Frank AL, Barton LL, Tedesco FJ: Pseudomembranous colitis associated with ampicillin therapy. AM. J. Dis. Child. 128:369-370; 1974.
13. Buts JP, Weber AM, Roy CC, Morin CL: Pseudomembranous enterocolitis in childhood. Gastroenterology 73:823-827; 1977.
14. Ledger WJ, Puttler OL: Death from pseudomembranous enterocolitis. Obstet. Gynecol. 46:609-613; 1975.
15. Price AB, Davies DR: Pseudomembranous colitis. J Clin Path 30:1-12; 1977.
16. Christie DL, Ament ME: Ampicillin-associated colitis. J Pediatr 85:657-658; 1975.
17. Brook I: Isolation of toxin producing *Clostridium difficile* from two children with oxallin and dicloxacillin-associated diarrhea. Pediatr. 65:1154-1156; 1980.
18. Donta ST, Stuppy MS, Myers MG: Neonatal Antibiotic-associated colitis. Am J Dis Child 135:181-182; 1981.
19. Viscidi RP, Bartlett JG: Antibiotic-associated pseudomembranous colitis in children. Pediatr 67:381-386; 1981.
20. Hyams JS, Berman MM, Helgason H: Non antibiotic associated enterocolitis caused by *Clostridium difficile* in an infant. J Pediatr 99:750-752; 1981.
21. Batts DH, Martin D, Holmes R, Silva J, Fekety FR: Treatment of antibiotic-associated *Clostridium difficile* diarrhea with oral vancomycin. J Pediatr 97: 151-153; 1980.
22. Larson HE, Parry JV, Price AB, Dolby J, Tyrell DAJ: Undescribed toxin in pseudomembranous colitis. Br. Med. J. 1:1246-1248; 1977.
23. George RH: Pseudomembranous colitis probably due to rifampicin. Lancet 1:1304; 1980.
24. Cameron A, Thomas M: Pseudomembranous colitis and co-trimoxazole. Br. Med. J. 1:1321; 1977.
25. Saginur R, Rawley CR, Bartlett JG: Colitis associated with metronidazole therapy. J. Infect. Dis. 141: 772-774; 1980.
26. Altemeier EA, Hummel RP, Hill EO: Staphylococcal enterocolitis following antibiotic therapy. Ann Surg 157:847-858; 1963.
27. Shemano I, Hitchens JT, Beiler JM: Paradoxical intestinal inhibitory effects of staphylococcal enterotoxin. Gastroenterology 53:71-77; 1967.
28. Hummel RP, Altemeier WA, Hill EO: Iatrogenic staphylococcal enterocolitis. Ann Surg 160:551-560; 1964.
29. McKay DG, Hardaway RM, Wahle GH, Hall RM: Experimental Pseudomembranous enterocolitis. Arch Intern Med. 95:779-787; 1975.
30. Hofmann AF: Bile acids, diarrhea and antibiotics: data speculation and unifying hypothesis. J Infect Dis 135 (Suppl): S126-S132; 1977.
31. Larson HE, Price AB: Pseudomembranous colitis: presence of clostridial toxin. Lancet 2:1312-1314; 1977.
32. Rifkin GD, Fekety FR, Silva J: Antibiotic-induced colitis. Implications of a toxin neutralised by *Clostridium Sordellii* antitoxin. Lancet 2:1103-1106; 1977.
33. Bartlett JG, Onderdonk AB, Cisneros RL, Kasper DL: Clindamycin associated colitis due to a toxin-producing species of *Clostridium* in hamsters. J Infect Dis 136:701-705; 1977.
34. Rifkin GD, Silva J, Fekety R: Gastrointestinal and systemic toxicity of fecal extracts from hamsters with clindamycin-induced colitis. Gastroenterology 74: 52-57; 1978.
35. Bartlett JG, Chang TW, Gorbach SL, Onderdonk AB: Antibiotic-associated pseudomembranous colitis due to toxin-producing clostridia. N Engl J Med 298:531-534; 1978.
36. George RH, Symonds JM, Dimock F y col. Identification of *Clostridium difficile* as a cause of pseudomembranous colitis. Br. Med. J 1:695; 1978.
37. George WL, Sutter VL, Goldstein JC, Ludwig SL, Finegold SM: Aetiology of Antimicrobial-agent-associated colitis. Lancet 1:802-803; 1978.
38. Larson HE, Price AB, Honour P, Borriello SP: *Clostridium difficile* and the aetiology of pseudomembranous colitis. Lancet 1:1063-1066; 1978.
39. Chang TW, Lin PS, Gorbach SL, Bartlett JG: Ultrastructural changes of cultured human amnion cells by *Clostridium difficile* toxin. Infect Immun 23:795-798; 1979.
40. Chang TW, Lanermann M, Bartlett JG: Cytotoxicity assay in antibiotic-associated colitis. J. Infect Dis 140:765-770; 1979.
41. Florinn I, Thelestam M: Intoxications of cultured humans lung fibroblast with *Clostridium difficile* toxin. Infect Immun 33:67-74; 1981.
42. Rolfe RD, Finegold SM: Purification and characterization of *Clostridium difficile* toxin. Infect. Immun. 25:191-201; 1979.
43. Vesely DL, Straub KD, Nolan CM, Rolfe RD, Finegold SM, Monson TP: Purified *Clostridium difficile* cytotoxin stimulates guanylate cyclase activity and inhibits adenylate cyclase activity. Infect. Immun. 33:285-291.
44. Taylor NS, Thorne GM, Bartlett JG: Comparison of two toxins produced by *Clostridium difficile* Infect Immun 34:1036-1043; 1981.
45. George WL: Antimicrobial agent-associated colitis and diarrhea. West. J. Med. 133:115-123; 1980.
46. Finney JM: citado por Gorbach SL, Bartlett JG: Pseudomembranous enterocolitis. A. review of its diverse forms. J Infect Dis 135 (Suppl): S89-S94.
47. Peikin SR, Galdibini J, Bartlett JG: Role of *Clostridium difficile* in a case of nonantibiotic-associated pseudomembranous colitis. Gastroenterology 79: 948-951; 1980.
48. Wald A, Mendelow H, Bartlett JG: Non-antibiotic-associated pseudomembranous colitis due to toxin-producing clostridia. Ann. Intern. Med. 92:798-799; 1980.
49. Howard JM, Sullivan SN, Troster M: Spontaneous pseudomembranous colitis. Br. Med. J. 2:356; 1980.
50. La Mont JT, Trnka YM: Therapeutic implications of *Clostridium difficile* toxin during relapse of chronic inflammatory bowel disease. Lancet 1:381-383; 1980.
51. Bolton RP, Sheriff RJ, Read AE: *Clostridium difficile* associated diarrhea: a role on inflammatory bowel disease. Lancet; 1:383-384; 1980.
52. Rietra GM, Slaterus KW, Zanen HC, Meuwissen GM; Clostridial toxin in feces of healthy infants. Lancet 2:319; 1978.
53. Holst E, Helin I, Maradh P: Recovery of *Clostridium difficile* from children. Scand J Infect Dis 13:41-45; 1981.

54. Hafiz S, Mc Entegart MG, Morton RS y col.: *Clostridium difficile* in the urogenital tract of males and females. Lancet 1:420-421; 1975.
55. Ryan RW, Kwasnik I., Tilton RC: Rapid detection of *Clostridium difficile* toxin in human feces. J Clin Microbiol 12:776-779; 1980.
56. Yolken RH, Whitcomb LS, Marien G, Bartlett JG, Lybby L, Wilins T: Enzyme immunoassay for the detection of *Clostridium difficile* antigen. J. Infect Dis 144:378; 1981.
57. Bartlett JG, Onderdonk AB, Cisneros RL: Clindamycin-associated colitis in hamsters: Protection with vancomycin. Gastroenterology 73:772; 1977.
58. Keighley MRB, Burdon DW, Araby Y y col.: Randomised controlled trial of vancomycin for pseudomembranous colitis and postoperative diarrhea. Br. Med. J. 2:1667; 1978.
59. Tedesco F, Markham R, Gurwith M, Christie D, Bartlett JG: Oral vancomycin for antibiotic associated pseudomembranous colitis. Lancet 2:226-228; 1978.
60. George WL, Volpicelli NA, Stiner DB y col.: Relapse of pseudomembranous colitis after vancomycin therapy. N. Engl. J. Med. 301:414-415; 1979.
61. Chang TW, Gorbach SL, Bartlett JG, Saginur R: Bacitracin treatment of antibiotic-associated colitis and diarrhea caused by *Clostridium difficile* toxin. Gastroenterology 78:1584-1586; 1980.
62. George WL, Rolfe RD, Finegold SM: Treatment and prevention of antimicrobial agent-induced colitis and diarrhea. Gastroenterology 79:366-372; 1980.
63. Kreutzer WE, Milligan FD: Treatment of antibiotic-associated pseudomembranous colitis with cholestyramine resins. Johns Hopkins Med. J. 143:67-72; 1978.
64. Bartlett JG, Chang TW, Onderdonk AB: A comparison of five regimens for treatment of experimental clindamycin-associated colitis. J. Infect. Dis. 138:81; 1978.