

Actualización de temas

Hospital Pediátrico Docente "Centro Habana"

FISIOPATOLOGÍA DE LA DIARREA AGUDA*

Dr. Raúl L. Riverón Corteguera¹

RESUMEN

Es un artículo de revisión de los aspectos importantes de la fisiopatología de la diarrea. Se hace una descripción de la fisiopatología intestinal que incluye la anatomía del intestino y de su superficie de absorción y la estructura funcional de la mucosa intestinal. La fisiopatología normal de los líquidos intestinales. Mecanismo de absorción del agua y los electrolitos. Absorción de sodio por difusión electrogénica, unido al ion cloro, intercambio con el ion hidrógeno y unido a sustancias orgánicas como glucosa, aminoácidos y algunos oligopéptidos; secreción intestinal de agua y electrolitos. Control intracelular de la secreción. Mediadores y moduladores extracelulares del transporte intestinal. Factores que aumentan la absorción y reducen la secreción. Factores que estimulan la secreción y reducen la absorción Mecanismo fisiopatológico de la diarrea. Clasificación de la diarrea infecciosa aguda: acuosa secretoria y osmótica; diarrea con sangre invasiva y no invasiva.

Descriptores DeCS: DIARREA/fisiopatología; MUCOSA INTESTINAL/fisiopatología; INTESTINOS/fisiopatología; ABSORCION INTESTINAL.

La fisiopatología de las enfermedades diarreicas constituye un elemento de extraordinaria importancia en su tratamiento efectivo. Para su comprensión es necesario conocer las funciones fisiológicas intestinales relacionadas con la absorción

y secreción del agua y los electrolitos, de igual forma que la distribución del agua en el organismo es esencial para comprender las alteraciones funcionales inducidas por las enfermedades diarreicas.¹⁻³

* Debido a la importancia que representaba la publicación de este material por su valor científico, se decidió por la dirección de la revista y de la editora, aun con la cantidad de páginas y figuras que contenía, no de acuerdo con lo establecido en las "Instrucciones al autor", su inclusión en este número de la revista (n. del edit.).

¹ Profesor Titular Principal del Departamento de Pediatría. Facultad " General Calixto García". Instituto Superior de Ciencias Médicas.

FISIOLOGÍA INTESTINAL

Los mecanismos que rigen los movimientos del agua y los electrólitos en el intestino son los que permiten una absorción casi total de los volúmenes hídricos provenientes de la ingestión de líquidos, del agua contenida en los alimentos y de las secreciones digestivas. Cuando estos mecanismos se alteran por una infección u otro fenómeno, el agua y los electrólitos son mal absorbidos o no se absorben, lo que implica su pérdida considerable mediante las heces que se fugan por las diarreas. La terapia de rehidratación oral tiene como base funcional la fisiología de mucosa intestinal y los trastornos digestivos derivados.^{4,5}

ANATOMÍA DEL INTESTINO Y DE LA SUPERFICIE DE ABSORCIÓN

El intestino constituye una gran superficie de absorción de agua, electrólitos y otros nutrientes. Al igual que los demás segmentos del tubo digestivo, la pared del intestino delgado está compuesta, del exterior al interior, por 5 capas: la serosa, que es una extensión del peritoneo; la muscular, que está formada por 2 capas de fibras musculares lisas, una externa longitudinal y otra interna circular; la submucosa, formada por un tejido conjuntivo denso que contiene células dispersas, así como las glándulas de Brünner en el duodeno; la *muscularis mucosae*, que está constituida por una capa delgada de fibras musculares; y la mucosa, formada por un epitelio de una sola capa que recubre un tejido conjuntivo denominado lámina propia. Es a nivel de la mucosa donde se ubican los principales mecanismos que controlan la absorción del agua y los electrólitos⁴ (fig. 1).

El intestino delgado tiene la forma de un tubo alargado, que en el adulto mide aproximadamente de 5 a 8 m. Consta de 3 partes: el duodeno, el yeyuno y el íleon. El intestino grueso se compone de ciego y apéndice; el colon ascendente, transversal y descendente; el sigmoides; el recto y el canal anal. Tiene una longitud de 1,5 m, y cada uno de los segmentos tiene estructura y funcionamiento diferentes.^{5,6}

El intestino posee una superficie de absorción que se multiplica por varios sistemas: las válvulas conniventes, las vellosidades y las microvellosidades.

Las válvulas conniventes o pliegues del Kerkring son repliegues transversales de la submucosa recubierta por la *muscularis mucosae* y la mucosa. Miden hasta 1 cm de diámetro, lo que las hace visibles macroscópicamente, y el intestino delgado tiene alrededor de 1 000 millones en su conjunto. El área de la superficie luminal de la mucosa del intestino delgado se aumenta 600 veces por la presencia de estos pliegues, las vellosidades y las microvellosidades.

Las vellosidades intestinales son proyecciones de la mucosa en forma de dedos de guante u hojas, representan alrededor de 10 millones y son visibles con una lupa binocular. Cada vellosidad tiene un vaso linfático denominado lácteo que se comunica con los vasos linfáticos de la mucosa y que se agranda para formar un seno pequeño cubierto por células endoteliales; entre el epitelio y el seno central se encuentra una red de vasos sanguíneos. Cada vellosidad intestinal está recubierta por una capa de células epiteliales columnares denominadas *enterocitos* y en la base de

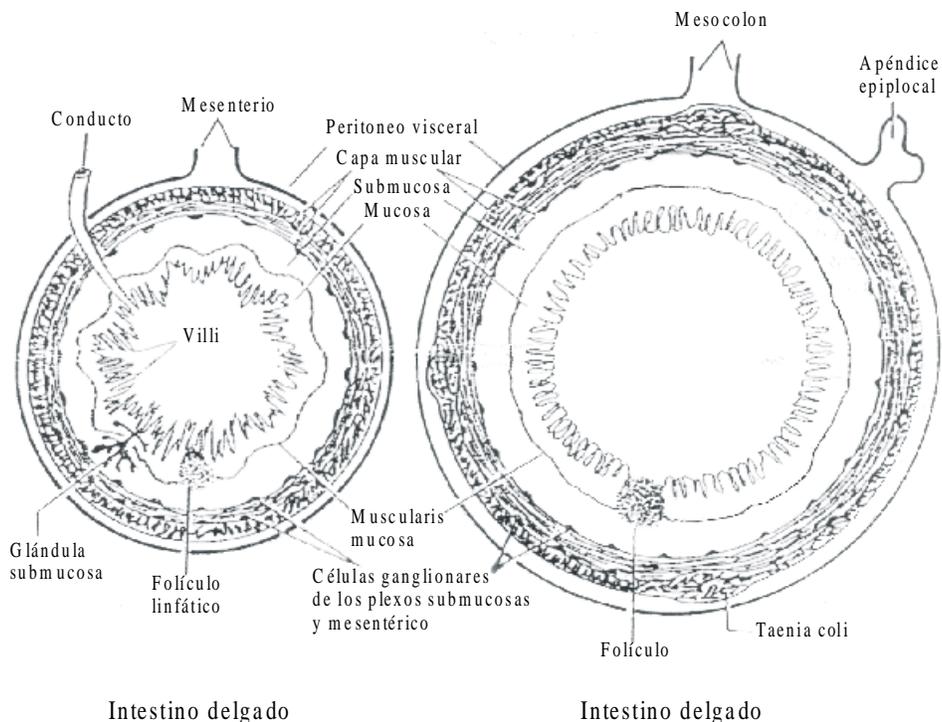


FIG. 1. Estructura de las capas del intestino delgado y del intestino grueso.
 Fuente: OPS. Fisiología de la absorción intestinal de agua, electrolitos y macronutrientes. En: Manual de tratamiento de la diarrea. Serie Pallex No. 13, 1987:4-20

las vellosidades están las *criptas de Lieberkühn* o glándulas intestinales.

Las microvellosidades de los enterocitos forman el "borde en cepillo", que está compuesto por microvellosidades finas de aproximadamente 1 μm de longitud por 0,1 μm de ancho. Se estima que cada enterocito contiene alrededor de 600 microvellosidades y que 1 m^2 de superficie absorbente contiene 50 millones de estos elementos. Debido a ellas, el área de la superficie luminal de la mucosa del adulto es de aproximadamente 200 m^2 . Esta superficie de absorción tan grande muestra la importancia de los intercambios que en ella se llevan a cabo (fig. 2).

Las microvellosidades producen una capa superficial de glicoproteínas, denominada *glicocalix*, la cual contiene los transportadores intestinales y las enzimas

digestivas (glicoamilasa, sacarasa, maltasa, isomaltasa, lactasa, trealasa, enteroquinasa y oligopeptidasas) que hidrolizan sus respectivos substratos.⁴⁻⁸

Otro elemento de gran importancia en el intestino lo constituyen las criptas, cuya función principal es la de producir continuamente las células epiteliales (enterocitos) que recubren las vellosidades. Los enterocitos que cubren las extremidades y la parte media de las vellosidades son células epiteliales columnares y tienen como función la absorción, mientras que los enterocitos de las criptas de las vellosidades son células epiteliales cuboideas con función secretoria.

Las células inmaduras no diferenciadas de las vellosidades, maduran durante su emigración hasta alcanzar su capacidad de producción de enzimas digestivas especializadas y transportar los nutrientes. De

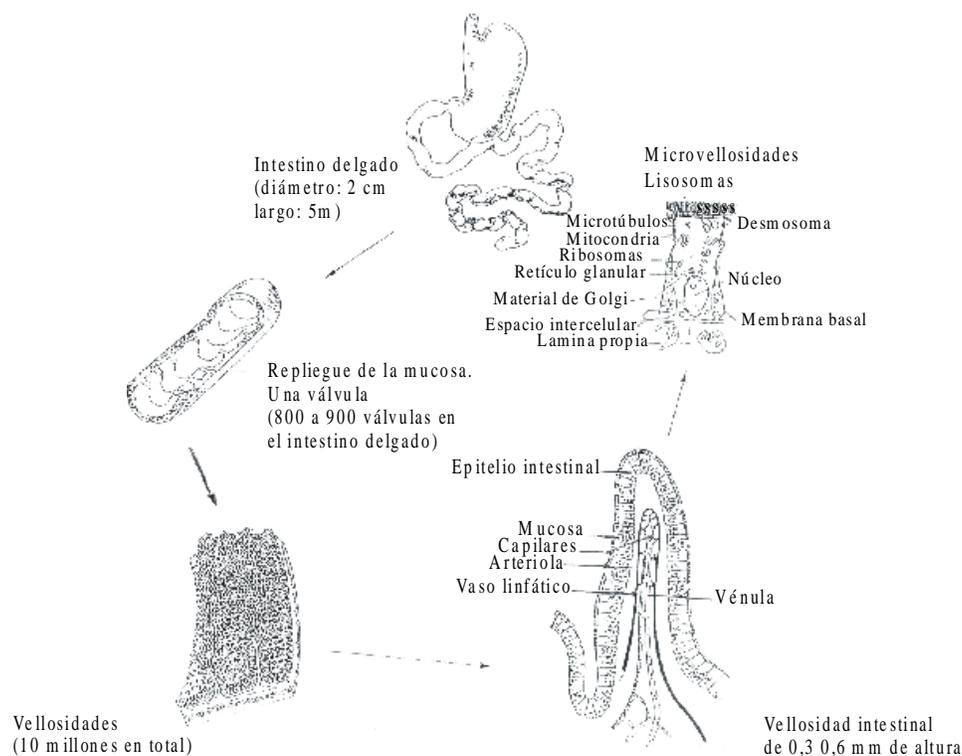


FIG. 2. Anatomía e histología del intestino delgado.

Fuente: Tomado de Fricker J. Halte aux maladies diarrhéiques. *Revue du Centre International de L'Enfants* 1993;204,6-12.

esta forma una misma célula en su proceso migratorio y de maduración tiene las funciones secretorias y absorbiva. Las células caducas son expulsadas al lumen intestinal, a través de su extremidad, en un período de 3 días, lo que permite una renovación constante del epitelio intestinal. Diariamente se depositan en el lumen intestinal alrededor de 250 g de células epiteliales. Este sistema de renovación celular es el más rápido del organismo.⁷⁻⁹ Cuando la descamación es acelerada, como ocurre en la diarrea, la vellosidad disminuye su longitud mientras que la producción de células en las criptas aumenta, y de esta forma se fortalece el mantenimiento de la integridad de la pared epitelial.⁴

ESTRUCTURA FUNCIONAL DE LA MUCOSA INTESTINAL

Los enterocitos tienen una membrana apical hacia el lumen intestinal y una membrana basolateral (MBL) hacia el espacio intercelular enterocitario. Los enterocitos están unidos entre sí por los desmosomas y los espacios intercelulares. El lado correspondiente a la serosa se encuentra cerrado por la membrana basolateral y el que se corresponde con la mucosa, por los espacios intercelulares. En la membrana basolateral se encuentran las enzimas del sistema ATPasa-Na-K, que dirigen la "bomba de sodio"^{7,10} (fig. 3).

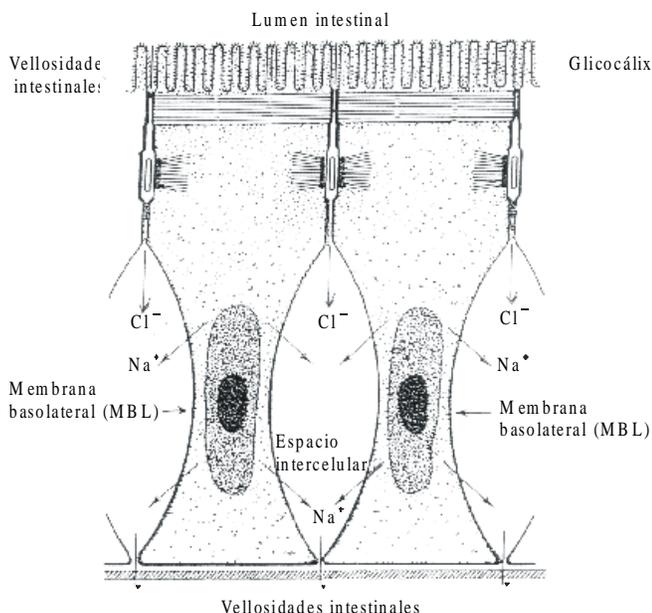


FIG. 3. Estructura funcional de la mucosa intestinal (enterocito).
Fuente: OPS. Fisiología de la absorción intestinal de agua, electrolitos y macronutrientes. En: Manual de tratamiento de la diarrea. Serie Paltext No. 13, 1987:4-20

En la membrana apical del enterocito, que hace relieve en el lumen intestinal, es donde se produce la recepción, entrada y transferencia de solventes y solutos para la porción intracelular del enterocito. Dichas operaciones ocurren por difusión, transporte activo o transporte facilitado a través de la vía transcelular, y dirigen las sustancias a las porciones cercanas de la membrana basolateral, que es la responsable de traspasarlas al espacio intercelular del enterocito. Hay que destacar también la presencia de los espacios intercelulares de los enterocitos, cuyo límite es el estrechamiento formado por los microfilamentos que atan las uniones intercelulares. Ellos establecen la ruta paracelular que constituye la vía principal para el tráfico de agua y solutos.

La mucosa es una membrana completa formada por una capa luminal, el epitelio basal y capilares sanguíneos; sin embargo, se le considera como una membrana con poros pequeños cargados de líquido, a través de los cuales pasan agua, iones y solutos.^{4,8,11,12}

FISIOLOGÍA NORMAL DE LOS LÍQUIDOS INTESTINALES

Normalmente a lo largo del intestino existe absorción y secreción de agua y electrolitos, o sea, que cada día cantidades considerables de éstos transitan a lo largo del intestino delgado (fig. 4).

Un adulto en pleno estado de salud, con una dieta normal ingiere alrededor de 2 L de líquido (en forma de alimentos o bebidas) diariamente. A éstos hay que añadirle el agua contenida en la saliva, la secreción gástrica, pancreática y hepática, cuya cantidad es de aproximadamente 7 L, lo que hace un total aproximado de 9 a 10 L que pasan al intestino delgado cada día. La mayor parte de la absorción de estos líquidos tiene lugar a nivel del yeyuno, donde existe una elevada permeabilidad para el agua y el sodio y donde se absorben alrededor de 4 a 5 L.

Otra parte considerable de la absorción se lleva a cabo en el íleon, que resulta menos permeable que el yeyuno, pero donde se

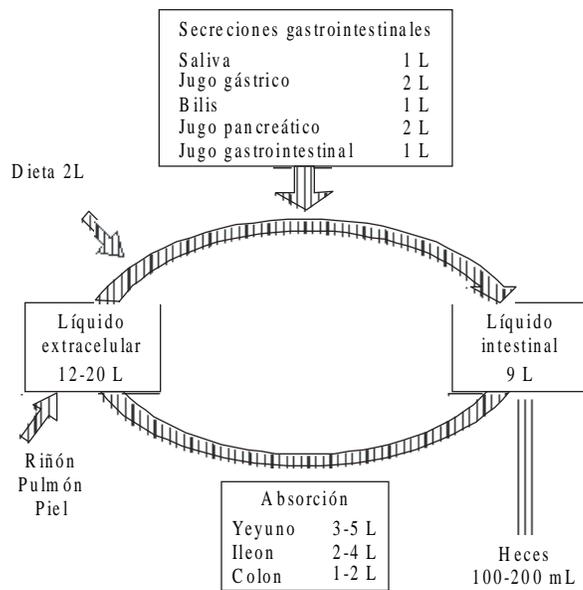


FIG. 4. Fisiología normal de los líquidos intestinales.

efectúa una absorción activa de agua y de sodio. Al colon llegan alrededor de 1,5 L en condiciones normales; aquí la absorción de agua es más lenta y sólo se excretan en las heces de 100 a 200 mL.^{2,4,5,8,10}

De esta forma existe en el intestino un movimiento o flujo bidireccional de agua y de iones a través de la mucosa, por una parte hay una secreción de agua del plasma hacia la luz intestinal y por otra, una absorción de la luz intestinal hacia el plasma. Esto hace que se mantenga el equilibrio entre la absorción y la secreción intestinal, que son las 2 funciones diferentes que presenta la mucosa intestinal. La absorción es normalmente mayor que la secreción, lo que da por resultado un balance positivo en la absorción de líquidos.^{4,8-10,12}

Cualquier cambio que ocurra en el flujo bidireccional de agua y electrolitos en el intestino delgado, bien porque se produzca una inhibición de los procesos de absorción o porque se estimule la secreción, o por ambos mecanismos a la vez, el volumen de agua y electrolitos que llega al colon excede su capacidad de absorción y se produce la diarrea.^{2,4,8,10,13-15}

MECANISMOS DE ABSORCIÓN DEL AGUA Y ELECTROLITOS

Tanto el intestino delgado como el grueso tienen la capacidad de absorber y secretar líquidos; al equilibrio existente entre estas 2 funciones se le ha denominado tono del transporte intestinal. La absorción tiene lugar en las vellosidades intestinales y en la superficie epitelial del colon, mientras que la secreción se produce en las criptas del intestino delgado y el colon.^{11,12}

La absorción de agua por el intestino delgado es debido a gradientes osmóticos que se crean cuando los solutos (particularmente el sodio) son absorbidos del lumen intestinal por las células epiteliales de las vellosidades (enterocitos).² El sodio y el cloro son los iones más importantes involucrados en el movimiento del agua, mientras que los azúcares y aminoácidos regulan el transporte intestinal del sodio.^{8,11,12}

La absorción de agua en el intestino está determinada, en gran parte por la absorción de sodio y cloro; en condiciones normales tiene lugar la entrada de agua y electrolitos,

hacia el interior del enterocito, a través de su superficie luminal y una salida hacia el plasma por la superficie serosa del enterocito.¹⁵⁻¹⁷

Diversos mecanismos se han descrito¹⁸⁻²³ para explicar la absorción de sodio en el intestino delgado, ellos son:

- Directamente como ion sodio por difusión electrogénica.
- Unido al ion cloro.
- Mediante el intercambio con el ion hidrógeno.
- Unido a sustancias orgánicas como glucosa o ciertos aminoácidos.

ABSORCIÓN DEL SODIO POR DIFUSIÓN ELECTROGÉNICA

La absorción de sodio se lleva a cabo en 2 fases: en la primera se produce la

entrada del ion sodio, por un mecanismo electrogénico, a través del "borde en cepillo" del enterocito. En la segunda fase del proceso, la ATPasa-Na-K, enzima ligada al metabolismo celular, suministra la energía para transportar el sodio a través de la MBL hacia el espacio intercelular. De esta forma, el aumento del flujo de sodio se compensa por un aumento de la actividad de la ATPasa-Na-K en la membrana. Esto hace que la concentración de sodio en el enterocito sea baja (fig. 5).

Por cada molécula hidrolizada de ATP, se expulsan del enterocito 3 moléculas de sodio, lo que permite el intercambio con el plasma por 2 moléculas de potasio que entran al enterocito. La expulsión activa de sodio tiende a aumentar la osmolaridad en el espacio intercelular, y esto da lugar a una fuerza osmótica de conducción para la absorción activa de agua.²⁴⁻²⁸

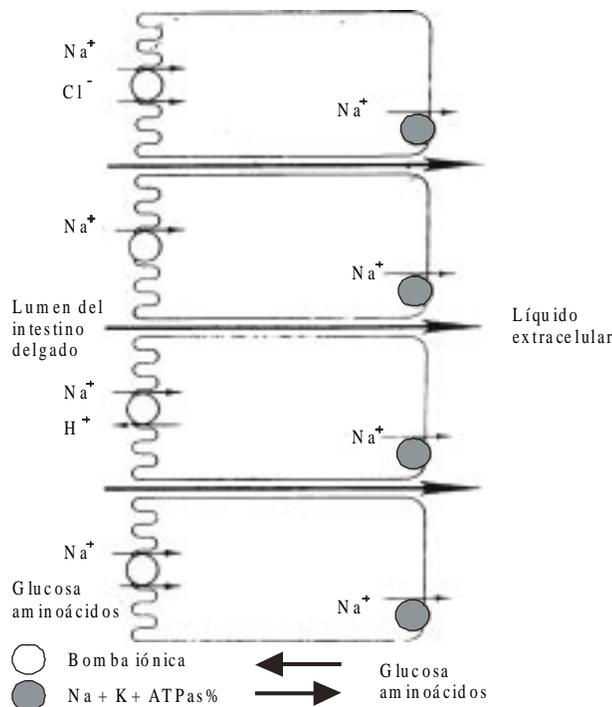


FIG. 5. Absorción de sodio en el epitelio intestinal.
Fuente: Patofisiología de la diarrea.
En: Enfermedades diarreicas: diagnóstico y tratamiento. OPS/OMS 1995: 16-20

SODIO UNIDO AL ION CLORO

Después que el ion sodio es sacado de forma activa del enterocito por la "bomba de sodio" (sistema ATPasa-Na-K), en la solución de la serosa, el ion sodio le da una carga eléctrica positiva que establece una diferencia de potencial, que proporciona una fuerza para la difusión del ion cloro de la mucosa a la serosa a través de la ruta paracelular o parcialmente transcelular.^{25,27}

INTERCAMBIO CON EL ION HIDRÓGENO

El ion sodio penetra en el enterocito precedente del lumen intestinal y se intercambia con el ion hidrógeno de forma directa.²

SODIO UNIDO A SUSTANCIAS ORGÁNICAS COMO GLUCOSA, AMINOÁCIDOS Y ALGUNOS OLIGOPÉPTIDOS

La absorción de estos solutos depende absoluta o parcialmente, de la presencia de sodio en el lumen intestinal; la tasa de absorción de sodio es mucho mayor en presencia de ellos. En ausencia de glucosa, la absorción de sodio es mínima por esta vía. La glucosa se une a un transportador específico de membrana y este sistema es energizado por el sodio, y juntos penetran a través de la membrana al enterocito. El efecto producido es el incremento en la absorción del sodio. La absorción de la glucosa unida al sodio facilita la absorción de gran cantidad de agua. La extensión basocelular de la glucosa se realiza por "difusión facilitada", mediada por un transportador.^{5,8,11,12}

La absorción del sodio en el colon se lleva a cabo por un mecanismo de absorción electrogénico, por simple diferencia de potencial electroquímico, y constituye la fuerza principal para la absorción de agua.

En el colon existe un proceso neutro de intercambio de aniones, diferente a lo que ocurre en el intestino delgado. Los iones cloro se absorben a cambio de iones bicarbonato (HCO_3). La absorción de aniones orgánicos a través de la mucosa colónica establece un estímulo para el transporte de iones y agua.^{29,30}

SECRECIÓN INTESTINAL DE AGUA Y ELECTRÓLITOS

La secreción de agua y electrólitos se produce en las criptas del epitelio del intestino delgado, donde el cloruro de sodio es transportado del espacio extracelular (EEC) al enterocito, a través de la (MBL). Posteriormente el sodio es devuelto al EEC por la acción de la "bomba de sodio" ejercida por la enzima ATPasa-Na-K. Simultáneamente, el estímulo secretor permite que el cloro pase, a través de la membrana luminal de los enterocitos de las criptas, al lumen intestinal. Esto da lugar a la creación de un gradiente osmótico que hace que el agua y otros electrólitos fluyan de manera pasiva del EEC al lumen intestinal a través de los canales intracelulares.^{4,10,15,18}

En el control intracelular de la secreción se han descrito hasta el momento 3 tipos de mensajeros secundarios. Ellos son:

- Nucleótidos cíclicos enterocitarios (AMPc y GMPc).
- Sistema endógeno de producción de prostaglandinas (PGs).
- Calcio intracelular.

CONTROL INTRACELULAR DE LA SECRECIÓN

La combinación de un secretagogo extracelular con la membrana de las células da lugar a cambios en la permeabilidad de los iones asociados con la secreción mediante la activación de los mediadores

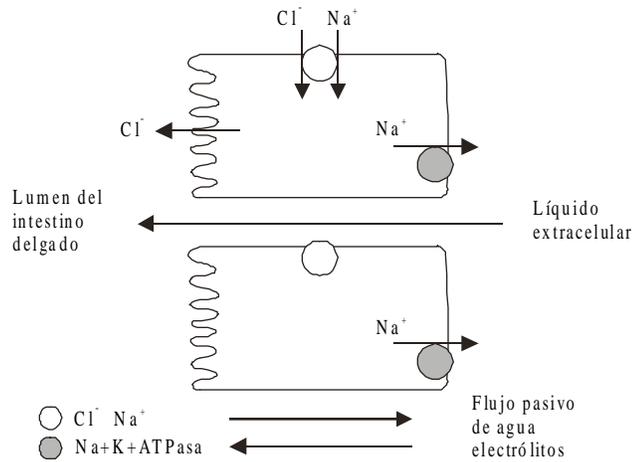


FIG. 6. Secreción de cloro en el epitelio de las criptas.
Fuente: Patofisiología de la diarrea.
En: Enfermedades diarreicas: diagnóstico y tratamiento. OPS/OMS 1995:16-20

intracelulares. Éstos comprenden los nucleótidos cíclicos (AMPc y GMPc), el calcio, la calmodulina, metabolitos de fosfatidil inositol y la proteína G (proteína reguladora dependiente de trifosfato de guanosina).

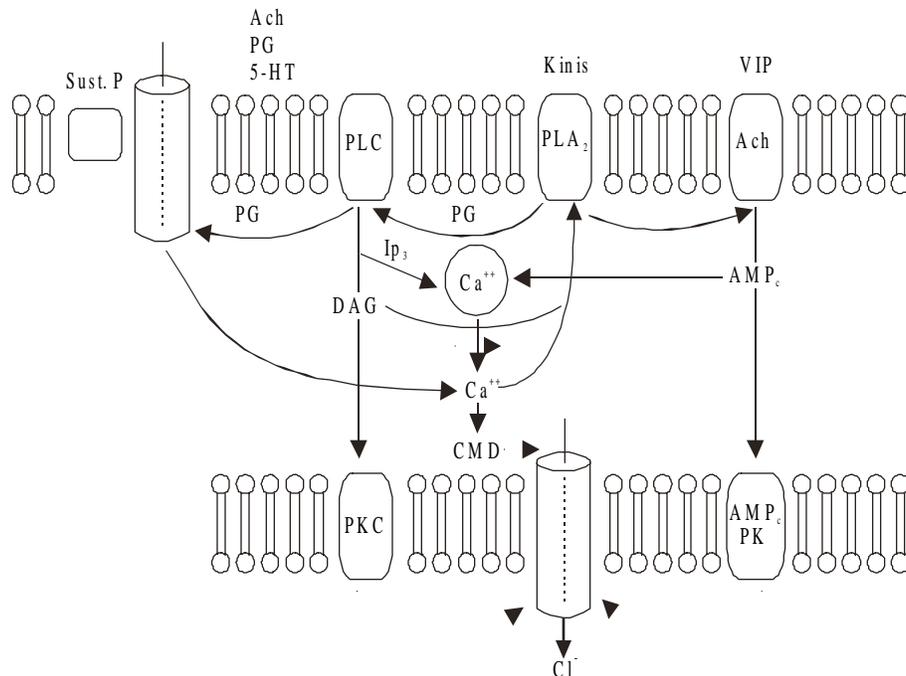
Estos mediadores intracelulares alteran el transporte de membrana, en parte por la activación de las proteinokinasas específicas, que producen la fosforilación, ya sea de los canales de iones o de las proteínas reguladoras asociadas. El calcio y el AMPc no sólo median la secreción de las criptas, sino que inhiben también la absorción de cloruro de sodio y agua a través de las vellosidades e inhiben el intercambio sodio-hidrógeno. El transporte de sodio acoplado no se ve afectado (fig. 7).

Los diferentes secretagogos no emplean necesariamente los mismos mediadores intracelulares, aunque existe una interacción de importancia entre los diversos mecanismos y mediadores. El péptido intestinal vasoactivo (VIP) se combina con un receptor en la membrana basolateral para liberar la proteína G, que activa el adenilato ciclasa y da lugar a la formación de AMPc.³¹ El AMPc provoca secreción mediante el enlace con el componente regulador de una proteinokinasa dependiente de dicho

AMPc. Esto provoca una separación de la subunidad catalítica que modifica el transporte de membrana. La noradrenalina inhibe la secreción intestinal mediante la combinación con los adrenorreceptores alfa₂ y mediante la liberación de la proteína G que suprime el adenilato ciclasa.³²

Otros transmisores actúan por incremento de la concentración intracelular del calcio, lo cual puede ocurrir de diversas formas:

- Sustancia P. Al interactuar con un receptor unido a la membrana produce aumento de la permeabilidad de la membrana al calcio.
- Acetilcolina, serotonina y prostaglandina E₂. Estos activan la fosfolipasa C en las membranas basolaterales y provocan la formación de diacylglycerol (DAG) y trifosfato de inositol de los componentes de membrana.³³
- Trifosfato de inositol. Libera el calcio de las organelas en el citoplasma y aumenta también la permeabilidad de la membrana al calcio.
- El calcio también puede liberarse a través del AMPc. Un aumento del calcio citosólico modifica las proteínas de transporte y las enzimas relacionadas con inclusión de la calmodulina y las proteinokinasas.



Sust P = Sustancia P; Ach=acetilcolina; PG=proteína G; 5HT= 5 hidróxitriptamina=serotonina; VIP=péptido intestinal vasoactivo; DAG=diacylglycerol; CMD=calmodulina; PK₂A=fosfolipasa A; AMP_c=adenosina monofosfato cíclico; PK=proteínokinasas

FIG. 7. Mediadores intracelulares de la secreción intestinal.

Fuente: Tomado de: Ria NW. *Secretory Diarrhoea*. Basel: Sandoz Pharma; 1992:15

- Calmodulina (proteína reguladora calcio-dependiente) desempeñaba un papel clave en la mediación de la secreción activa de cloruros: sin embargo, estudios más recientes indican que sólo tiene una responsabilidad discreta en la producción de la secreción.
- La activación de la proteínokinasas C por el (DAG), causante de que la enzima se una a la membrana, provoca una secreción más prolongada que no depende del aumento de las concentraciones citosólicas de calcio.³⁴
- El DAG y el aumento del calcio citosólico pueden inducir secreción mediante el estímulo de la fosfolipasa A₂ (PLA₂) unida a la membrana, liberando ácido

araquidónico, el cual se descompone para producir prostaglandinas.

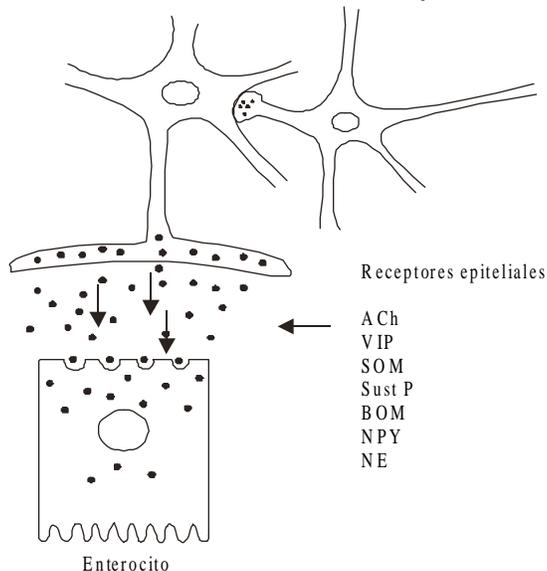
MEDIADORES Y MODULADORES EXTRACELULARES DEL TRANSPORTE INTESTINAL

Existe toda una variedad de sustancias químicas que pueden modificar el transporte intestinal.^{35,36} Ellas incluyen toxinas bacterianas, mediadores de la inflamación, neurotransmisores, hormonas y elementos normales del contenido intestinal. Sólo algunas actúan directamente sobre los enterocitos. La mayoría actúa sobre los receptores neurales para modular la liberación de neurotransmisores de los nervios secretores motores (tabla 1 y fig. 8).

Receptores neurales de:

NE
ACh
Sust P
5-HT
CCK
VIP
BOM
SOM
ENK
ATP
HIS

Ganglios de la submucosa



NE= norepinefrina; ACh= acetilcolina; Sust P= sustancia P; 5-HT= serotonina; CCK=colecistokina;
BOM = bombesina; SOM= somatostatina; ENK= encefalina; ATP= trifosfato de adenosina; HIS= histamine;
NPY= neuropéptido Y

FIG. 8. Lugar de acción de los transmisores que modifican el transporte epitelial.
Fuente: Tomado de: Read NW. *Secretory Diarrhoea*. Basel: Sandoz Pharma; 1992:17.

TABLA 1. Algunos factores que influyen en el transporte intestinal de agua y electrolitos

Agentes que aumentan la absorción intestinal e inhiben la secreción	Agentes que disminuyen la absorción y estimulan la secreción
<ul style="list-style-type: none"> - Nutrientes . Glucosa . Aminoácidos . Péptidos . Ácidos grasos volátiles (colon) - Neurotransmisores o neuromodulares . Neuropeptido Y . Noradrenalina . Dopamina . Somatostatina . Encefalinas . Angiotensina . Glucocorticoides 	<ul style="list-style-type: none"> - Toxinas bacterianas . Toxina del <i>Vibrión colérico</i> . Toxinas de <i>Escherichia coli</i> - Contenidos del lumen intestinal . Ácidos biliares . Ácidos grasos de cadena larga (colon) - Neurotransmisores o neuromodulares . Acetilcolina . Prostaglandinas . Leucotrienos . Serotonina . Histamina . Péptido intestinal vasoactivo . Neurotensina . Colecistokina . Secretina . Glucagón . Bradykinina . Sustancia P . Radicales libres de oxígeno . Factor de activación plaquetaria (FAP) . Bombesina . Trifosfato de adenosina (ATP)

Fuente: Read NW. *Secretory Diarrhoea*. Sandoz Pharma SA. Basel, 1992: 17.

FACTORES QUE AUMENTAN LA ABSORCIÓN Y REDUCEN LA SECRECIÓN

La proporción de sustancias que estimulan la absorción intestinal es mucho más pequeña que las que provocan la secreción. Las de mayor importancia son:

- Nutrientes lumenales que incluyen:
 - . Hexosas (intestino delgado).
 - . Aminoácidos (" ").
 - . Oligopéptidos (" ").
 - . Ácidos grasos de cadena corta (colon).
- Neuropeptido Y. Se considera el principal agente proabsorción o antisecreción liberado por las terminaciones nerviosas entéricas.
- Noradrenalina
Actúa sobre los receptores Alfa₂ en la membrana celular, reduce la secreción de las criptas y desacopla el intercambio sodio-hidrógeno en la vellosidad. Se duda si la acción de la noradrenalina en los enterocitos está mediada por una disminución del AMPc, o en el calcio de la célula o en ambos. La noradrenalina también actúa en los receptores del sistema nervioso entérico para inhibir la liberación de acetilcolina y (posiblemente el VIP) de las fibras nerviosas secretomotoras.
- Encefalinas. Tiene un efecto similar a la noradrenalina en el sistema nervioso entérico.
- Somatostatina. Se libera por las células mucosas paracrínicas e inhibe la secreción por la acción directa sobre los enterocitos, así como por un efecto indirecto sobre los nervios entéricos.
- Angiotensina. Tiene una acción importante en la proabsorción y la antisecreción. Se forma como una respuesta a la liberación de renina por el

riñón, promueve la absorción probablemente actuando por la vía de la liberación de las catecolaminas de las glándulas suprarrenales y los nervios simpáticos.

- Aldosterona. Acelera la absorción en el colon e incrementa la conducción del sodio de la membrana mucosa.
- Glucocorticoides. Estimulan la absorción, tanto en el intestino delgado como en el colon, y aumentan la actividad de la ATPasa Na-K en la membrana basolateral. Son también antisecretorios; inducen la síntesis de la lipomodulina, una proteína intracelular que inhibe la acción de la fosfolipasa A₂, y suprime la liberación del precursor eicosanoide, el ácido araquidónico de la membrana celular.
- Eicosanoides. Son una gran familia de sustancias transmisoras locales que incluyen las prostaglandinas y los leucotrienos, cada uno de los cuales es un potente secretagogo.

FACTORES QUE ESTIMULAN LA SECRECIÓN Y REDUCEN LA ABSORCIÓN

La secreción se considera un mecanismo de defensa del organismo, que produce secreción de líquidos siempre que el epitelio intestinal se encuentre dañado, irritado o invadido por agentes químicos o elementos extraños. Existe una gran variedad de sustancias que pueden estimular al intestino a secretar líquidos. Ellas incluyen: toxinas bacterianas, neurotransmisores y sustancias paracrínicas liberadas de: leucocitos, linfocitos, macrófagos, mastocitos (células cebadas), células enteroendocrinas y enterocitos dañados. Comparativamente, algunas de ellas actúan de forma directa sobre el

enterocito, pero la mayor parte opera por la vía del sistema nervioso entérico, de las células inflamatorias o inmunorreactivas.³⁵⁻⁴⁰

- Enterotoxinas bacterianas. Las enterotoxinas bacterianas constituyen posiblemente la causa más estudiada de secreción intestinal. La toxina del cólera se une a una glucoproteína en la membrana celular e induce la secreción en una pocas horas. La subunidad A de la toxina colérica se separa de la proteína G unida a la membrana, para liberar un fragmento que es capaz de atravesar la célula y activar el sistema adenilciclase. También las cepas enterotoxigénicas de *Escherichia coli* liberan una toxina termolábil (TL) que tiene una acción similar a la toxina del cólera, mientras que las toxinas termoestables de enterobacterias como la *Yersinia enterocolítica*, provocan secreción mediante la activación del sistema guanilciclase.³² La serotonina puede provocar secreción de diversas formas, mediante la acción directa sobre el enterocito; por la interacción con receptores específicos en los nervios eferentes que provocan secreción refleja mediada por la liberación de acetilcolina y/o un péptido intestinal vasoactivo y por la estimulación de fagocitos para producir prostaglandinas. La neurotensina interactúa con receptores en los nervios entéricos para liberar sustancia P, la cual funciona como un neurotransmisor secretor y produce desgranulación del mastocito.
- Epitelio intestinal dañado. Otros organismos como virus y *Shigella* pueden invadir y dañar el epitelio intestinal directa o indirectamente a través de la liberación de agentes citotóxicos.

La diarrea es una consecuencia de muchos trastornos inflamatorios y

parece probable que la hipersecreción sea un componente importante de la reacción inflamatoria del epitelio intestinal.⁴¹

Muchos de los mediadores de la inflamación son secretagogos intestinales. El daño de la célula epitelial estimula el metabolismo del ácido araquidónico por la vía de la ciclooxigenasa y libera prostaglandina E₂, la cual puede inducir la secreción intestinal.

Los secretagogos pueden también ser liberados de células inflamatorias y de inmunocitos. Ellos incluyen histamina, serotonina, radicales libres de O₂, factor de agregación plaquetaria (FAP) y kininas.^{35,37-40}

Estas sustancias actúan por diversas vías:

- Las kininas estimulan la fosfolipasa A en la membrana celular y liberan ácido araquidónico, que a su vez libera eicosanoides.
- La vía del metabolismo del ácido araquidónico depende del tipo de células: las células epiteliales y de la lámina propia liberan productos de la ciclooxigenasa (prostaciclina, prostaglandinas y tromboxanos), mientras que los leucocitos y mastocitos liberan productos de la lipoxigenasa (leucotrienos).
- Las prostaglandinas pueden provocar secreción por un efecto directo en los enterocitos o por la vía de un reflejo nervioso entérico.^{21,36,37}
- Los leucotrienos también pueden causar secreción, pero probablemente por la vía de la liberación de productos de los mastocitos.
- La actividad de los leucocitos también puede liberar radicales libres de O₂ que contribuyen a la

secreción y desgranulación de mastocitos por liberación de prostaglandinas de los enterocitos.

- La histamina actúa a través de receptores sobre los nervios entéricos y los fagocitos.
- La observación de que la secreción inducida por varios de estos mediadores puede ser parcialmente inhibida por neurotoxinas o agentes anticolinérgicos indica que muchos pueden ejercer sus efectos por la vía del sistema nervioso entérico.^{42,43} Como consecuencia de esto, los receptores neuropéptidos se han encontrado en la membrana de las células inflamatorias de manera que el alcance de la interacción entre los sistemas nervioso e inmune sea muy grande.

SENSIBILIZACIÓN INMUNOLÓGICA

La sensibilización del intestino por antígenos específicos puede traer como resultado la hipersecreción intestinal, cuando el intestino es reexposto al mismo antígeno.^{43,44}

En animales de experimentación esto puede ser provocado por:

- Ingestión de leche en lugar de agua.
- Infestación parasitaria.
- Inyección intraperitoneal.
- Lesión del epitelio por ácidos biliares, detergentes y luz ultravioleta.

Los mediadores de este efecto difieren en las diferentes especies, pero los experimentos que emplean inhibidores específicos han implicado a la histamina, serotonina, prostaglandinas y taquikinas que sugieren la implicación de los mastocitos.^{45,46}

Los mastocitos pueden ser estimulados por la sustancia P y la adenosina, así como por una combinación específica del antígeno con anticuerpos IgE. La proliferación de los mastocitos de la submucosa es una característica de la alergia alimentaria, enfermedad celíaca, infestación parasitaria, enfermedad inflamatoria del intestino y posiblemente del síndrome de intestino irritable.

La desgranulación del mastocito libera numerosos secretagogos. Los mastocitos tienden a acumularse alrededor de los nervios entéricos y forman conexiones muy estrechas. Esta proximidad e interdependencia sugiere la posibilidad de que la desgranulación del mastocito o ambas, sea causa y efecto de la actividad nerviosa.

Es posible que la sensibilización pueda ocurrir en humanos a continuación de un episodio de gastroenteritis. Esto ofrecería una explicación para el período posgastroenteritis y para la diarrea relacionada con la alimentación. Estudios recientes sugieren que la respuesta a antígenos alimentarios puede ser condicionada. Así se ha demostrado que si una campana suena cada vez que se administra el alimento que contiene el antígeno, después de un tiempo, el sonido de la campana puede provocar por sí solo, la desgranulación del mastocito.⁴¹

MALABSORCIÓN DE NUTRIENTES

La diarrea asociada con una absorción alterada de nutrientes puede tener también un componente secretorio importante que se expresa de diversas formas:

- La secreción de base se aumenta por la atrofia de las vellosidades intestinales como ocurre en la enfermedad celíaca.
- Puede ser estimulada por inflamación o por alergia.

- Aumento de la secreción debido a la presencia de ácidos grasos no absorbibles o ácidos biliares en el colon, posiblemente como resultado de la acción de productos derivados de la degradación bacteriana en las células enteroendocrinas.³⁴ La bilis y los ácidos grasos no saturados provocan secreción que puede ser inhibida parcialmente por neurotoxinas que involucran al sistema nervioso entérico.^{35,36}

MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS DE LA DIARREA

La diarrea es una consecuencia de la disfunción en el transporte de agua y electrolitos a nivel del intestino. Como resultado de esta alteración se produce un aumento de la frecuencia, cantidad y volumen de las heces, así como un cambio en su consistencia por el incremento de agua y electrolitos contenidos en ellas. Todo esto condiciona un riesgo, que es la deshidratación y los trastornos del equilibrio hidromineral^{4,21} (fig. 9).

Los mecanismos patogénicos que ocasionan diarrea⁴⁷⁻⁵⁰ están en dependencia de los agentes causales que la producen. En la actualidad se describen varios mecanismos:

- Invasividad. Invasión de la mucosa seguida de multiplicación celular intraepitelial y penetración de la bacteria en la lámina propia. La capacidad de una bacteria para invadir y multiplicarse en una célula, causando su destrucción, está determinada por la composición del lipopolisacárido de la pared celular de dicha bacteria en combinación con la producción y liberación de enzimas

específicas. La invasividad está regulada por una combinación de plásmidos específicos y genes cromosomales que varían de un enteropatógeno a otro.

- Producción de citotoxinas. Éstas producen daño celular directo por inhibición de la síntesis de proteína.
- Producción de enterotoxinas. Da lugar a trastornos del balance de agua y sodio y mantienen la morfología celular sin alteraciones.
- Adherencia a la superficie de la mucosa. Esto da por resultado el aplanamiento de la microvellosidad y la destrucción de la función celular normal.

En la adherencia celular intervienen factores como: pelos o vellos, glicoproteínas u otras proteínas que permiten la colonización bacteriana del intestino.

La presencia de uno o varios de estos factores que se unen a receptores específicos en la superficie del enterocito, tiene gran importancia en la adhesión, que constituye la primera fase de la infección.

CLASIFICACIÓN DE LA DIARREA INFECCIOSA AGUDA

La diarrea infecciosa aguda es aquella que tiene una duración menor de 14 días. Actualmente se clasifica de manera práctica en diarrea acuosa y diarrea con sangre^{47,48} (fig. 10).

DIARREA ACUOSA

La diarrea acuosa puede ser secretora u osmótica y la diarrea con sangre puede ser invasiva o no invasiva.^{47,48}

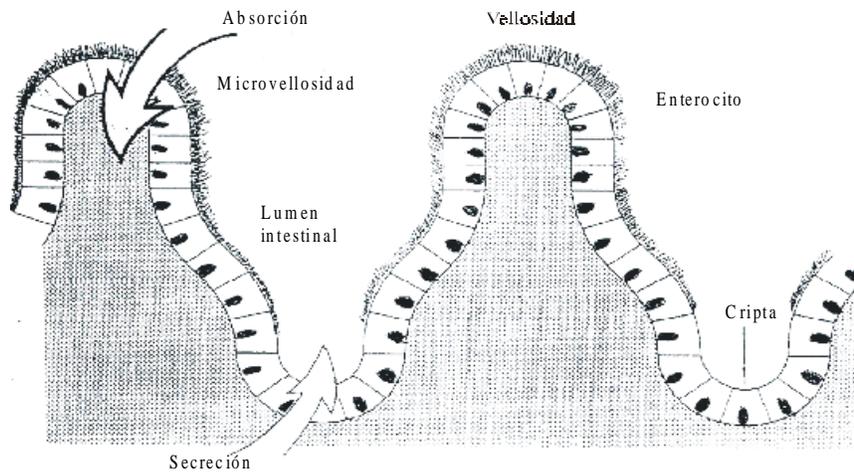
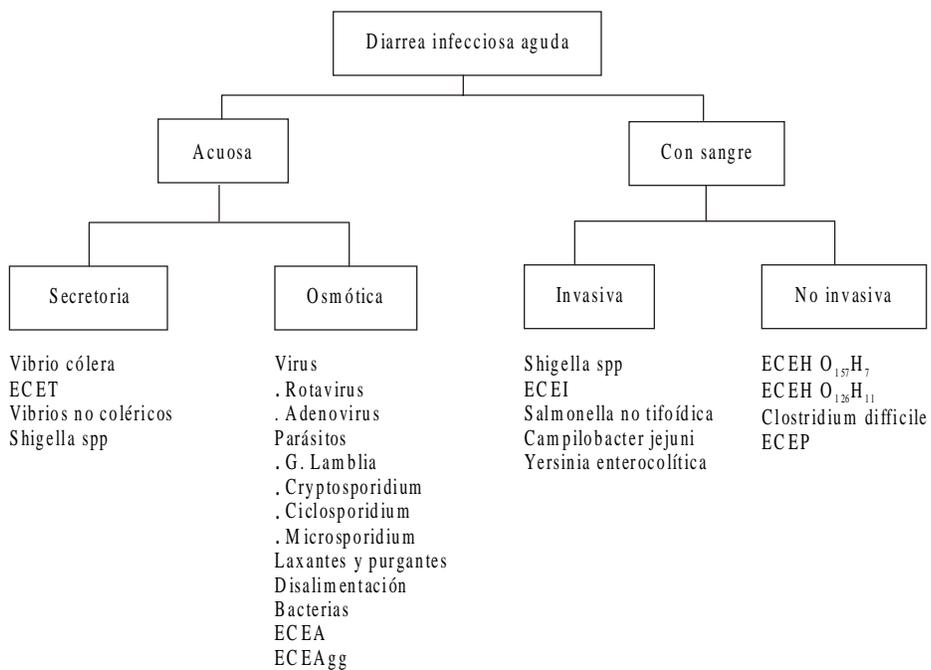


FIG. 9. Estructura del intestino delgado normal.
Fuente: WHO. Diarrhoeal diseases. Control programm. WHO/CDD Serie 90.13



ECET: E coli enterotoxigénica; ECEI: E coli enteroinvasiva; ECEH: E coli enteroemorrágica; ECEP: E coli enteropatógena; ECEA: E coli enteroadhesiva; ECEAgg: E coli enteroagregativa

FIG. 10. Clasificación de la diarrea infecciosa aguda.
Fuente: Adaptado de: Riverón Corteguera RL, González Fernández NA. Atención de la diarrea con sangre. Rev Cubana Med Gen Integral 1996;12(1):50-8.

DIARREA SECRETORA

Se define como un cuadro diarreico, aquél que es el resultado del movimiento neto de agua y electrólitos desde la mucosa intestinal hasta el lumen, y cuyo volumen excede los 10 mL/kg/día y cuya osmolaridad es similar al plasma.

La diarrea secretora es una diarrea acuosa abundante que produce deshidratación con trastornos del equilibrio hidroelectrolítico y ácido básico y es producida principalmente por el *Vibrio cholerae* y la *Escherichia coli enterotoxigénica* (ECET), aunque otras bacterias como la *Shigella spp*, la *Yersinia enterocolítica* y las *Aeromonas* también pueden producirla.

VIBRIO CHOLERAEE

El *Vibrio cholerae* produce una enterotoxina que está formada por una subunidad A y otra subunidad B. El vibrio llega a la superficie del enterocito, se adhiere a ella y produce la toxina colérica. La subunidad A se desprende de la bacteria y se une a un receptor de membrana GM-1, en la superficie del enterocito mientras que la subunidad B se une a la membrana celular. Posteriormente la subunidad A penetra en la membrana celular, se une a un receptor, en la membrana basolateral del enterocito, y se genera el AMPc intracelular, el cual estimula el canal de cloro en las criptas intestinales, lo que incrementa la secreción de agua y electrólitos e inhibe el cotransporte de sodio y cloro en las células de las vellosidades. Como resultado de estas 2 acciones en las criptas y en las vellosidades por la toxina colérica, la secreción de líquidos en el lumen intestinal lleva a una diarrea secretora.^{48,56}

La toxina colérica (TC) puede estimular al intestino delgado por activación

secundaria de los metabolitos del ácido araquidónico, y aumentar la producción de prostaglandinas, las cuales activan el sistema nervioso entérico. Este proceso parece estar mediado por la 5-hidroxitriptamina (5-HT) liberada por las células cromafines y la neurotoxina liberada por las células neuroendocrinas. Estos neurotransmisores pueden actuar independientemente en las células epiteliales y provocar secreción o secundariamente, como es el caso de la producción de prostaglandina-E₂ por la estimulación de la 5-hidroxitriptamina, para provocar secreción de líquidos.⁵⁷⁻⁶²

ESCHERICHIA COLI ENTEROTOXIGÉNICA

La (ECET) produce 2 tipos diferentes de enterotoxinas, la termolábil (TL) y la termoestable (TE). Ambas dan lugar a diarrea secretora.⁶⁰⁻⁶²

Las cepas de ECET poseen los plásmidos necesarios para producir una enterotoxina TL, que es similar a la TC. Ambas toxinas son estructuralmente similares y la homología de sus aminoácidos tiene alrededor del 80 % de similitud. Una de sus diferencias radica en que los genes que regulan la TL se encuentran en los plásmidos, mientras que los genes de la TC están en los cromosomas.^{47,57}

La ECET se adhiere a las células epiteliales de la mucosa intestinal por medio de organelas en forma de pelos, y denominadas fimbrias o pilis, ubicadas en la superficie de las bacterias. Ellas actúan como factor de colonización que permiten contrarrestar los movimientos peristálticos intestinales y además constituyen un mecanismo de defensa del huesped.⁴⁷

El control genético de producción de las toxinas (TL y TE) de ECET reside en plásmidos transferibles.^{63,64} Además de la elaboración de las toxinas, las cepas de

ECET producen proteínas fimbriales, por medio de las cuales se adhieren a receptores específicos. Se han identificado 6 antígenos diferentes determinantes para las fimbrias de ECET (CS1 a CS6). Estos antígenos forman combinaciones que se agrupan en familias y se denominan factores de colonización antígenos (CFA).⁶¹

En la actualidad se han descrito alrededor de 15 tipos diferentes de estos factores adhesivos. Los más importantes son: K88, K99, 987P y F41 producidos por cepas de ECET de origen animal y CFA-1, CFA-II, CFA-III y CFA-IV en cepas aisladas en humanos.^{65,66} La producción de factores de adherencia, al igual que en las enterotoxinas, está controlada por plásmidos⁶⁷ y restringida a ciertos serotipos de ECET.⁶⁸

La TL de ECET estimula la actividad enzimática adenilciclase en las células epiteliales del intestino delgado y provoca una pérdida considerable de agua y electrólitos. Estructuralmente la TL está compuesta por 2 subunidades, la subunidad A que posee la actividad enzimática y está constituida por 2 fracciones, una A₁ cuya función es la ribosilación del ADP que provoca un aumento del AMPc intracelular y otra fracción A₂ la cual participa en la unión de la subunidad A₁ con la subunidad B así como en el proceso de internalización de la subunidad A a la célula intestinal. La subunidad B tiene la propiedad de unir la toxina a un gangliósido GM-1 presente en la superficie de la célula epitelial intestinal, el cual actúa como su receptor para facilitar la internalización de la subunidad A.^{47,69-72}

En la TE de ECET hay que diferenciar 2 tipos de enterotoxinas TE-1 y TE-2. Ambas difieren en la secuencia de aminoácidos y sus características de unión al receptor. La toxina TE-1 se une estrechamente a un receptor intestinal y activa la enzima

guanilciclase en las células de la mucosa intestinal para producir secreción. El mecanismo de acción de la TE-2 es desconocido.⁷³⁻⁷⁷ La ECET es uno de los agentes productores de la diarrea del viajero.

SHIGELLA

La *Shigella* spp produce una citotoxina que tiene 3 funciones diferentes, una de las cuales es actuar como una enterotoxina que desencadena el sistema adenilatociclase y da lugar a una diarrea secretora en sus inicios.

HORMONAS

Hormonas intestinales es la denominación que se ha dado a numerosos péptidos muchos de los cuales alteran la función gastrointestinal en el sistema gastroenteropancreático.^{62,78}

El número de péptidos identificados se ha incrementado desde principios de siglo; la gastrina y la secretina fueron los primeros. Muchos de ellos no son hormonas y actúan localmente. La comunicación de una célula con otra, por péptidos, ha sido clasificada en 4 tipos diferentes: endocrina, paracrina, neurocrina y autocrina. De acuerdo con la interacción de una célula con otra, las hormonas actúan uniéndose a receptores. Sobre la base de esto existen 3 clases diferentes de receptores hormonales: proteína G-acoplada, que representa el 80 % de todos los receptores hormonales; las enzimas disparador ligante y el receptor del disparador ligante del canal iónico (tabla 2).

Las hormonas actúan como secretagogos y, liberadas por varios tumores, actúan a través de estos receptores provocando diarrea secretora.^{55,65}

TABLA 2. Localización gastrointestinal de las principales hormonas gastroenteropancreáticas

Localización	Hormonas
Estómago	Gastrina Somatostatina
Páncreas	Insulina Glucagón Polipéptido pancreático Somatostatina
Duodeno y yeyuno	Secretina Colecistoquinina Motilina Polipéptido inhibidor gástrico Somatostatina
Íleo o colon	Enteroglucagón Polipéptido YY Neurotensina Somatostatina

Tomado de: Walsh JH, Mayer EA. Gastrointestinal hormones. En: Sleisenger MH, Fordtran JS, (eds); Gastrointestinal Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management, ed 5. Philadelphia: WB Saunders; 1993:19.

DIARREA OSMÓTICA

La diarrea osmótica es aquella que se produce por un incremento de carbohidratos en el lumen intestinal, como consecuencia de lesiones en forma de parches en las vellosidades intestinales y por la invasión de los enterocitos de la vellosidad y la posterior aglutinación de las vellosidades afectadas (fig. 11).

La necrosis de la porción superior (apex) de las vellosidades da lugar a que en un período de 12 a 40 horas, los enterocitos de las criptas, que son enterocitos secretores, cubran totalmente la vellosidad y den lugar a áreas donde hay secreción de líquidos y la absorción está disminuida o ausente. En la medida que las lesiones se hacen más extensas tendrá lugar una menor absorción y se aumentará la secreción. Este mecanismo de producción de diarrea osmótica es el que provocan los agentes virales, principalmente los rotavirus.⁷⁹⁻⁸³

Otro mecanismo de producción de diarrea osmótica es el que ocurre por la adhesión de algunos protozoos al "borde

en cepillo" del enterocito que bloquean la entrada de agua, electrólitos y micronutrientes lo que produce un exceso de carbohidratos a nivel del lumen intestinal, que son atacados por las bacterias con producción de ácido láctico, lo cual da lugar a una diarrea ácida que se traduce clínicamente por un marcado eritema perianal. Los parásitos que con mayor frecuencia presentan este tipo de diarrea con acentuada malabsorción a los carbohidratos son la *Giardia lamblia*, *Cryptosporidium parvum*, *Cyclospora cayetanensis* y los *Microsporidios*, aunque los pacientes inmunosuprimidos presentan un componente de hipersecreción.⁸⁴⁻⁸⁹

También puede producirse una diarrea osmótica cuando se ingiere una sustancia osmóticamente activa de pobre absorción, esto puede suceder cuando se administran purgantes como el sulfato de magnesia. Si la sustancia es ingerida con una solución isotónica, el agua y los solutos pasan por el intestino sin absorberse, y esto da lugar a la diarrea osmótica. Este tipo de diarrea se puede observar en los pacientes con

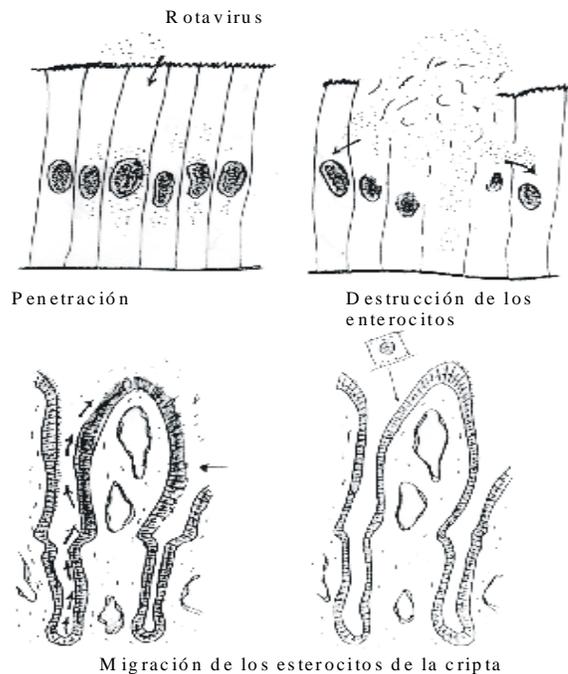


FIG. 11. Mecanismo de producción de la diarrea osmótica.
 Fuente: Tomado de: Chauliae M. Water requirement: Physiology and pathology. En: Diarrhoeal diseases. International children's. Paris: Children in the Tropics 1985;158:11-9.

malabsorción a los disacáridos (lactosa) y en lactantes alimentados con el seno materno (exceso de lactosa) o cuando se administran grandes cantidades de leche animal o leches muy concentradas.^{1,90}

DIARREA CON SANGRE

La diarrea con sangre se presenta con una elevada frecuencia en niños menores de 5 años. Constituye un problema de salud en los países subdesarrollados y puede expresarse con manifestaciones clínicas severas que pueden llevar al paciente a la muerte y, en otras ocasiones, su cuadro clínico es más benigno por tener sus agentes causales una vida autolimitada.⁹⁰ De una manera práctica, la diarrea con sangre puede ser invasiva y no invasiva.

Diarrea con sangre invasiva

La diarrea con sangre invasiva tiene como prototipo a la *Shigella*, aunque también puede ser producida por otros agentes bacterianos enteropatógenos como son: *Escherichia coli* enteroinvasiva, *Salmonella*, *Campylobacter jejuni*, *Yersinia enterocolítica* y *Vibrio parahaemolyticus*.^{60,62}

SHIGELLA

Los mecanismos patogénicos para explicar la infección por *Shigella* han sido numerosos. Se han empleado modelos experimentales para probar la capacidad de invasión de las células epiteliales, que incluyen: la prueba de Sereny, que detecta

la propiedad de un organismo para producir queratoconjuntivitis por invasión de la córnea en conejillos de India; pruebas que emplean monocapas de células de mamíferos (HeLa u otras) que exploran la penetración intracelular, el examen histológico o por microscopía electrónica del intestino de animales de experimentación infectados, en busca del microorganismo en su epitelio; la producción de líquido en ligadura de asa ileal del conejo; la instalación de genes en cepas de *E. coli* K₁₂ para demostrar sus propiedades de virulencia y la presencia de un lipopolisacárido antígeno O; así como la elaboración de una potente toxina que invade la célula.⁹¹⁻¹⁰¹

La diarrea invasiva por *Shigella* se produce cuando ésta es ingerida y vence las barreras de resistencia inespecíficas del huésped, tales como la motilidad intestinal, la flora normal del intestino y el moco. La enterotoxina induce cambios en la motilidad intestinal lo que favorece la colonización del intestino.⁹⁸ Existen evidencias de que en la flora normal del colon, las proteasas y glucosidasas pueden modificar el epitelio colónico al mejorar la adherencia de la *Shigella*.⁸⁹ El género *Shigella* produce una potente toxina que posee efectos enterotóxicos, citotóxicos y neurotóxicos. La *Shigella dysenteriae* 1 (Sd1) produce la mayor cantidad de toxina *Shiga*, mientras que otras especies elaboran concentraciones más pequeñas de una toxina similar a la toxina *Shiga*.⁹⁴

La *Shigella* penetra en el tubo digestivo y produce una invasión superficial, atraviesa las barreras propias del organismo, penetra en las células epiteliales intestinales (enterocitos) y da lugar a lesiones inflamatorias y en ocasiones ulceraciones en la porción distal del íleon y, de forma más marcada, en el colon. Una vez en el interior del enterocito prolifera allí o

en la lámina propia y produce una citotoxina. El organismo, como una respuesta inflamatoria, moviliza hacia la circulación sanguínea una serie de elementos como linfocitos, plasmocitos y leucocitos polimorfonucleares (LPN) con la finalidad de neutralizar al agente agresor.^{21,101-104}

La citotoxina liberada por la *Shigella* (toxina *Shiga*) tiene un origen endocelular, con un peso molecular que oscila entre 68 000 y 76 000 daltons y es elaborada por una proenzima que requiere de modificaciones para obtener su actividad máxima.

La toxina *Shiga* tiene varias acciones, la primera es la de actuar como una enterotoxina y desencadenar el sistema adenilatociclasa, lo que da lugar a una diarrea secretora en sus inicios, con pérdidas elevadas de agua y electrólitos, que pueden producir una deshidratación.¹⁰⁴

Otra de las acciones de la toxina *Shiga*, es aquella dependiente de las subunidades que la componen. Así la subunidad A es la que actúa inactivando los ribosomas 60S, que inhiben la síntesis de proteínas y las subunidades B forman parte de la molécula que ataca a las células de la membrana. Este efecto citolítico de la toxina destruye al enterocito en pocas horas, ocasiona ulceraciones en la mucosa, y da lugar a la producción de heces con moco, pus y sangre con LPN; la otra acción de la toxina es la de comportarse como una neurotoxina y producir edema y hemorragias como consecuencia del daño ocasionado en el endotelio de los pequeños vasos del sistema nervioso central^{21,94,95,103,104} (fig. 12).

Los factores determinantes de la virulencia de la *Shigella* están codificados por genes localizados en el ADN cromosomal y del plásmido. Se ha demostrado que los genes más recientes son portadores de grandes plásmidos de 120-140 mdaltons los cuales se encuentran en el interior de la bacteria. Estos plásmidos



FIG. 12. Mecanismo de producción de la diarrea invasiva. Fuente: Tomado de: Chauliac M. Water requirement: physiology and pathology. En: Diarrhoeal diseases. International Children's. Paris: Children in the Tropics 1985;158:11-9.

determinan la comprensión de la invasibilidad de las células de los mamíferos por estos organismos invasores, pues la pérdida de un plásmido de 140 mdaltons se acompaña de la eliminación del fenotipo invasivo. Este fenotipo puede ser reparado por transferencia conjugada de un plásmido similar de cepas heterólogas invasivas.^{91,92,105-109}

La *Shigella* produce diarrea por invasión de la mucosa y proliferación bacteriana en el interior del enterocito. Cuando se examinan las heces microscópicamente, el moco de ésta contiene abundantes leucocitos polimorfonucleares.⁸

ESCHERICHIA COLI ENTEROINVASIVA

Su mecanismo patogénico es muy similar al de la *Shigella*, tiene la capacidad para colonizar, invadir y destruir los enterocitos del colon, propiedades que se codifican genéticamente por ADN cromosomal y de plásmidos. La ECEI posee un plásmido de 120 mdaltons que guarda cierta homología con el plásmido de virulencia de la *Shigella*. Elabora una enterotoxina que se presenta con mayor

intensidad en presencia de un ambiente bajo en hierro.^{61,108,109}

SALMONELLA NO TIFOÍDICA, CAMPYLOBACTER JEJUNI Y YERSINIA ENTEROCOLÍTICA

Estos agentes bacterianos producen diarrea con sangre y por translocación de la mucosa seguida por proliferación bacteriana en la lámina propia y en los ganglios linfáticos mesentéricos.⁸

En biopsias realizadas a pacientes con aislamiento de *Campylobacter jejuni* se ha podido observar una mucosa inflamada y edematosa con disminución de células epiteliales, irregularmente espaciadas y poca producción de moco. También se observan abscesos en las criptas e infiltración de la lámina propia con leucocitos polimorfonucleares, linfocitos y células plasmáticas. En ocasiones, las lesiones son muy similares a una colitis ulcerativa aguda.¹¹⁰

Algunas cepas de *Salmonella* y *Campylobacter jejuni* elaboran toxinas termolábiles muy similares a la TL de ECET y de *Vibrio cólera*,¹¹¹ y otras cepas de *Yersi-*

nia enterocolítica y de *Salmonella* producen enterotoxinas estables al calor semejantes a la TE de ECET.¹¹²

DIARREA CON SANGRE NO INVASIVA

ESCHERICHIA COLI ENTEROHEMORRÁGICA

La diarrea con sangre no invasiva tiene como prototipo a la *Escherichia coli enterohemorrágica* (ECEH). Los primeros estudios de este tipo de *Escherichia coli* se realizaron en 1983,¹¹³ cuando se asociaron cepas de *Escherichia coli* del serotipo O₁₅₇H₇ raramente encontradas con anterioridad, con un brote de una nueva enfermedad, la colitis hemorrágica, caracterizada por diarrea con abundante sangre y sin fiebre. Estudios realizados posteriormente pusieron de manifiesto que dichas cepas pueden producir también un síndrome hemolítico urémico y llevar a una insuficiencia renal aguda.¹¹⁴

En los últimos años se han producido numerosos brotes de esta enfermedad en EE.UU. y Canadá vinculados principalmente con la ingestión de leche no pasteurizada y hamburguesas no bien cocinadas, elaboradas con carne de vacunos.^{113,114} Existen estudios que indican que el ganado vacuno es el principal reservorio de ECEH,^{115,116} por lo que la colitis hemorrágica por ECEH O₁₅₇H₇ es considerada como una zoonosis.

Las cepas de serotipo O₁₅₇H₇ elaboran 2 potentes citotoxinas que destruyen las células Vero, por lo que reciben el nombre de verotoxinas (VT-1 y VT-2).^{117,118} Estas toxinas están relacionadas, biológica y estructuralmente, con la toxina *Shiga* sintetizada por la *Shigella dysenteriae* tipo 1 (Sd1) por lo que se propuso la denominación de toxinas similares a la toxina *Shiga* (SLT-1 y SLT-2).^{119,120}

El aspecto clínico más relevante de la ECEH es su habilidad para causar el síndrome hemolítico urémico, caracterizado por anemia microangiopática, trombocitopenia e insuficiencia renal.¹²¹⁻¹²⁵ La ECEH presenta 3 mecanismos patogénicos característicos:

- Adherencia mediada por un plásmido que codifica sus fimbrias.
- Lesiones de unión y destrucción esfacelada idénticas a las que produce la ECEP y mediadas por un gene cromosomal similar a la ECEP eae.
- Producción de 1 ó 2 toxinas similares a la toxina elaborada por la *Shigella dysenteriae* tipo 1 y denominadas toxinas parecidas a la toxina *Shiga* I y II (SLT-1 y SLT-2).

También se les ha dado el nombre de verotoxina I y II (VT-1 y VT-2) por su capacidad de destruir las células Vero en cultivos de tejidos. Estas toxinas inhiben la síntesis de proteínas y causan daño directo a la célula epitelial del intestino. Hasta el momento se han identificado 10 serogrupos y 55 serotipos de ECEH, de los cuales las vías comúnmente aisladas son los serogrupos O₁₅₇, O₂₆ y O₁₁₁ y los serotipos H₇, H₁₁ y H₃₂.¹²⁴⁻¹²⁷

La *Escherichia coli* O₁₅₇H₇ se considera una enfermedad emergente y en 1993 provocó, en la parte occidental de los EE.UU., el mayor brote epidémico con más de 500 casos confirmados por cultivos con 56 pacientes que desarrollaron síndrome hemolítico urémico como complicación y 4 defunciones en niños.^{128,129}

ESCHERICHIA COLI ENTEROAGREGATIVA

Los estudios realizados sobre la capacidad adherente de la *E.coli* a células

heteroaploides (HEp-2) muestran que, además de la adherencia localizada, existen otros 2 mecanismos: uno llamado difuso, que se produce cuando las bacterias se unen al citoplasma celular, y otro agregativo, que se forma cuando las bacterias se acumulan en forma de empalizada tanto en la superficie celular como en el vidrio de la preparación.¹³⁰⁻¹³²

Estudios recientes han definido algunas características de estas cepas, como es el fenómeno de la autoagregación, que está determinado por un plásmido de 55 a 65 mdaltons, que codifica para una fimbria de adherencia, un lipopolisacárido uniforme y una nueva enterotoxina termoestable (TE) denominada toxina enteroagregativa estable (TEAE).¹³³ Se han detectado algunas cepas que elaboran una segunda toxina termolábil antigénicamente relacionada con la hemolisina de *E. coli*, la cual puede causar necrosis de las microvellosidades, acortamiento de las vellosidades intestinales e infiltración mononuclear de la submucosa.¹³⁴

La capacidad de las cepas de *E. coli* enteroagregativa (ECEAgg) para sobrevivir largo tiempo en el intestino humano y la producción de una o más de las toxinas descritas, pudiera explicar la persistencia de las diarreas por ellas producidas. Se han aislado cepas de ECEAgg en niños con diarrea con sangre,^{135,136} aunque en la actualidad se desconoce si existen diferentes cepas agregativas relacionadas con diarreas persistentes u otras en relación con diarrea con sangre.

Estudios recientes muestran la existencia de una toxina que es capaz de producir lesiones hemorrágicas severas cuando se inoculan ratas con la toxina purificada. Esto pudiera apoyar la capacidad de cepas de ECEAgg para causar diarrea con sangre en humanos.¹³⁷ Estudios realizados en México identifican el 51 % de pacientes con diarrea persistente como

portadores de ECEAgg y sólo el 5 % en niños asintomáticos.^{138,139}

CLOSTRIDIUM DIFFICILE

La colitis por *Clostridium difficile* es una enfermedad mediada por toxinas de acción local y en raras ocasiones puede invadir el torrente circulatorio. Produce 2 tipos diferentes de toxinas: la toxina A es una enterotoxina y el factor patogénico de mayor importancia, mientras que la toxina B es una citotoxina con un efecto muy pequeño o nulo en ratones.^{140,141}

El primer paso en su patogénesis es el enlace de la toxina A a un receptor específico. La actividad de la toxina A enlazada y su respuesta biológica es muy baja al nacimiento y aumenta durante las primeras 3 semanas de vida para alcanzar los niveles del adulto a los 30 o 40 días de edad.¹⁴² La baja actividad de la toxina enlazada puede explicar la falta de respuesta de la enfermedad en niños colonizados por *Clostridium difficile*.

Después de enlazarse con el receptor existente en el "borde en cepillo" del enterocito, la toxina A es internalizada y después de un período de latencia de 1 a 2 horas ocurren alteraciones en la estructura del citoplasma, con inclusión de la despolimerización de actinas filamentosas, se abren en las células intestinales las uniones herméticas y aumentan la permeabilidad transepitelial. La acción principal de la toxina A en el intestino es su habilidad para producir una respuesta inflamatoria aguda con activación de macrófagos, mastocitos y movilización de neutrófilos. Estos mecanismos que envuelven la respuesta inflamatoria son complejos e involucran la liberación en varias células, de potentes mediadores de la inflamación y citocinas incluyendo prostaglandina E₂, leucotrieno B₄ y C₂,

factor de activación plaquetaria, interleucina-1 y 8 (IL-1, IL-8) e histamina.¹⁴³

La colitis pseudomembranosa (CPM) asociada a *Clostridium difficile* es muy diferente a las lesiones descritas en animales experimentales. La principal diferencia radica en la focalización de la pseudomembrana colónica en la infección humana. Histológicamente las pseudomembranas están compuestas por restos necróticos, moco y células inflamatorias que fluyen hacia

afuera de la superficie mucosal.¹⁴⁴ Puede producir diarrea con sangre y no es invasiva.

La patogenia de la diarrea aguda infecciosa ha tenido grandes avances en los últimos 20 años, lo cual ha permitido explicar muchas de las interrogantes que se tenían en décadas pasadas. Sin embargo, es un capítulo abierto que en lo que queda de siglo y en el próximo, se perfeccionará cada vez más, acorde con el desarrollo científicotécnico alcanzado en esa época futura

SUMMARY

This a review of some important aspects of the physiopathology of diarrhea. A description is made of the intestinal physiopathology, including the anatomy of the intestine and of its surface of absorption, as well as the functional structure of the intestinal mucosa: the normal physiopathology of the intestinal fluids; the mechanism of absorption of water and electrolytes; the absorption of sodium by electrogenic diffusion, joined to the chloride ion; the interchange with the hydrogen ion and attached to organic substances, such as glucose, aminoacids and some oligopeptides; the intestinal secretion of water and electrolytes; the intracellular control of secretion, the extracellular mediators and modulators of intestinal transport; the factors that increase absorption and reduce secretion; the factors that stimulate secretion and absorption; and the physiopathological mechanism of diarrhea. The classification of acute infectious diarrhea in aqueous secretory and osmotic, and diarrhea with invasive and noninvasive blood is also approached.

Subject headings: DIARRHEA/physiopathology; INTESTINAL MUCOSA/physiopathology; INTESTINE/physiopathology; INTESTINAL ABSORPTION

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization. Pathophysiology and watery diarrhoea: dehydration and rehydration. En: Readings on diarrhoea: student manual Geneva, 1992:17-27.
2. Organización Panamericana de la Salud. Enfermedades diarreicas: prevención y tratamiento. Washington DC; 1995:13-28.
3. Procame II. Fisiopatología de la Diarrea Acuosa y la deshidratación En: E. Salazar Ed. lecturas en Diarrea e Infección Respiratoria Aguda en Niños. Lima MSP/UP Cayetano Heredia/USAID 1994:8-13.
4. Fricker, J. Intestinal absorption of water and Electrolytes. En: Putting an end to Diarrhoeal Diseases. Children in the tropics 1993:204:6-12.
5. World Health Organization. Diarrhoeal disease control program absorption and secretion of water and electrolytes at intestinal epithelium, WHO/CDD/SER/90.13 Geneva, 1990.
6. Gardner E. Esophagus, stomach and intestine. En: Gardner E. Editor Anatomy: regional study of human structure, 4 ed. W.B. Philadelphia Saunders, 1975:383-93.

7. Brodeck J, Best-Taylor. Secretin, digestion and absorption in the intestine. En: *Physiological basis and medical practice*. 10 ed. Baltimore Williams and Wilkins, 1979:86-101.
8. Organización Panamericana de la Salud. Fisiología de la absorción intestinal de agua, electrolitos y macronutrientes En: *Manual de tratamiento de la diarrea*, Washington DC (Serie Paltex, No. 13)1987:4-20.
9. Vega Franco L. Bases fisiológicas de la hidratación oral. En: Mota F, Velasquez Jones L, eds. *Hidratación oral en diarreas: Memorias del I Seminario Taller Internacional sobre Hidratación Oral en Diarreas*, México, UNICEF/OPS/OMS/SSA, 1985:41-7.
10. Martins Campos JV. Bases fisiológicas gastrointestinales: O movimiento de fluidos e ions no compartimento transintestinal. En: *Carraza FR Hidratação, Centro de Estudos Prof. Pedro de Alcântara*, Universidad de Sao Paulo, 1985:9-22.
11. Curran PF. Solute-solving interactions and water transport. En: Zolisl G ed. *Role of the membrane in secretory processes*, Amsterdam: North Holland Publish, 1972:408-19.
12. Desjeaux JF. Effects of sugar and aminoacids on sodium movement across small intestine. Review article. *Am J Dis Child* 1977;131:331-40.
13. Riverón Corteguera RL. Avances recientes en la fisiopatología del agua y los electrolitos en el enterocito. *Rev Cubana Pediatr* 1986;58(6):773-92.
14. Tumberg LA. Disturbances of intestinal ion transport in diarrhea. En: *Diarrhoea: new insight*, read, N.W. (Ed.) *Clin res Review*, 1981 1 (Supplement 1):1-9.
15. Turnberg L.A. Mechanisms of intestinal absorption and secretion of electrolytes and water. In: *Development of Vaccines and Drugs against Diarrhoea*. Holmgren, J; Lindberg, A, and Mølby, R (Eds.), Studentlitteratur Lund, 1986:231-239.
16. Flores, J. Fisiología del transporte intestinal. *GEN*, 1980, 36(1):13-16.
17. Field, M: Regulation of active ion transport in the small intestine. In: *Acute Diarrhea in Childhood*, Amsterdam, Elsevier, CIBA Symposium 1986 42:109-124.
18. _____. *Regulation of small intestinal ion transport by cyclic nucleotides and calcium* In: *Field, M (Eds): Secretary Diarrhoea, William and Wilkin Baltimore, Am Physiological Society 1980:21-31.*
19. Fondacaro, JD: Intestinal ion transport and diarrhoeal disease. *Am J Physiol* 1986;250:G1-G8.
20. Welsh M, P Smith, M Fromm, R Frizzell: Crypts are the side of intestinal fluid and electrolyte secretion. *Science* 1982;218:1219-1221.
21. Chauillac, M: Water requirements: physiology and pathology. In: *Diarrhoeal Diseases. Children in the Tropics*, Centre International des Enfants, París, 1985;158:11-19.
22. Valdés Martín, S, RL Riverón Corteguera, A Fernández Hernández, R. Hernández Huerta, O. Rodríguez Castillo. Características de algunos iones. En: *Agua y Electrolitos en Pediatría: aspectos fundamentales en los trastornos gastrointestinales*. La Habana, Editorial Pueblo y Educación, 1988:23-31.
23. Read, NW. *Secretary Diarrhoea*. Sandoz Pharma S.A. Basel, 1992:5-21.
24. Schultz, S.G. Cellular models of sodium and chloride absorption by mammalian small and large intestine. In: *Fiel M. (Ed) Secretary Diarrhea, William and Wilkins, Baltimore, Am Physiological Society, 1980:1-9.*
25. Schultz, S.G, PF Curran: Sodium and chloride absorption transport across isolated rabbit ileum In: *Bronner, R. and Klein Zeller A. (Eds) Current Topics in Membranes and Transport*, Academic Press Inc, New York 1974:225-281.
26. Mahalanabis D, Merson M. Development of a improved formulation of oral rehydration salts (ORS) with antidiarrheal and nutritional properties: a "Super ORS" En: *Holmgren J, Lindberg A, Mølby R, eds. Development of vaccines and drugs against diarrhea. Studentlitteratur, Lund, 1986.*
27. Powell DW, Fan CC. Coupled NaCl transport, cotransport or parallel ion exchange? En: *Mechanisms of intestinal electrolyte transport and regulation by calcium*. Bethesda: Alan R. Liss Ind, 1984;13-26.
28. Schultz SG. Sodium transport and the electrophysiology of rabbit colon. *J Membr Biol* 1977;33:351.
29. Krejs GJ, Fordtran JS. Physiology and pathophysiology of ion and water movement in the human intestine En: *Sleisenger MH. Fordtran JS, eds Gastrointestinal disease*. 2da ed. 1978.
30. Howker PC, Mashiter KE and Turnberg LA. Mechanisms of transport of Na⁺, Cl⁻ and K⁺ in the human colon. *Gastroenterology* 1978;74:1241-1274.
31. Christophe J, Svoboda M, Lambert M. Effector mechanisms of peptide of the VIP family. *Peptides*, 1986;(Suppl 1):101-7.
32. Rao MC. Toxins which activate guanylate cyclase: heat stable enterotoxina CIBA Found Symp 1985;112:74-93.
33. Berridge MJ. Inositol triphosphate and diacylglycerol as second messenger. *Biochem J* 1984;220:345-65.

34. Nishizuka Y. Studies and perspectives of protein kinase C. *Science* 1986;233:305-12.
35. Field M, Rao MC, Chang EB. Intestinal electrolyte transport and diarrhoeal disease. *N Engl J Med* 1989;321:800-6.
36. Heubi JE. Bile acid-induced diarrhea. En: Lebenthal E, Duffey M, eds *Textbook of Secretory Diarrhea*. New York: 1990:281-90.
37. Gaginella TS. Eicosanoid-mediated intestinal secretion. En: Lebenthal E, Duffey M, eds *New York: Raven*, 1990:15-30.
38. Cooke HJ, HV Carey. Neural regulation of intestinal ion transport En: Lebenthal E, Duffey M, eds. *Textbook of secretory diarrhea*. New York: 1990:1-15.
39. Cooke HJ. Neural and humoral regulation of small intestinal electrolyte transport En: Johnson LR, ed. *Physiology of the gastrointestinal tract*. 2 ed New York: Raven 1987:1307-50.
40. Hormones and neurotransmitters regulating intestinal ion transport. En: Field M, ed *Current Topics in gastroenterology: Diarrheal disease*. New York: Elsevier 1991:23-48.
41. Powell DW. Immunophysiology of intestinal electrolyte transport. En: Field M, Frizzell RA, eds. *Handbook of physiology: intestinal absorption and secretion*. Bethesda: American Physiology Society, 1991;t4:591.
42. Chang EB, Rao MC. Intracellular mediators of intestinal electrolyte transport. En: Field M ed. *Current topics in gastroenterology: diarrheal disease*, New York: New Elsevier, 1991:49-72.
43. Lundgren O. Nervous control of intestinal transport. *Bailliere Clin Gastroenterol* 1988;2:85-106.
44. Bienenstock J. An update on mast cell heterogeneity including comments on mast cell nerve relationships. *J Allergy Clin Immunol* 1988;81:763-9.
45. Young A, Levin BJ. Diarrhoea of famine and malnutrition: investigation using a rat model jejunal hypersecretion induced by starvation. *Gut* 1990;31(1):43-53.
46. Krejs GJ. VIPoma syndrome. *Am J Med* 1987;82:37-48.
47. Organización Panamericana de la Salud. Patogenia de la diarrea infecciosa. En: *Manual de tratamiento de la diarrea*. Washington DC, 1987:70-93. (Serie Paltext: 13).
48. Riverón Corteguera RL, González Fernández MA. Atención de la diarrea con sangre. *Rev Cubana Med Gen Integr* 1996;12(1):50-8.
49. Riverón Corteguera RL. Cólera. En: *Cólera, Shigellosis y Rotavirus*. La Habana: Editorial Ciencias Médicas, 1993:5-26.
50. Gangarosa EJ. Recent developments in diarrheal disease. *Postgrad Med* 1977;62(2):113-7.
51. WHO Scientific Working Group. Cholera and other vibrio-associated diarrhoeas. *Bulletin World Health Organ* 58(3):353-74.
52. Holmgren J. Actions of cholera toxin and the prevention and treatment of cholera. *Nature* 1981;292(5822):413-7.
53. Brooy JL, Rowley E. Cholera vaccine-recent progress. En: Easmon CSF, Jeljaszewicz, eds. *Medical microbiology immunization against bacterial dis*. London: Academic 1983;t2:157-76.
54. WHO. Scientific Working Group on Bacterial Enteric Infections. *Diarrhoeal Disease Control Programm*. Geneva WHO/CDD/BEI/84,5, 10-11, 1984.
55. Finkelstein RA, Burks MF, Zupan A, Dallas WS, Jacob CO, Ludwig DS. Epitopes of the cholera family of enterotoxins. *Rev Infect Dis* 1987;93:544-61.
56. Nguyen TD, Shaffer N. Cholera. En: Rustgi VK, ed. *Gastrointestinal infections in the tropics*. Basel: Karger, 1990:186-205.
57. Sprangler BD. Structure and function of cholera toxin and the related *Escherichia coli* heat-labile enterotoxin. *Microbiol Rev* 1992;56:622-47.
58. Gardner JD. Diarrhoea as a symptom. *Clin Gastroenterol* 1985;14:599-613.
59. Hedges S. Acute secretory diarrhoea. Current concepts in pathogenesis and treatment. *Drugs* 1983;26:80-90.
60. Cohen MB. Etiology and mechanisms of acute infectious diarrhea in infants in the United States. *J Pediatr* 1991;118 (Suppl):34-9.
61. Prado V, O'Ryan ML. Acute gastroenteritis in Latin América. *Infec Dis Clin North Am* 1994;8(1):77-106.
62. Udall JN Jr. Secretory diarrhea in children. *Pediatr Clin North Am* 1996;43(2):333-53.
63. Pickett CL, Twiddy EM, C Cocker et al. Cloning nucleotide sequence and hybridization studies of the type IIa heat-labile enterotoxin gene of *Escherichia coli*. *J Bacteriol* 1989;171:4945-52.
64. Moseley SL, JW Hardy, Huq MI et al. Isolation and nucleotide sequence determination of a gene encoding a heat-labile enterotoxin of *Escherichia coli*. *Infect Immunol* 1983;39:1167-74.
65. Klemm P. Fimbrial adhesions of *Escherichia coli*. *Rev Infect Dis* 1985;7:321-40.

66. Knutton S, McConnell MM, Rowe B, McNeish A. Adhesion and ultrastructural properties of human enterotoxigenic *Escherichia coli* producing CFA/III and CFA/IV. *Infect Immunol* 1989;57:3364-71.
67. De Graff FK. Genetic of adhesions fimbriae of intestinal *Escherichia coli*. *Curr Top Microbiol Immunol* 1990;151:29-53.
68. Willshaw GA, McConnell MM, Smith HR, Rowe B. Structural and regularly genes for coli surface associated antigen 4 (CS4) are encoded by separate plasmids in enterotoxigenic *Escherichia coli* strains of serotype O₂₅ H₄₂. *FEEMS Microbiol Lett* 1990;68:225-60.
69. Chu SHW, Walker WA. Bacterial toxin interaction with the developing intestine. *Gastroenterology* 1993;104:916-25.
70. Laney DW, Cohen MB. Infectious diarrhea. en: Wyllie R, Hyams JS, eds *Pediatric gastrointestinal disease: pathophysiology, diagnosis and management*, Philadelphia: WB Saunders, 1993:612-32.
71. Levine MM. *Escherichia coli* infections. *N Engl J Med* 1985;313:445.
72. Sack RB. Enterotoxigenic *Escherichia coli*: identification and characterization. *J Infect Dis* 1980;142:279.
73. Pickering LK, Cleary TG. Gastrointestinal infections: approach to patients with gastrointestinal tract infections and food poisoning. En: Feigin RD, Cherry JD eds *Textbook of pediatric infectious diseases*. 3 ed. Philadelphia: WB Saunders, 1992:565-96.
74. Nataro JP. Plasmid-mediated factor conferring diffuse and localized adherence of ECEP. *Infect Immunol* 1985;48:378-83.
75. Levine MM. *Escherichia coli* that cause diarrhea: enterotoxigenic, enteropathogenic, enteroinvasive, enterohemorrhagic and enteroadherent. *J Infect Dis* 1987;3:377.
76. Levine MM. Modern vaccines, enteric infections. *Lancet* 1990;1:958.
77. Tardelli T, Rassi V, Mac Donald K. Enteropathogens associated with acute diarrheal disease in urban infants in Sao Paulo, Brazil. *J Infect Dis* 1991;164:331.
78. Walsh JH, Mayer EA. Gastrointestinal hormones. En: Sleisenger MH, Fordtran JS, eds. *Gastrointestinal disease: pathophysiology, diagnosis and management*. 5 ed. Philadelphia: WB Saunders, 1993:18-44.
79. Pizarro D, Posada G. Manejo de la enfermedad diarreica aguda. *Bol Med Hosp Nac de Niños Costa Rica*. 1984;19:69-78.
80. Kerzner B. Transmissible gastroenteritis: sodium transport and the intestinal epithelium during the course of viral enteritis. *Gastroenterology* 1977;72:457.
81. Bishop RF, Davidson GP, Holmes IH, Ruck BJ. Virus particles in epithelial cells in duodenal mucosa from children with acute nonbacterial gastroenteritis. *Lancet* 1973;2:1281-3.
82. Flewett TH. Virus particles in gastroenteritis. *Lancet* 1973;2: 1497.
83. Riverón Corteguera RL. Agentes virales. En: *Etiología infecciosa de las enfermedades diarreicas agudas*. La Habana: Editorial Ciencias Médicas, 1993:3-9.
84. Wolfe, MS. Giardiasis. *N. Engl J Med* 1978;298:319-320.
85. Lewis DJA, Freedman AR. *Giardia lamblia* as an intestinal pathogen. *Dig Dis* 1992;10:102-11.
86. Thompson SC. *Giardia lamblia* in children and the child care setting: a review of the literature. *J Pediatr Child health* 1994;30:202-9.
87. Riverón Corteguera RL. Parásitos (protozoos). En: *Etiología infecciosa de las enfermedades diarreicas agudas*. La Habana: Editorial Ciencias Médicas, 1993:30-5.
88. García LS, Current WL. Cryptosporidiosis: clinical features and diagnosis. *Crit Rev Clin Lab Sci* 1989;27(6):439-60.
89. Mannheimer SB, Soave R. Protozoal infections in patients with AIDS. *Infect Dis Clin North Am* 1984;8(2):483-9.
90. Riverón Corteguera RL. Avances recientes en los estudios sobre las enfermedades diarreicas agudas. *Rev Cub Pediatr* 1984;56 (6):1-41.
91. Sansonetti PJ, Hale TL, Kopecko DJ, d'Hauteville H, Forma SB. Genetic studies on shigella invasiveness. Liss, En: *Molecular biology of host-parasite interaction*. New York: Alan R. Liss 1984:3331-6.
92. Sansonetti PJ, Formal SB, Hale TL, Kopecko DJ. Bases genéticas de la penetración de *Shigella flexneri* dans les cellules ephiteliales. *Ann Immunol* 1981;183-9.
93. Cantey JR. Infectious diarrhea pathogenesis and risk factors. *Am J Med* 1985;78 (Supp 6B):65-75.
94. Dinari G, Hale TL. Pathogenesis of *Shigella* infection. *Front Gastrointest Res* 1986;13:331-42.
95. Levine MM, Kaper JB, Black RE, Clements ML. New knowledge on pathogenesis of bacterial enteric infections as applied to vaccine development. *Microbiol Rev* 1983;47(4):510-50.
96. Formal SB, Sansonetti PJ, Kopecko DJ. Genetics studies on the virulence of dysentery bacilli. En: *Shigellosis*. Dhaka, International Center for Dis Control 1984:128-131.

97. Sethabutr O, Venkatesan M, Murphy GS, Eampokalap B, Hoge CW, Hechevarría P. Detection of Shigellae and Enteroinvasive Escherichia coli by amplification of the invasion plasmid antigen HDNA sequence in patients with dysentery. *J Infect Dis* 1993;167:458-61.
98. World Health Organization. Enteric infections due to Campylobacter, Yersinia, Salmonella and Shigella. *Bulletin* 1990;58:519-537.
99. Mabassaleh M, Denohue-Rolfe A, Jacewicz RJ, Grand M, Keusch GT. Pathogenesis of Shigella diarrhea: evidence for a developmentally regulated glycolipids receptor for Shigella toxin involved in the fluid secretory response of rabbit small intestine. *J Infect Dis* 1988;157(5):1023-31.
100. TL Hale. The envelope and tissue invasion. En: *Easmon medical microbiology*. Londres: Acad Press 1983;t3: 87-108.
101. Mathías JR. Shigella dysenteriae 1 enterotoxin: proposed role in the pathogenesis of Shigellosis. *Am J Physiol* 1980;239:382-6.
102. Prizont R, Rood WP. Possible role of colonic content in the mucosal association of pathogenic Shigella. *Infect Immunol* 1980;29:1197-9.
103. Levine MM. Bacillary dysentery: mechanisms and treatment, *Med Clin North Am* 1982;66(3):623-37.
104. Riverón Corteguera RL. Shigellosis. En: Mota F, ed. *Manejo efectivo de diarreas agudas en niños y cólera*. México DF: 1993:180-218. Servicios Editoriales Icaria.
105. Levin MM, Mc Ewen, Losonsky G, Reymann M, Marari I, Brown JE, et al. Antibodies to Shiga holotoxin and to two synthetic peptides of the B subunit in sera of patients with Shigella dysenteriae 1 dysentery. *J Clin Microbiol* 1992;30(7):1636-41.
106. Sansonetti PJ. Involvement of a plasmid in the invasive ability of Shigella flexneri. *Infect Immunol* 1982;35:852-60.
107. Fasano A, Kay BA, Russell RG. Enterotoxin and cytotoxin production by enteroinvasive Escherichia coli. *Infect Immunol* 1990;58:3717.
108. Hechevarría P, Savarino SJ, Yamamoto T. Escherichia coli diarrhoea. *Bailliere. Clin Gastroenterol* 1993;7(2):243-62.
109. Sansonetti PJ, Kopecko DJ, Formal SB. Involvement of a plasmid in the invasive ability to Shigella flexneri. *Infect Immunol* 1982;35:852-60.
110. WHO. Diarrhoeal Disease Control Programme. The invasive diarrhoeas. Scientific Working Group. Geneva, WHO/CDD/BEI/82.4.6-11, 1984.
111. Ruiz Palacios GM. Cholera-like enterotoxins produced by Campylobacter jejuni. *Lancet*, 1983;2:250-2.
112. Robins-Browne RM. Mechanism of action of Yersinia enterocolitica toxin. *Infect Immunol* 1979;25:680-4.
113. Riley LW, Remis RE, Helgerson SD, Gree HG, Wells JG, Davis BR, et al. Hemorrhagic colitis associated with a rare E. coli serotype. *N Engl J Med* 1983;308:681-5.
114. Karmali MA, Petric M, Lim C, Fleming PC, Arbus GS, Lior H. The association between hemolytic uremic syndrome and infection by verotoxin producing E. coli. *J Infect Dis* 1985;151:775-82.
115. Karmali MA. Infection by verocytotoxin producing Escherichia coli. *Clin Microbiol Rev* 1989;2(1):15-38.
116. Gransden WR, Damm MAS, Anderson JD, Carter JE, Lior H. Further evidence associating hemolytic uremic syndrome with infection by verotoxin producing E. coli O₁₅₇H₇. *J Infect Dis* 1986;154:522-4.
117. Blanco Alvarez J, Blanco Alvarez M, González García EA. Mecanismos patógenos de la Escherichia coli enteropatogénica, enterotoxigénica, enteroinvasiva y enterohemorrágica. *Rev Esp Microbiol Clin* 1991;6(4):163-76.
118. Bell BP, Goldoft M, Griffin PM, Davis MA, Gordon DC, Tar PI. A multistate outbreak of E. coli O₁₅₇H₇ associated with bloody diarrhea and hemolytic uremic syndrome from hamburgers. *JAMA* 1994;272(17):1349-53.
119. Blanco J, González EA, García S, Blanco M, Regueiro B, Hernández I. Production of toxins by E. coli strains isolated from calves with diarrhoea in Galicia. *Vet Microbiol* 1988;18:297-311.
120. González EA, Blanco J. Serotypes and antibiotic resistance of verotoxingenic (VTEC) and necrotizing (NCED) E. coli strains isolated from calves with diarrhoea. *Fed Eur Microbiol Soc Lett* 1989;60:31-6.
121. O'Bryan AD, Holmes RK. Shiga and Shiga-like toxins. *Microbiol Rev* 1987;51:206-20.
122. Boyce TG, Swerdlow DL, Griffin PM. Escherichia coli O₁₅₇H₇ and the hemolytic uremic syndrome. *N Engl J Med* 1985;333(6):364-8.

123. O'Brien AD, Veck GD la. Purification and characterization of a Shigella dysenteriae I-like toxin produced by E. coli. Infect Immunol 1983;40:675-83.
124. Levine MM, Xu J, Kaper JB, Lior H, Prado, U Tall, B et al. A DNA probe to identify enterohemorrhagic colitis, on hemolytic uremic syndrome. J Infect Dis, 1987;156:175-182.
125. Mena Miranda VR, Riverón Corteguera RL, Pérez Cruz JA, Salvato Dueñas A. Síndrome hemolítico urémico: una revolución conceptual de la Pediatría contemporánea. Arch Dominicanos Pediatr. 1997;33(2):52-61.
126. Neill MA. Pathogenesis of Escherichia coli O₁₅₇H₇ infection. Curr Opin Infec Dis 1994;7:295-303.
127. WHO. Consultation report. "Shiga-Like Toxin" producing Escherichia coli, with special emphasis on zoonotic aspects. Geneva. WHO/CDS/VPA/92. 103, 6-7, 1992.
128. Center for Disease Control (CDC). Multistate outbreak of E. coli O₁₅₇ H₇ infections. MMWR 1993;42:258-63.
129. Berkelman RI. Emerging infectious disease in the United States, 1993. J Infect Dis 1994;170:272-7.
130. Scaletsky ICA, Silva MLM, Trabulsi LR. Distinctive patterns of adherence of enteropathogenic E.coli to HeLa cells. Infect Immunol 1984;45:534-6.
131. Vial PA, Robin-Browne RM, Lior H. Characterization of enteroaggregative Escherichia coli, a putative agent of diarrheal disease. J Infect dis 1987;155:377-89.
132. Cravioto A, García JJ, Slava C. Diarrea por Escherichia coli. 1995 (en prensa).
133. Nataro JP, Deng Y, Maneval DR. Aggregative adherence fimbriae I of enteroaggregative Escherichia coli mediante adherence to HEp-2 cells and hemagglutination of human erythrocytes. Infect Immunol 1992;60:2297.
134. Savarino SJ, Fasano A, Robertson DC. Enteroaggregative Escherichia coli collaborate a heat-stable enterotoxin demostrable in an in vitro rabbit intestinal model. J Clin Invest 1991;87:1450.
135. Benítez O, Uribe F, Navarro A. Etiología de la diarrea con sangre en niños de una comunidad rural. Bol Med Hosp Inf México. 1991;48:65-70.
136. Cravioto A, Reyes RE, Ortega R, Fernández G, Hernández R, López D. Prospective study of diarrhoeal disease in a cohort of rural Mexican children: incidence and isolated pathogens during the first two years of life. Epidemiol Inf 1988;101:123-34.
137. Eslava C, Villaseca J, Morales R. Identification of a protein with toxigenic activity produced by Enteroaggregative E. coli. Abstract B105, Abstract 93 rd American Society for Microbiology General Meeting Washington DC (in press).
138. Cravioto A, Tello A, Navarro A. Association of Escherichia coli HEp-2 cell adherence patterns with type and duration of diarrhoea. Lancet 1991;337:262.
139. Sherman PN, Petric M, Cohen MB. Infectious gastroenterocolitis in children. An update on emerging pathogens. Ped Clin Nort Am 1996;43(2):391-407.
140. Lyerly DM, Saum KE, MacDonald D. Effect of Clostridium difficile toxin A and B given intragastrically to animals. Infect Immunol 1985;47:349.
141. Triadafilopoulos G, Pathoulakis C, O'Brien M. Differential effects of Clostridium difficile toxin A and B on rabbit ileum. Gastroenterology, 1987;93:273.
142. Eglow R, Pathoulakis C, Itzkowitz S. Diminished Clostridium difficile toxin A sensitivity is associated with toxin A receptor. J Clin Invest 1992;90:822.
143. Pothoulakis C, Sullivan R, Meinic DA. Clostridium difficile toxin A stimulates intracellular calcium release and chemotactic response in human granulocytes. J Clin Invest 1988;81:1741.
144. Pothoulakis C, La Mont JT. Clostridium difficile colitis and diarrhoea. Gastroenterol Clin North Am 1993;22(3):623-37.

Recibido: 23 de junio de 1998. Aprobado: 5 de octubre de 1998.

Dr. Raúl L. Riverón Corteguera. Hospital Pediátrico Docente "Centro Habana". Benjumbeda y Morales, municipio Centro Habana, Ciudad de La Habana, Cuba.