

IMPRESO EN EL ESTABLECIMIENTO DE LA EDITORA "EL UNIVERSO"

IMPRESO EN EL ESTABLECIMIENTO DE LA EDITORA "EL UNIVERSO"

IMPRESO EN EL ESTABLECIMIENTO DE LA EDITORA "EL UNIVERSO"

IMPRESO EN EL ESTABLECIMIENTO DE LA EDITORA "EL UNIVERSO"

IMPRESO EN EL ESTABLECIMIENTO DE LA EDITORA "EL UNIVERSO"

IMPRESO EN EL ESTABLECIMIENTO DE LA EDITORA "EL UNIVERSO"

IMPRESO EN EL ESTABLECIMIENTO DE LA EDITORA "EL UNIVERSO"

EL SÍNDROME DIARREICO EN PEDIATRÍA

PRIMERA PARTE

INTRODUCCIÓN

La fisiología del aparato digestivo en el niño es un tema de gran importancia en la práctica pediátrica. El estudio de los trastornos digestivos requiere un conocimiento profundo de la fisiología normal y de las alteraciones que pueden producirse. En esta primera parte se abordará el diagnóstico y el tratamiento de los trastornos digestivos más frecuentes en la infancia.

Dr. Gabriel Ordóñez*

El diagnóstico de los trastornos digestivos en el niño debe basarse en una cuidadosa historia clínica y en un examen físico minucioso. Es importante tener en cuenta la edad del niño, ya que los síntomas y signos pueden variar considerablemente. El tratamiento debe ser individualizado y dirigido a la causa subyacente del trastorno.

* Profesor de Pre y Postgrado de Pediatría
* Pediatra - Perinatólogo.

EL SINDROME DIARREICO EN PEDIATRIA

PRIMERA PARTE

EL SINDROME DIARREICO EN PEDIATRIA

PRIMERA PARTE

1) INTRODUCCION

La Gastroenterología Pediátrica ha sido estudiada con interés creciente en los últimos años. Se han aportado conocimientos valiosos en relación con la estructura y la función del aparato digestivo del niño que permiten analizarlo como un conjunto anatómico-funcional dentro de la unidad que constituye el organismo humano. Estos aportes facilitan un cabal entendimiento de los diferentes mecanismos fisiopatológicos que ocurren en el curso del Síndrome Diarreico en la infancia, lo que a su vez racionaliza el camino a seguirse para establecer el diagnóstico etiológico y oriente en consecuencia, a un manejo adecuado del problema en cada una de las circunstancias involucradas en el origen del mismo evitando, en todo lo posible, la terapéutica que a más de innecesaria puede ser peligrosa en edad pediátrica. Es imperativo entonces apuntar en una revisión de esta naturaleza los aspectos novedosos en los campos de la fisiología, fisiopatología, etiología y tratamiento del Síndrome Diarreico.

El tubo digestivo es la puerta por la cual el organismo se provee de sustancias nutritivas que son sometidas si lo requieren, a la acción de los jugos digestivos que las transforman en unidades absorbibles que atraviesan la mucosa gástrica o intestinal para su aprovechamiento

final a nivel celular gracias a la activación de las enzimas digestivas, de los mecanismos de absorción y de la peristalsis intestinal. El movimiento de líquidos y electrolitos se logra por las actividades de absorción, reabsorción y secreción.

La microflora intestinal conjuntamente con la función inmunológica propia del intestino contribuye con los mecanismos general^{de} de defensa y específicamente a nivel local evitando la agresión por parte de agentes nocivos. Todo lo anterior, junto con la integridad anatómica e histológica del tubo digestivo participan en el mantenimiento de la normalidad del MEDIO INTESTINAL (1-2) lo cual permite una eficiente realización de las funciones señaladas y la formación de un Bolo fecal normal. Fig. N°1.

1. Anatomía del Tubo Digestivo

- 1.1 Los componentes del tubo digestivo son: boca, faringe, esófago, estómago, intestino delgado e intestino grueso, con glándulas accesorias que son las salivales, el páncreas y el hígado que vierten sus secreciones al tubo principal a través de conductos especiales.
- 1.2. El intestino delgado tiene una longitud de 2,50 m a 3,15 m en el Recién Nacido a término y de 6,90 m a 7,20 m. en el adulto normal (3). Sus primeros segmentos constituyen el duodeno que se encuentra relativamente fijado y no pende de un mesenterio. Tie-

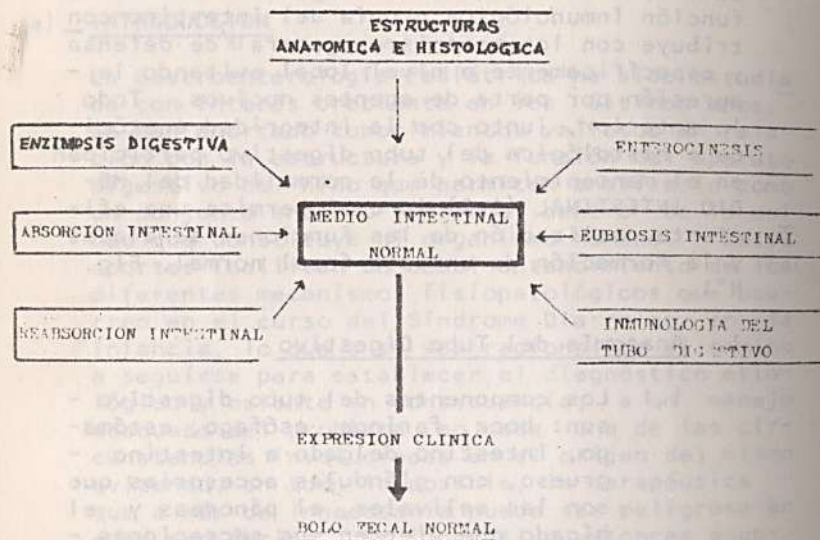


Fig. No. 1

ne forma de herradura alrededor de la cabeza del páncreas, se continúa con el yeyuno que comprende los dos quintos siguientes del intestino delgado. Las últimas tres quintas partes reciben el nombre de íleon. El intestino tiende a ser más estrecho a medida que se aleja del píloro.

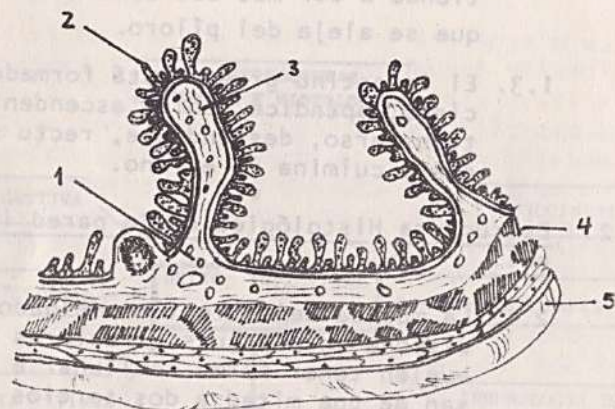
1.3. El intestino grueso está formado por ciego, apéndice, colon ascendente, - transverso, descendente, recto sigmoideos y culmina en el ano.

2. Estructura Histológica de la pared intestinal.

2.1. La mucosa del intestino delgado se dispone en pliegues circulares que suelen tener forma semilunar e interesan de una mitad a dos tercios de la circunferencia, algunos se extienden a toda la pared del intestino llegando incluso a configurar una espiral de dos o tres vueltas. Los más altos se proyectan en el interior de la luz y no se aplanan cuando el intestino se llena (4-5). En la porción proximal son grandes y se ubican cerca unos de otros, en el yeyuno son más pequeños y distantes entre sí hasta desaparecer en la parte baja del íleon Fig. 2A.

2.2. La superficie de estos pliegues tiene minúsculas proyecciones en forma de hoja, lengua o dedo de guante con alturas que varían entre medio y un milímetro que reciben el nombre de ve-

FIGURA N° 2 A



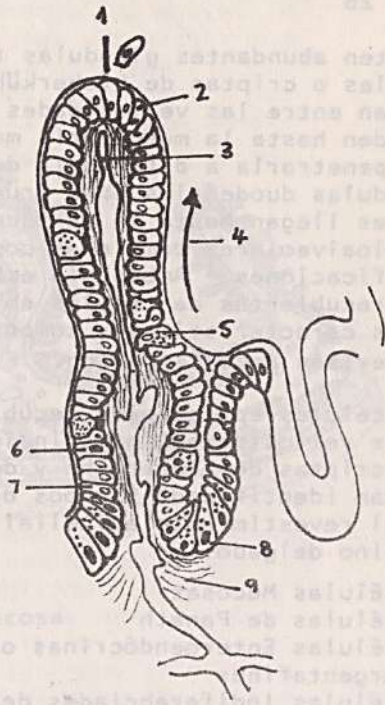
1. Pliegue de la mucosa
2. Vellosidades
3. Submucosa
4. Muscular
5. Serosa

llosidades intestinales recubiertas de epitelio y poseedoras de lámina propia. Fig. 2B

- 2.3. Existen abundantes glándulas tubulares simples o criptas de Lieberkühn que se ubican entre las vellosidades y se extienden hasta la muscularis mucosae - sin penetrarla a diferencia de las glándulas duodenales o de Brunner las cuales llegan hasta la submucosa y son tubuloalveolares complejas con muchas ramificaciones. Ambas sin embargo están recubiertas de células epiteliales cuyas características y comportamiento se revisan a continuación. Fig. 2B
- 2.4. Las células epiteliales recubren tanto a las vellosidades intestinales como a las criptas de Lieberkühn y de Brunner. Se han identificado 5 tipos de células en el revestimiento epitelial del intestino delgado:
 - 1) Células Mucosas
 - 2) Células de Paneth
 - 3) Células Enteroendócrinas o Argentafines
 - 4) Células Indiferenciadas de las criptas.
 - 5) Células Diferenciadas, absortivas o enterocitos.

Las cinco provienen de células columnares no diferenciadas ubicadas en la base de las criptas, sitio en el cual se efectúa la división celular por haberse comprobado en las células de este lugar una importante actividad de la

FIGURA 2 B



1. Zona de Extrusión
2. Célula Epitelial
3. Quilífero Central
4. Migración
5. Célula caliciforme o mucosa
6. Célula enteroendócrina
7. Célula indiferenciada
8. Célula de Paneth
9. Lámina Propia

timidinaquinasa y de otras enzimas involucradas en la síntesis de los ácidos nucleicos durante la fase M de la mitosis que ocupa muy poco tiempo (aproximadamente una hora) del ciclo celular completo que en el hombre demora un mínimo de 24 horas (6-7-8-9). La síntesis del DNA ocurre durante la fase S y se prolonga entre 6 y 11 horas. La síntesis de RNA y otras proteínas sucede en la fase S, la fase G2 (premitótica) y G1 (postmitótica). El epitelio entérico es completamente renovado en el ser humano en un lapso comprendido entre 3 y 6 días (10). Esta velocidad de multiplicación impide a las células entrar en el período de reposo o interfase o fase G0 que se encuentra en tejidos con renovación más lenta.

Después de por lo menos 2 divisiones dentro de la cripta las células migran hacia la vellosidad perdiendo en este momento la habilidad para incorporar timidina y para lograr mitosis adicionales pero maduran y desarrollan largas y numerosas microvellosidades, red terminal bien diferenciada, abundantes mitocondrias, retículo endoplásmico rugoso, forman los cuerpos apicales densos y pierden los gránulos secretorios a la vez que adquieren enzimas, receptores y portadores esenciales para las fases terminales de la digestión y los procesos de absorción. En la punta de las vellosidades se produce la exfoliación o extrusión de células epiteliales (11) Fig. N° 2B y C.

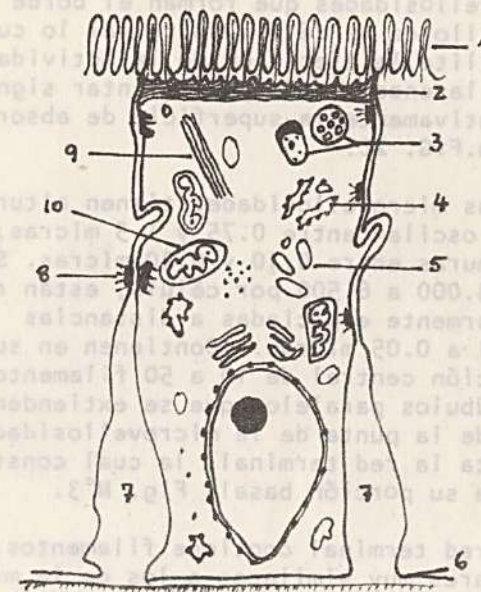
Las células sujetas a migración son - las columnares o absortivas, las muco- sas y las entero-endócrinas; el des- plazamiento de estas últimas es más - lento que el de las anteriores y las células de Paneth no migran, se dife- rencian en la base de las criptas don- de también degeneran y son finalmente fagocitadas.

2.5. Las criptas, en el intestino delgado y en el colon están rodeadas por una vaina prominente de fibroblastos pre- sentes en la lámina propia del intes- tino. Estudios en yeyuno de conejo - han demostrado que estos fibroblastos se renuevan en forma similar a las cé- lulas epiteliales. La sincrónica di- visión y migración de células epite- liales y fibroblastos asegura la inte- gridad estructural y la eficiencia - funcional de la mucosa intestinal. - (12-13).

2.6. En el intestino grueso la prolifera- ción ocurre en las criptas de la muco- sa colorectal y la renovación de ele- mentos epiteliales sigue un esquema - similar al del intestino delgado aún cuando la división y migración son fe- nómenos más lentos por lo que el cam- bio total toma de 4 a 8 días y da lu- gar para que un pequeño número de cé- lulas permanezcan en prolongada inter- fase.

2.7. La célula cuya función principal es - la de absorción, cuando se ve al mi- croscopio electrónico tiene forma ci-

FIGURA 2 C



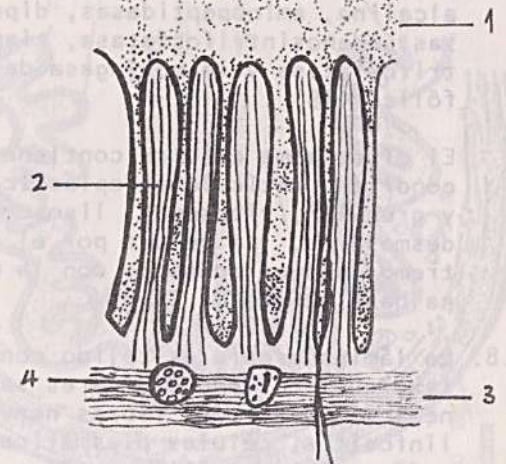
1. Microvellosidades
2. Membrana terminal
3. Lisosomas
4. Retículo Endoplásmico rugoso
5. Retículo Endoplásmico Liso
6. Membrana basal
7. Espacio Inter celular
8. Desmosoma
9. Microtúbulos
10. Mitocondrias

límpida con núcleo localizado en su -
mitad inferior. El borde que da hacia
la luz intestinal tiene múltiples mi-
crovellosidades que forman el borde en
cepillo de la célula epitelial lo cual
facilita la ejecución de la actividad
a ella encomendada por aumentar signi-
ficativamente la superficie de absor-
ción. FIG. 2C.

Estas microvellosidades tienen alturas
que oscilan entre 0.75 y 1.5 micras, -
anchuras entre 0.10 y 0.20 micras. Son
de 3.000 a 6.500 por célula, están re-
gularmente espaciadas a distancias de
0.01 a 0.05 micras. Contienen en su -
porción central de 10 a 50 filamentos
o túbulos paralelos que se extienden -
desde la punta de la microvellosidad -
hasta la red terminal, la cual consti-
tuye su porción basal. Fig. N°3.

La red terminal contiene filamentos ti-
sulares muy similares a los de la mi-
crovellosidad con unas pocas estructu-
ras llamadas vesículas apicales que al
parecer representan a los lisosomas. -
Ambas estructuras hacen más rígida y -
estable a la superficie apical. Es me-
nester señalar que estos filamentos -
son diferentes a los microtúbulos cito-
plasmáticos que corren paralelos al -
eje longitudinal de la célula absor-ti-
va en el citoplasma supranuclear. La
superficie de la microvellosidad está
cubierta por el glicocálix que es una
capa filamentososa muy adherente, compues-
ta de mucopolisacáridos sulfatados, -
débilmente ácidos, posiblemente sínte-

FIGURA N° 3

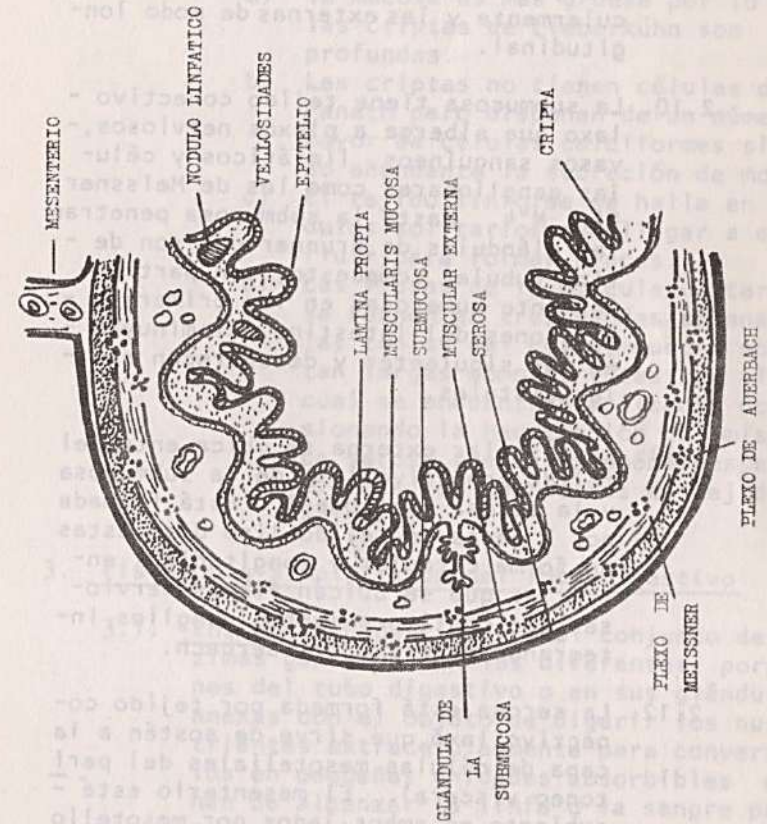


1. Glicocálix
2. Filamentos
3. Membrana terminal
4. Lisosomas

tizados por el aparato de Golgi de la célula epitelial, transportados luego a la superficie y eventualmente derramados en el lumen intestinal. La membrana de las microvellosidades y el glicocálix constituyen la unidad ABSORTIVA DIGESTIVA pues además sobre estas estructuras se localizan enzimas como las disacaridasas, fosfatasa alcalina, aminopeptidasas, dipeptidasas, adenosintrifosfatasa, tiamina trifosfatasa y la conjugasa del ácido fólico (15) .

El citoplasma celular contiene mitocondrias, retículo endoplásmico liso y granular, ribosomas, lisosomas y desmosomas. La célula por el otro extremo está en contacto con la membrana basal. Fig. N° 2C

- 2.8. La lámina propia es tejido conectivo laxo que contiene capilares sanguíneos y linfáticos, fibras nerviosas, linfocitos, células plasmáticas, macrófagos y eosinófilos. Tiene además nódulos linfáticos solitarios a cualquier nivel; en algunos sitios son numerosos y tienden a confluír adquiriendo forma oval alargada como sucede en el intestino ileal bajo con las denominadas placas de Peyer. Figs. N° 2B y 4.
- 2.9. La muscularis mucosae se localiza entre el tejido conectivo laxo de las vellosidades y de la submucosa. Está formada por 2 estratos delgados de fi-



bras musculares lisas acompañadas de una cantidad variable de tejido elástico; las internas se distribuyen circularmente y las externas de modo longitudinal.

2.10. La submucosa tiene tejido conectivo laxo que alberga a plexos nerviosos, vasos sanguíneos, linfáticos y células ganglionares como las de Meissner. Fig. N°4. Hasta la submucosa penetran las glándulas de Brünner que son de tipo tubular compuesto, son particularmente numerosas en las primeras porciones del intestino, disminuyen en las siguientes y desaparecen en las distales.

2.11. La muscular externa se ubica entre el tejido conectivo laxo de la submucosa y la serosa peritoneal. Está formada por 2 capas de tejido liso dispuestas en forma circular y longitudinal entre las que se ubican fibras nerviosas que contienen muchos ganglios integrando el plexo de Auerbach.

2.12. La serosa está formada por tejido conectivo laxo que sirve de sostén a la capa de células mesoteliales del peritoneo visceral. El mesenterio está cubierto en ambos lados por mesotelio y tiene el mismo tejido conectivo laxo que el resto de la pared intestinal con vasos, linfáticos y nervios que llegan al intestino.

2.13. El intestino grueso tiene las cuatro

capas de tejido típicas del tubo digestivo pero difiere del intestino delgado en los siguientes aspectos. (4):

- a) la mucosa es más gruesa por lo que las criptas de Lieberkühn son más profundas.
- b) Las criptas no tienen células de Paneth pero disponen de un número mayor de células calciformes siendo abundante la secreción de moco.
- c) El tejido linfático se halla en nódulos solitarios sin llegar a confluir para formar placas.
- d) Las fibras de la muscular externa se reúnen en tres bandas aplanadas, las tenías del colon, que no son tan largas como el intestino al cual se encuentran aplicadas ocasionando la haustración del mismo.
- e) La serosa tiene los apéndices epiploicos que son bolsas de tejido adiposo.

3. Fisiología Simplificada del Tubo Digestivo

3.1. Enzimosiis Digestiva: Es el conjunto de enzimas generadas en las diferentes porciones del tubo digestivo o en sus glándulas anexas con el objeto de digerir los nutrientes extracelularmente para convertirlos en pequeñas unidades absorbibles que han de alcanzar la linfa o la sangre para su aprovechamiento final a nivel celular.

3.1.1. La saliva proviene de las glándulas parótidas, submaxilares y sublinguales. Es un fluido de tipo seroso que ayuda a humedecer el alimento en la boca antes de su de

glución. De sus varios componentes la alfa amilasa salival o ptialina es de algún valor en el proceso digestivo porque puede en el pH alcalino de la cavidad oral hidrolisar almidones y dextrinas. Esta enzima continúa actuando en el estómago por unos 30 minutos toda vez que el bolo alimenticio que entra al estómago tiende a situarse en el centro del precedente y no en la periferia donde la acidez gástrica la inactiva. (3-5) Se ha descrito una lipasa salival secretada por las glándulas serosas de Ebner ubicadas en la base de la lengua. (14-15); es una lipasa ácido-resistente y no requiere de sales biliares para su activación. La importancia de su contribución en la digestión de las grasas no se ha establecido en niños.

3.1.2. En el estómago el bolo alimenticio es convertido en quimo sobre el cual actúa el jugo gástrico cuyos componentes son: ácido clorhídrico, pepsina, moco, lipasa, lisosima y factor intrínseco; los aniones cloro, fosfato y sulfato; los cationes: Na, K, Ca y Mg. La pepsina, se almacena en las células principales como su precursor inactivo, el pepsinógeno; el ácido clorhídrico establece la condición ácida necesaria para la transformación autocatalítica en la forma activa que ataca a los enlaces peptídicos colocados al interior de la molécula

la proteica (endopeptidasa) dando como resultado moléculas proteicas con diferente número de amino ácidos o polipéptidos. Estudios inmunquímicos han revelado la existencia de por lo menos siete pepsinógenos electroforéticamente distintos que desde el punto de vista inmunológico pueden dividirse en dos grupos no relacionados. El grupo I incluye los pepsinógenos 1,2,3,4,5 y el II al 6 y 7, las proporciones relativas de cada uno varían de persona a persona (15). ~~26~~ 25

La lipasa gástrica actúa de modo preferente sobre los triglicéridos de cadena media. Sobre los de cadena larga su acción es lenta pero logra cierta cantidad de ácidos grasos libres que al ingresar al duodeno estimulan la liberación de colecistoquinina y promueven la contracción de la vesícula biliar y la secreción de enzimas pancreáticas (17) ~~26~~ 25. Esta lipasa puede ser de utilidad en niños con ausencia congénita de lipasa pancreática y en quienes la mayor fuente de calorías son los triglicéridos de cadena media que proporciona 8.3. calorías por gramo. (18) ~~26~~ 27

El pH gástrico para una óptima digestión proteica va de 1.8 a 2.2 y de 3.5 a 3.6 lo cual se logra gracias a la secreción de ácido clorhídrico por las células parietales de las glándulas oxínticas en respuesta a tres mecanismos: a) Neurogénico (vagal), b) Gástrico (gastrina) y c) Intestinal. Poco

después del nacimiento el pH es cercano a 6.0 por la presencia del líquido amniótico alcalino pero al cabo de 24 horas disminuye a 2.5 lo cual supone el paso transplacentario de gastrina materna para estimular in útero a la mucosa gástrica del niño (18). La masa de células parietales en el recién nacido a término está bien desarrollada. Niños con peso inferior a 2.500 gm. no tienen o tienen muy pocos gránulos de pepsinógeno en sus células principales (19). Sin embargo, la secreción de ácido clorhídrico y de pepsina por unidad de peso corporal es menor en el niño que el adulto, deficiencia que es más notoria en el prematuro por lo que su jugo gástrico tiene una menor actividad proteolítica que otros de mayor edad gestacional.

3.1.3. Cuando el bolo alimenticio pasa al duodeno provoca la secreción de jugo pancreático, bilis, y jugo intestinal, cada uno de los cuales contiene sustancias que actuando de diferente manera, logran establecer las condiciones adecuadas para continuar con la digestión de los nutrientes. El quimo proveniente del estómago con importante contenido de ácido clorhídrico libera desde la mucosa duodenal la hormona llamada secretina que se vierte a la circulación para alcanzar a las células glandulares del Páncreas y estimular la secreción de líquido pancreático, rico en bicarbonato de sodio útil para neutralizar el ácido contenido en el quimo. (20) (28)

Al mismo tiempo que se produce la secreción, surge de la misma mucosa la pancreozimina, hormona que también irrumpe en la circulación pancreática para favorecer la secreción de enzimas digestivas que al penetrar en el duodeno prosiguen con la digestión.

La estimulación vagal también causa la secreción de enzimas pancreáticas pero con una intensidad que no se equipara con la obtenida por las hormonas ya estudiadas.

El mismo alimento a su entrada al intestino delgado y por las grasas que contiene logra la liberación de colecistoquinina la cual por vía hemática ocasiona la contractura de la pared muscular de la vesícula biliar y al estimular la peristalsis duodenal se envían señales nerviosas periódicas al esfínter de Oddi a través del plexo intramural para abrirlo y permitir el ingreso de la bilis que contiene entre otras sustancias sales y ácidos biliares, colesterol y bilirrubina.

3.1.4. El jugo pancreático es un líquido incoloro, con pH alrededor de 8, compuesto por agua, bicarbonato, electrolitos, moco y enzimas digestivas de 4 tipos:

- Proteolíticas
- Amilolíticas
- Lipolíticas
- Nucleolíticas

3.1.5. Las Enzimas Proteolíticas son: tripsina, quimotripsina, y carboxipeptidasa

las cuales son secretadas como sus precursores inactivos: Tripsinógenos A y B, quimotripsinógenos A y B y Procarboxipeptidasas A y B. Los primeros, a su ingreso en el intestino son transformados en tripsina por acción de la enteroquinasa; esta tripsina a su vez provoca una mayor activación del tripsinógeno a tripsina y acelera la transformación de los otros precursores en quimotripsinas y carboxipeptidasas.

La Tripsina y la Quimotripsina son endopeptidasas en tanto que las carboxipeptidasas son exopeptidasas, ambas acciones dan como resultado aminoácidos libres y péptidos de cadena corta que son finalmente hidrolizados por las peptidasas intestinales. Según Borgstrom la actividad triptica en el prematuro es menor que en el nacido a término pero mejora hasta igualarla o superarla en el término de una semana. (21, 22). La dieta rica en proteínas estimula la producción de tripsinógeno; la enteroquinasa indispensable para la transformación, está presente en fetos de 1.500 gm. o más de peso.

(31-32) 3.1.6. La amilasa pancreática descompone las moléculas de almidón hasta α -Dextrinas, maltotriosa y maltosa con una eficiencia muy superior que la amilasa salival; se detecta en embriones de 20 semanas, su actividad al nacimiento es muy baja (23-24) y su producción mejora con la presencia de pequeñas cantidades de almidón en el fluido intestinal.

3.1.7. La lipasa pancreática es una enzima hidrosoluble que actúa en presencia de ácidos biliares y colipasa, (17) rompiendo los enlaces 1 y 3 del triglicérido dando origen a dos moles de ácidos grasos libres saturados o insaturados y a una de betamonoglicérido. Su concentración en el fluido duodenal es baja (25-26) lo cual puede ser por biosíntesis o secreción limitada y explican la frecuente aparición de esteatorrea en niños tiernos. (27) (28). (33-34) (35-36)

3.1.8. Las enzimas nucleolíticas, Ribonucleasa y desoxiribonucleasa, desdoblan el RNA y el ADN respectivamente en ribomononucleótidos, desoxiribonucleótidos y oligonucleótidos de peso molecular bajo. Para estas y las demás enzimas pancreáticas el pH óptimo va de 7 a 9 lo cual se consigue por la importante concentración de bicarbonato en el jugo pancreático.

3.1.9. Las enzimas presentes en el borde en cepillo en el glicocáliz de las células epiteliales maduras y diferenciadas terminan el proceso digestivo en el caso de los disacáridos y polipéptidos de cadena corta por acción de las disacaridasas y peptidasas que los descomponen en monosacáridos y aminoácidos respectivamente. La actividad de las disacaridasas se detecta a partir de la semana doce de la vida intrauterina. La maltasa y la sa-

carasa alcanzan su máxima concentración en fetos de 24 a 32 semanas de edad gestacional mientras que la lactasa lo hace a las 36 semanas de vida intrauterina. Los prematuros saludables tienen una relativa deficiencia de lactasa, en los de término es alta al nacimiento y se mantiene igual durante la infancia.

3.2. ABSORCIÓN INTESTINAL.- Es una fase que ocurre en la mucosa intestinal y es mediada por cualquiera de los siguientes mecanismos:

- a) Difusión pasiva
- b) Difusión facilitada
- c) Transporte activo.

En la Difusión pasiva sucede un desplazamiento debido a la energía cinética o a la carga eléctrica de las moléculas y del campo en el que se encuentren.

La difusión facilitada se refiere a un fenómeno que tiene especificidad de sustrato, que genera movimiento del mismo pero no se acopla al metabolismo celular y no produce desplazamiento contra diferencia de potencial electroquímico.

El transporte activo consume energía, se liga al metabolismo celular, reconoce la existencia de un transportador que se une de modo reversible al sustrato en un lado de la membrana, lo conduce al lado opuesto y lo libera.

Aunque la absorción de alguna cantidad de proteína, grasa y glucosa se realiza en el duodeno, la mayor parte de la absorción de

estas sustancias se hace en el yeyuno proximal. La grasa se absorbe con más celeridad que la glucosa y ésta más rápido que las proteínas. (29).

3.2.1. Los mecanismos necesarios para activar la absorción de aminoácidos en el intestino, se desarrollan temprano en la vida intrauterina y logran niveles adultos antes del tercer trimestre de la vida intrauterina. Una vez que la digestión proteica se ha completado en el lumen intestinal por acción secuencial de las proteasas pancreáticas activadas, se obtienen como productos de las mismas un 30% de aminoácidos neutros o básicos y un 70% de polipéptidos que son hidrolizados por las peptidasas presentes en el borde en cepillo de las células epiteliales y por las peptidasas intracelulares; la actividad de ambas parece ser totalmente específica, es decir, actúan sobre determinados sustratos.

Es posible que sólo los aminoácidos neutros y básicos sean transportados al interior de la célula como tales, mientras otros como la Prolina, Hidroxiprolina, glicina, los ácidos glutámico y Aspártico entran formando parte de pequeños péptidos que son atacados por las peptidasas intracelulares (30). No se conoce como los péptidos cruzan la barrera citoplasmática pero se ha postulado la participación de

CUADRO N° 1

MECANISMOS DE TRANSPORTE DE AMINOACIDOS

TIPO DE AMINOACIDO	TIPO DE TRANSPORTE	VELOCIDAD
NEUTRAL: (Monoaminocarbo xílico):	Activo, sodio dependiente	Muy rápido
Aromático: Tirosina, triptofano, fenilalanina.		
Alifático: Glicina, alanina, serina, treonina, valina, leucina e isoleucina.		
OTROS NEUTRALES: Metionina, histidina, glutamina, asparagina y cisteína		
BASICO: (Diamino): Lisina, Arginina, ornitina y cistina.	Parcialmente activo sodio dependiente	Rápido
ACIDOS: Ácidos glutámico y aspártico	Mediado por transportador, parcialmente activo Sodio dependiente.	Rápido
Iminoácidos: Prolina, hidroxiprolina y glutama.	Activo? sodio dependiente.	Lento

transportadores en fenómenos estimulados por el Na⁺ y de diferentes afinidades y naturalezas como se ejemplifican en el cuadro N° 1.

3.2.2. Las alfa dextrinas, maltotriosamaltosa, lactosa, y sacarosa, por acción de las respectivas enzimas (alfa-dextrinasa, maltasa, lactasa y sacarasa) son desdobladas hasta monosacáridos. La entrada de glucosa y galactosa a la célula epitelial se logra por un mecanismo de transporte activo que involucra la unión de estos monosacáridos al sodio y a un transportador por tanto, la rapidez y dirección del movimiento depende de la velocidad de distribución de Na y K en esta membrana. La fructosa se absorbe en gran medida por difusión facilitada puesto que no se acumula contra su propio gradiente de concentración pero hace de la absorción de la fructosa un evento más rápido que el de las pentosas pero, en todo caso, más lento que el de la glucosa y galactosa (31-32). En el cuadro N°2 se representan esquemáticamente estos hechos.

3.2.3. Los ácidos grasos y el monoglicérido resultantes de la lipólisis son potencialmente absorbibles pero sin la adición de ácidos biliares la absorción de éstos es incompleta. Las grasas son emulsificadas por la energía generada por la peristalsis gástrica e intestinal y se tornan solubles en

CUADRO N° 2

INTRALUMINAL	BORDE EN CEPILLO		TRANSPORTE
ALMIDON	amilasa	Maltosa Maltotriosa Dextrinas	Maltasa Maltasa Dextrinasa
LACTOSA		Lactasa	Glucosa
SUCROSA		Sucrasa	Glucosa Fructosa

en la fase acuosa del contenido intestinal por la participación de los ácidos biliares los cuales son compuestos que poseen características físico-químicas similares a todos los detergentes con una porción de la molécula hidrofílica y otra hidrofóbica lo cual les permite en concentraciones de uno a dos milimolas por litro (concentración micelar crítica) (33-34) integrarse en agregados macromoleculares o micelas de forma esférica o cilíndrica con la región hidrofílica orientada hacia el medio acuoso y la hidrofóbica hacia el centro de la micela donde pueden incluirse ácidos grasos, monoglicéridos, colesterol, vitaminas liposolubles, (A;D:E) para formar las denominadas micelas

mixtas. Desde estas estructuras y por difusión pasiva los lípidos pasan al interior de las células epiteliales en donde se unen a una proteína ligadora de ácidos grasos para luego reesterificarse por la vía del monoglicérido o del glicerofosfato. Los triglicéridos resintetizados junto con los fosfolípidos, ésteres del colesterol, colesterol y lipoproteínas forman quilomicrones y lipoproteínas de peso molecular muy bajo que son transportadas por el sistema linfático y el conducto torácico hasta la circulación venosa y distribuidos luego en los diferentes tejidos para su utilización o depósito según las necesidades. Fig. N°5.

La eficiencia con la cual los niños especialmente prematuros reesterifican los ácidos grasos y forman los quilomicrones es desconocida.

Los ácidos grasos de cadena media son digeridos en forma rápida por las siguientes razones:

- son hidrolizados por la lipasa gástrica.
- son absorbidos sin formar micelas por su buena solubilidad en agua.
- se unen a la albúmina y son transportadas directamente desde el enterocito hasta la sangre de la vena porta sin necesidad de los quilomicrones.

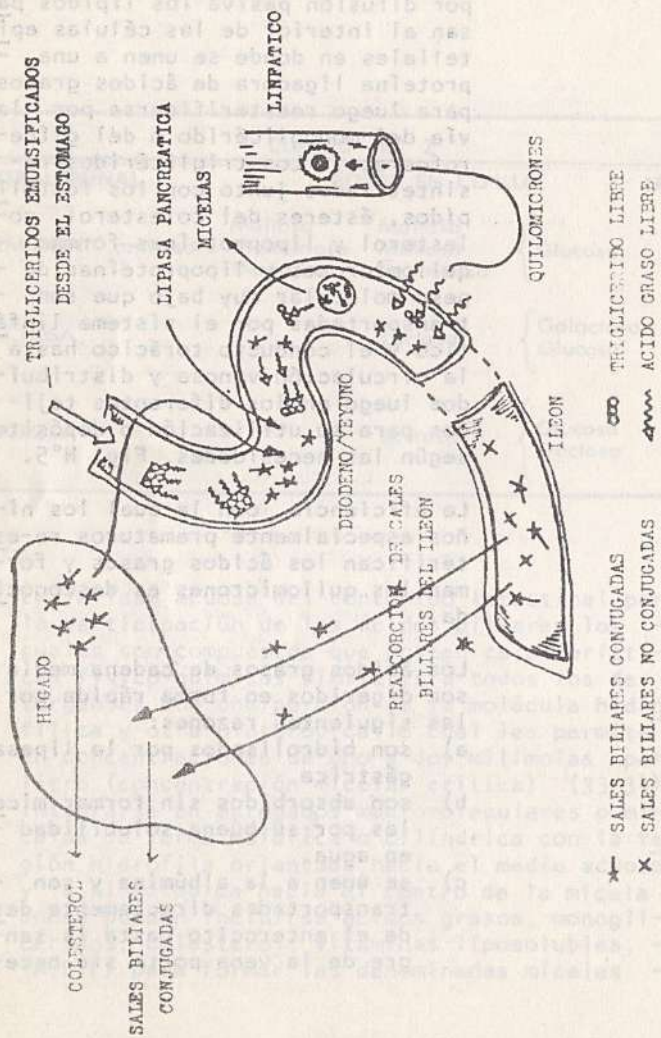


Fig. No. 5

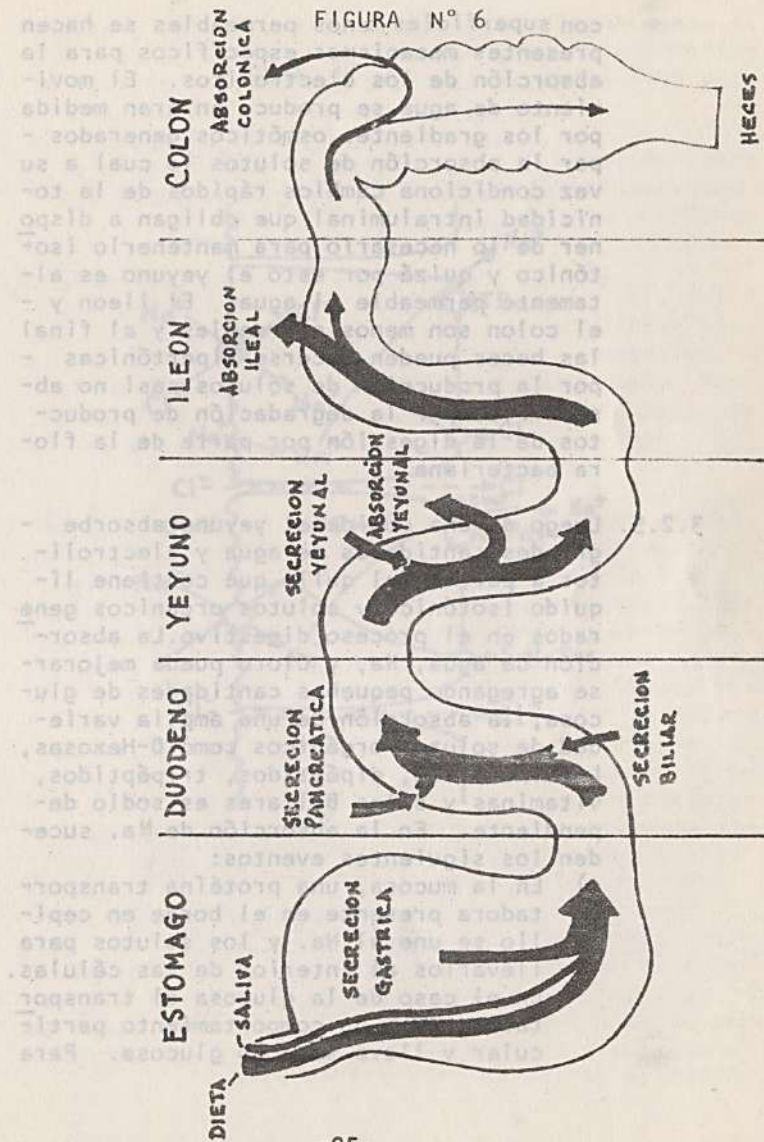
sidad de re-esterificación.
 d) son fácilmente absorbidos por el R.N. (Recién Nacido) de término y por el prematuro.

La bilis contiene agua, electrolitos, y cuatro componentes orgánicos principales: sales biliares, lecitina, colesterol, y bilirrubina. Las sales biliares que participan en los procesos de absorción de lípidos se mantienen en concentraciones intraluminales óptimas gracias a la síntesis hepática y a la reabsorción activa y selectiva que ocurre en el ileon distal. La concentración de ácidos biliares se encuentra reducida en los niños de término pues constituyen el 50% de los valores del adulto cuando se comparan por metro cuadrado de superficie corporal; los prematuros evidencian disminuciones mayores ya que representan de la mitad a un tercio de las concentraciones de ácidos biliares en los niños de término (35-36-37-38-39). Esto junto con la deficiente secreción de lipasa explica la menor habilidad de estos niños, especialmente prematuros para absorber grasas. (40-41). Niños con peso de 1500 gm. o menos absorben aproximadamente el 60%, nacidos a término del 80 al 85% y los niños mayores y adultos más del 90%.

3.2.4. El Intestino delgado y el colon son capaces de absorber importantes cantidades de agua y electrolitos (42). La dieta contiene una parte del agua que se maneja diariamente pues se agrega a la que aportan las secreciones endógenas de la boca, estómago, páncreas, bilis, y pared intes-

tinal que contribuyen con un volumen dos o tres veces mayor que el ingerido. Este último está en función de la edad y alimentación del niño. Fig. N°6.

Estudios con intubación han demostrado que la absorción de agua y electrolitos ocurre de modo preponderante en el yeyuno proximal mientras el ileon y el Colon conservan casi todo lo que rebasa este segmento del tubo digestivo permitiendo una muy escasa eliminación de agua con las heces cada día. La mucosa intestinal tiene un epitelio muy complejo en el cual ocurren de modo simultáneo la absorción y secreción de agua y electrolitos. El primer evento se efectúa en las superficies epiteliales del intestino delgado y colon; la secreción parece tener lugar en las células de las criptas en ambos sitios. Se piensa que el agua se absorbe de modo paracelular o entre las células epiteliales que se mantienen unidas entre sí solo en las partes apicales quedando entre las porciones restantes el espacio intercelular lateral que de virtual se convierte en real mientras se absorbe el agua. Fig. 20 y 7. La permeabilidad de la mucosa depende de la firmeza de las uniones y las características de la membrana (área de difusión, longitud y tamaño de los poros); en duodeno y yeyuno los poros tienen un diámetro de 0.75 nm., en ileon de 0,34 nm. y menores aún en el Colon (43). En el Yeyuno, la absorción de electrolitos se hace por los gradientes electroquímicos y es pasivo en su naturaleza. En ileon y colon

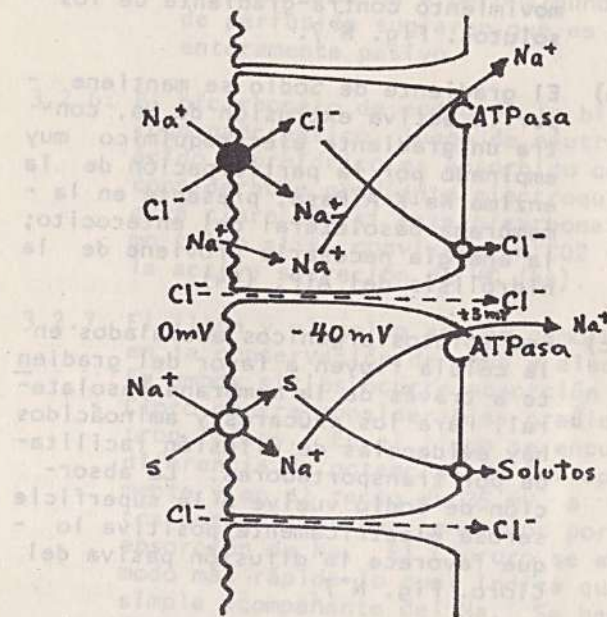


con superficies menos permeables se hacen presentes mecanismos específicos para la absorción de los electrolitos. El movimiento de agua se produce en gran medida por los gradientes osmóticos generados - por la absorción de solutos lo cual a su vez condiciona cambios rápidos de la tonicidad intraluminal que obligan a disponer de lo necesario para mantenerlo isotónico y quizá por esto el yeyuno es altamente permeable al agua. El ileon y el colon son menos permeables y al final las heces pueden hacerse hipertónicas - por la producción de solutos casi no absorbibles por la degradación de productos de la digestión por parte de la flora bacteriana.

2.5. Luego de una comida el yeyuno absorbe - grandes cantidades de agua y electrolitos a partir del quilo que contiene líquido isotónico y solutos orgánicos generados en el proceso digestivo. La absorción de agua, Na, y Cloro puede mejorarse agregando pequeñas cantidades de glucosa; la absorción de una amplia variedad de solutos orgánicos como D-Hexosas, L-aminoácidos, dipéptidos, tripéptidos, vitaminas y sales Biliares es sodio dependiente. En la absorción de Na, suceden los siguientes eventos:

- a) En la mucosa, una proteína transportadora presente en el borde en cepillo se une al Na. y los solutos para llevarlos al interior de las células. En el caso de la glucosa el transportador tiene un comportamiento particular y lleva sodio o glucosa. Para

FIGURA N° 7



el movimiento de Na. hay un gradiente porque al interior de la célula este catión tiene una concentración muy baja comparada con la existente en los líquidos que la circundan lo cual suministra la energía para el movimiento contra-gradiente de los solutos. Fig. N°7.

- b) El gradiente de Sodio se mantiene por la activa extrusión de Na, contra un gradiente electroquímico muy empinado por la participación de la enzima Na-K ATPasa, presente en la membrana basolateral del enterocito; la energía necesaria proviene de la hidrólisis del ATP. (44)
- c) Los solutos orgánicos acumulados en la célula fluyen a favor del gradiente a través de la membrana basolateral. Para los azúcares y aminoácidos hay evidencias de difusión facilitada por transportadores. La absorción de Sodio vuelve a la superficie serosa electricamente positiva lo que favorece la difusión pasiva del Cloro. Fig. N°7.
- d) Se cree que el flujo osmótico del agua se debe a los gradientes osmóticos originados en los espacios intercelulares laterales por el transporte activo de solutos orgánicos. En el yeyuno altamente permeable las uniones celulares son lo suficientemente amplias para acomodar iones de Na y K los cuales serían arrastrados

con el torrente de agua. Este proceso de arrastre por solvente puede ser importante en sitios donde la mucosa es muy permeable.

- e) No hay suficiente información sobre la absorción de K pero algunos estudios de perfusión sugieren que es un fenómeno enteramente pasivo.

3.2.6. El bicarbonato de sodio de la bilis y del jugo pancreático, luego de neutralizar al ácido clorhídrico es absorbido contra un considerable gradiente electroquímico. No está claro aún si este bicarbonato pasa como tal o si se convierte en CO₂ y H₂O por la activa secreción de H⁺ (44).

3.2.7. El ileon y el colon actúan como una unidad en la conservación de agua y electrolitos. En ambos sitios ocurre absorción de Sodio y Cloro contra considerables gradientes electroquímicos. En el ileon se encuentra una diferencia de potencial de 5mV aproximadamente y en el recto de 25 mV. a 40 mV. Estos potenciales son generados por la activa absorción de Na. El Cloruro se absorbe de modo más rápido lo cual indica que no es un simple acompañante del Na. Se han postulado tres mecanismos para la absorción de electrolitos en el ileon además del transporte del Na. ligado a los solutos orgánicos como ya se ha descrito. Estos son:

- a) Absorción electrogénica del sodio: estudios in vitro han señalado que el interior de la célula es electronegativo (-40 mV) con un bajo contenido de Na provocándose así el gradiente electroquímico para el ingreso del Na. su extrusión

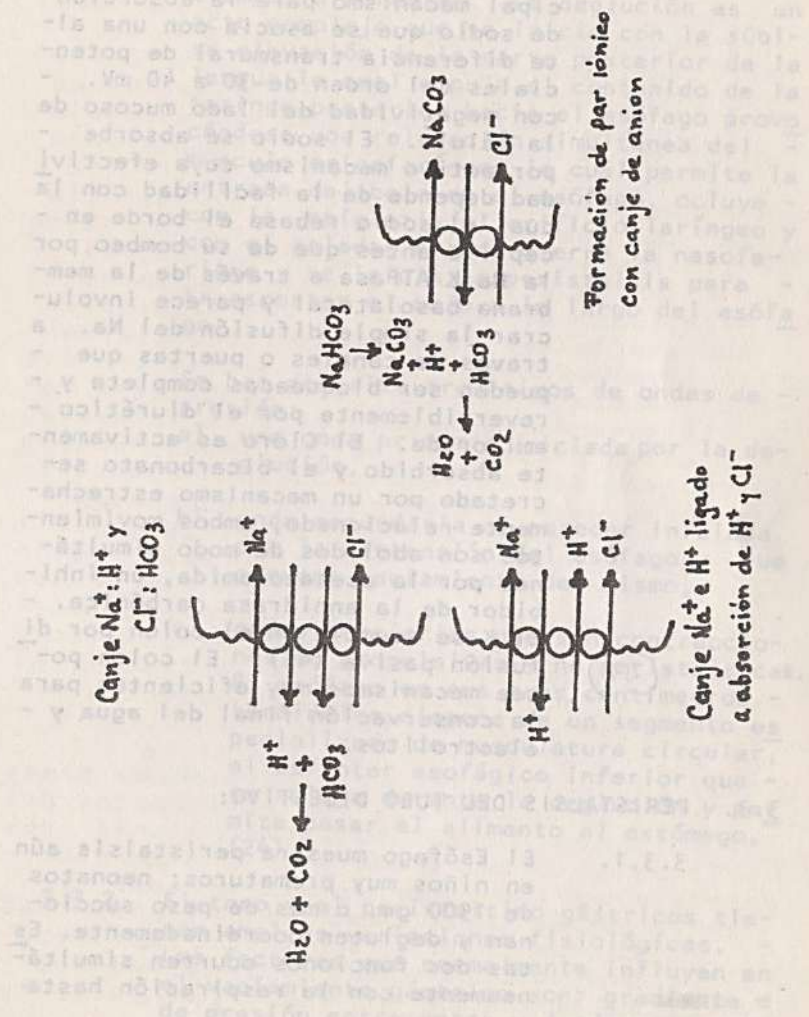
se hace contra gradiente por la actividad de la NaKATPasa; este fenómeno a su vez vuelve electricamente positiva a la superficie serosa con respecto a la superficie mucosa y esta pequeña diferencia de potencial es suficiente para facilitar la difusión pasiva del Cloro. Fig. N°7.

b) Cotransporte neutral del cloruro de sodio: Una importante fracción del cloruro de sodio se absorbe en el ileon por la vía del Cotransporte neutro del ClNa ligado a un transportador como se ve en las Figs. 7 y 8.

c) Canje doble anión - catión: estudios con perfusión han demostrado que la absorción de cloro cuando excede a la de sodio está casi balanceada con la secreción de HCO₃ por tanto se cree que el cloro se canjea por bicarbonato. En ausencia de cloro intraluminal el HCO₃ no entra al lumen y el contenido de éste se torna ácido. Además de éste cambio se ha postulado uno de Sodio e Hidrógeno de modo que el sodio y el cloro son absorbidos mientras el hidrógeno y el bicarbonato son secretados al interior del intestino donde reaccionan para formar CO₂ y H₂O. (44) Fig. N°8

2.8. El colon transforma el líquido ileal que le llega en heces semisólidas o sólidas. El recambio de pares iónicos como sucede en el ileon aquí no se efectúa y el activo transporte

FIGURA N° 8



electrogénico de sodio es el principal mecanismo para la absorción de sodio que se asocia con una alta diferencia transmural de potenciales del orden de 30 a 40 mV. - con negatividad del lado mucoso de la célula. El sodio se absorbe por activo mecanismo cuya efectividad depende de la facilidad con la cual el sodio rebasa el borde en cepillo antes que de su bombeo por la Na K ATPasa a través de la membrana basolateral y parece involucrar la simple difusión del Na. a través de canales o puertas que pueden ser bloqueadas completa y reversiblemente por el diurético amiloride. El Cloro es activamente absorbido y el bicarbonato secretado por un mecanismo estrechamente relacionado, ambos movimientos son abolidos de modo simultáneo por la acetazolamida, un inhibidor de la anhidrasa carbónica. - El K se acumula en el colon por difusión pasiva (45). El colon posee mecanismos muy eficientes para la conservación final del agua y electrolitos.

3.3. PERISTALSIS DEL TUBO DIGESTIVO:

3.3.1. El Esófago muestra peristalsis aún en niños muy prematuros; neonatos de 1500 gm. o más de peso succionan y degluten coordinadamente. Estas dos funciones ocurren simultáneamente con la respiración hasta

los 6 meses de edad, luego se hacen en tiempos diferentes. La deglución es un acto complejo que se inicia con la súbita elevación de la parte posterior de la lengua lo cual empuja el contenido de la faringe posterior hacia el esófago provocándose una relajación simultánea del músculo cricofaríngeo lo cual permite la entrada del bolo en el esófago, ocluye con la epiglotis el orificio laríngeo y con el paladar blando cierra la nasofaringe y se inicia la peristalsis para transportar el bolo a lo largo del esófago.

Se han descrito tres tipos de ondas de presión:

- a) una onda primaria iniciada por la deglución,
- b) onda secundaria al parecer iniciada por la distensión del esófago y que provoca vaciamiento del mismo,
- c) ondas terciarias que son contracciones no propulsivas y no peristálticas. El esófago en sus tres centímetros terminales dispone de un segmento especializado de musculatura circular, el esfínter esofágico inferior que se relaja durante la deglución y permite pasar el alimento al estómago. (24).

3.3.2. El tono y el peristaltismo gástricos tienen amplias variaciones fisiológicas. Los factores que normalmente influyen en el vaciamiento gástrico son: gradiente de presión entre antro y duodeno, apertu

ra del píloro, consistencia y tamaño del bolo, osmolaridad y temperatura del quimo, pH y volumen del contenido gástrico. La adición de residuos a la dieta, los estímulos agradables y las reacciones emocionales como ansiedad, resentimiento, hostilidad, aumentan la actividad motora del estómago. La presencia de grasa en el alimento, los estímulos sensitivos desagradables, el miedo y la tristeza la deprimen. El tono y el peristaltismo no dependen de la secreción aunque hay cierta relación entre funciones motoras y secretorias (16). La actividad motora del estómago está relacionada con el espesor de las capas musculares; en el fundus donde la musculatura es más delgada y las contracciones menos vigorosas, ocurre la relajación respectiva, en la región pilórica con musculatura más gruesa, el batido transforma el contenido del estómago en quimo. La estructura muscular más gruesa y distal, el esfínter pilórico, controla el vaciamiento del estómago.

3.3. Para facilitar el fenómeno de digestión-absorción, los movimientos del intestino delgado deben llenar dos requisitos: Mezclar los alimentos ingeridos con las secreciones presentes en el lumen, e, impulsar el contenido intestinal con rapidez adecuada para que permita una óptima absorción y un continuo vaciamien

to gástrico. El músculo liso intestinal tiene contracciones espontáneas que pueden desencadenarse por distensión y conduce impulsos independientes de los nervios. Su potencial de membrana en reposo, es inestable y varía en forma irregular con el grado de tensión basal. El potencial marcapaso o ritmo eléctrico básico nace del músculo longitudinal y no produce contracciones musculares pero sí controla la intensidad con la que se efectuarán los potenciales en espiga que ocasionan contractura del músculo circular y cambios en la presión luminal. Hay dos tipos de actividad motora: Mezcla y Propulsión. La mezcla se logra por los movimientos de segmentación rítmica que ocurren en segmentos aislados de músculo intestinal y no procuran la progresión del bolo. La peristalsis o anillo de contracción que se desplaza denota un conjunto de movimientos especiales en ondas que propulsan el contenido intestinal hacia las porciones distales. La peristalsis en el intestino depende de los plexos intrínsecos y continúan incluso cuando todas las conexiones con el SNC han sido cortadas. El intestino delgado está polarizado en el sentido de que transmite ondas hacia adelante más fácilmente que hacia atrás (4). Texter ha sugerido que el transporte caudal del contenido luminal tiene más relación con el gra

diente de presión entre los segmentos proximal y distal que con un solo tipo de contracción y puesto que hay disminución progresiva en el nivel de actividad en segmentos distales del intestino delgado, el gradiente resultante quizá sea el mecanismo más importante para el tránsito intestinal. (16).

3.3.4. En el colon mediante la técnica de radiografías periódicas se han demostrado dos tipos diferentes de actividad colónica. El primero produce la sístole haustral en la que intervendrían una o varias haustras y puede o no haber tránsito u ocurrir en ambas direcciones. El segundo es la contracción progresiva del intestino por una onda de actividad en forma de anillo que ejerce propulsión y puede también orientarse en ambas direcciones. Estos dos tipos se han dividido en varios subtipos según sus efectos mecánicos aparentes todos los cuales proporcionan el contacto máximo con la mucosa para que se realicen todas las funciones encomendadas al colon y muy especialmente la reabsorción de agua y electrolitos y la progresión de las heces hacia el recto sigmeoides para su eliminación final con la defecación.

MICROFLORA INTESTINAL NORMAL EN NIÑOS

Por muchos años los microorganismos nativos del intestino solo han concitado el interés de microbiólogos sin que exista igual motivación entre

los clínicos que se han interesado sólo en la medida en que estos gérmenes ocasionalmente producen enfermedad infecciosa. En los últimos años se ha descrito de modo muy extenso a la microflora de los diferentes segmentos del tubo digestivo y la compleja función que desempeña, enfatizándose en forma adicional que ocasionalmente estos gérmenes pueden producir enfermedad a través de mecanismos diferentes a los de la infección. (46)

3.4.1. MICROFLORA EN EL RECIEN NACIDO ALIMENTADO AL SENO.

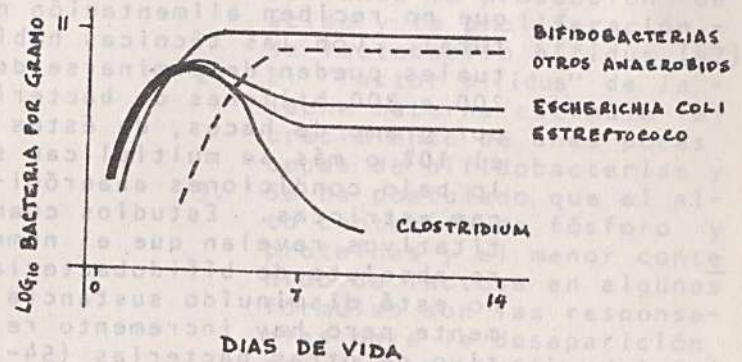
En la vida intrauterina el feto se encuentra en un medio confiablemente estéril, por tanto el intestino carece de bacterias. Al nacer se coloniza con bacterias provenientes de la piel y vagina maternas, de la deglución de saliva, secreción nasofaríngea, y alimentos contaminados todo lo cual favorece una colonización rápida y caótica del tubo digestivo y su meconio (47) para adoptar luego una distribución particular en cada una de las porciones de la vía digestiva de acuerdo con su composición química y pH de sus secreciones habituales. Tipificaciones de las cepas de E. Coli en heces de madre e hijo indican que muchos niños adquie-

ren gérmenes idénticos cultivados de sus progenitores, (48), sin embargo no siempre son los más numerosos y alternan con cepas de diferente índole lo que pone de manifiesto el juego de otros factores en la adquisición de la microflora. Los niños nacidos por cesárea se colonizan muy lentamente con bacilos entéricos y son particularmente propensos a problarse con cepas hospitalarias retardándose incluso la aparición de anaerobios (49) lo cual sugiere que es la madre la fuente de adquisición de estas bacterias en los nacidos vaginalmente.

En esta edad la alimentación desempeña un papel interesante pues los niños alimentados al seno adoptan un patrón característico en su composición ya que entre el cuarto y quinto día post-natal aparece una flora estable en la que más del 99% de los microorganismos cultivables corresponden al lactobacilo bífidus anaerobio, particularmente del tipo D IV que predominan por lo menos hasta la época del destete (47-50-51-52-53). Los enterococos y coliformes están presentes antes que los anerobios, su número aumenta de modo rápido al igual

que los bacilos grampositivos en el curso de los primeros días pero declinan durante la segunda semana y en algunos niños representan menos del 1% de la flora junto con los lactobacilos aeróbicos. El estafilococo puede encontrarse muy a menudo pero en cantidad muy reducida. Figura N°9

FIGURA N° 9



La adquisición del clostridium sigue un patrón estereotipado pues proliferan hasta niveles moderadamente altos y declinan de modo rápido hasta encontrarse en número muy bajo e indetectable hacia el final de la primera o segunda semana de vida en los alimentados al seno.

Otros gérmenes de la flora de putrefacción tales como bacteroides, veillonella, proteus, etc. están muy reducidos y eventualmente ausentes en estos niños.

3.4.2. MICROFLORA EN NIÑOS NO ALIMENTADOS AL SENO

Se han documentado cambios en la flora colónica de los niños que no reciben alimentación natural. Con las técnicas habituales pueden determinarse de 200 a 300 billones de bacterias por gramo de heces, de éstas el 10% o más se multiplican sólo bajo condiciones anaeróbicas estrictas. Estudios cuantitativos revelan que el número absoluto de bifidobacterias no está disminuído sustancialmente pero hay incremento relativo de otras bacterias (54-55). Los grupos clostridium, bacteroides, coliformes y enterococos tienden a mantenerse

en concentraciones altas en los niños alimentados con leche de vaca (49), bajo régimen de lactancia mixta la composición de la microflora es muy parecida a la descrita aquí a no ser que la suplementación sea mínima. Acorde con esta composición las heces muestran color y olor típicos, pH alcalino y potencial Redox disminuído. Contienen amonio, aminos y una amplia gama de ácidos biliares. (47)

Entre los mecanismos propuestos para explicar estas diferencias están los siguientes:

1. Alguna cantidad de la lactosa de la leche materna puede alcanzar el colon promoviendo la producción de ácido y la proliferación de lactobacilo bífidus. (47)
2. El "factor bifidus" de la leche materna estimula el crecimiento de unas pocas cepas de bifidobacterias y
3. Se ha postulado que el alto contenido de fósforo y proteínas y el menor contenido de lactosa en algunas fórmulas son las responsables para la desaparición del sistema buffer del ácido acético el cual parece ser en los alimentados al seno el limitante de los

coliformes.

3.4.3. COMPOSICION DE LA MICROFLORA EN LAS DIFERENTES PORCIONES DEL TUBO DIGESTIVO.

1. ESTOMAGO: En el órgano normal no existe flora habitual de significación debido a la elevada acidez del jugo gástrico. Smith (56) ha demostrado que extractos de mucosa gástrica y yeyunal inhiben el crecimiento de bacterias independientemente del efecto del pH. Existe sin embargo, una contaminación postprandial que facilita recuperar gérmenes del estómago hasta una hora después de cada comida. (57)

2. DUODENO, YEYUNO E ILEON PROXIMAL: En estas porciones también se ha visto la contaminación post prandial con microorganismos que usualmente son facultativos o que pueden crecer tanto en medio aerobio como anaerobio con muy pocos anaerobios obligatorios. El número total alcanza hasta 10^5 gérmenes por ml. y consta de estreptococos, lactobacilos aerobios, bífido bacterias, estafilococo, levaduras y veillonella. En ni-

ños se ha reportado frecuentemente, pero no siempre, una flora mixta gram positiva y gram negativa. (58)

3. ILEON DISTAL: Constituye una zona de transición entre la flora escasa proximal y la abundante flora del colon. Contiene una miscelánea de coliformes y anaerobios en concentraciones que varían de 10^5 a 10^8 bacterias por ml. de fluido intestinal. (57)

4. COLON Y HECES: Después de la válvula ileocecal se nota un sorprendente y dramático cambio tanto en el número como en la composición de la microflora. El colon contiene una flora abundante; la concentración de anaerobios es de 10^{11} /ml y los principales son bacteroides, clostridium, bífidobacterias, estreptococos, peptoestreptococos y eubacterias. Los aerobios se hallan en concentraciones de hasta 10^8 /ml. y son: coliformes, lactobacilos, estreptococos y difteroides lo que da un predominio de 100 a 1000 bacterias anaerobias por una aerobia. (59-60)

Las bacterias predominantes tienden a permanecer constantes en cada individuo y la dieta no los modifica. Las espiroquetas no

han sido cultivadas en contenidos normales de colon pero la observación cuidadosa ha revelado espirales finos y ondulantes en muchos individuos examinados. (46).

3.4.4. PAPEL DE LA MICROFLORA.

Quizá la función más importante es la protección contra enfermedades infecciosas que se originan en las membranas mucosas lo cual se consigue a través de varios mecanismos:

- a) Estimulación no específica de la respuesta inmune - pues en animales libres de gérmenes se han observado severas deficiencias en los tejidos linfoides y retículoendotelial así como en las inmunoglobulinas y el complemento (61).
- b) La flora nativa limita la colonización exógena por medio de complejos mecanismos competitivos o "interferencia bacteriana" (62). Algunas evidencias apoyan este concepto, por ejemplo: La asociación de antibióticos de amplio espectro ingeridos y la enterocolitis estafilocócica o la inducción de moniliasis; el experimento que torna altamente susceptibles a infec-

ciones por vibrio cholerae, shigella flexneri, salmonella enteritidis a animales previamente tratados con estreptomycin oral.

El metabolismo bacteriano genera sustancias llamadas colicinas o ácidos grasos de cadena corta como el butírico, acético y propiónico que tienen acción supresiva de diferentes bacterias en una atmósfera con potencial redox disminuido como la del colon. (62).

- c) Se ha postulado que la flora residente autóctona se adapta también a su huésped ocasionando poca o ninguna respuesta inmuneológica. Estudios de anticuerpos séricos humanos para especies de anaerobios presentes en el intestino han mostrado bajos niveles de inmunoglobulinas específicas para estas bacterias. En lo referente a la inmunidad local hay pocas descripciones - pero algunas investigaciones con inmunofluorescencia han mostrado coproanticuerpos para E. Coli pero en realidad es difícil demostrar IgA secretoria o local para la flora anaerobiana del intestino.
- d) La flora intestinal normal utiliza directamente algunos de los nutrientes esenciales como los carbohidratos, grasas y pro-

teínas. Los aminoácidos al ser -
descarboxilados o desaminados -
por los anaerobios estrictos dan
lugar a la producción de amonio,
hecho de particular importancia
en casos de insuficiencia hepáti-
ca.

e) Algunas bacterias producen vita-
minas B2 - B12, ácido pantoténi-
co, vitamina K mientras otras -
consumen una o más de las mencio-
nadas poniéndose de manifiesto -
la existencia de relaciones sim-
bióticas que son de interés para
mantener el balance normal de la
flora. (63)

f) Bacterias tanto anaerobias como
aerobias tienen la propiedad de
desconjugan las sales biliares y
alteran la estructura de los áci-
dos biliares por deshidroxila-
ción, oxidación o reducción (60).
La recirculación enterohepática
de estas sustancias depende en -
buena medida de la flora intesti-
nal que ejecuta la necesaria eta-
pa de la desconjugación.

La velocidad de restitución de -
las células de la mucosa es esti-
mulada de modo muy importante -
por la presencia de bacterias -
así como la intensidad de la mo-
tilidad intestinal. (61)

3.4.5. ALTERACIONES DE LA MICROFLORA INTES- TINAL:

Bumerosas condiciones predisponen al
sobrecrecimiento de bacterias. Se
entiende como calinización simple
cuando son bacterias propias del in-
testino delgado las que aumentan sig-
nificativamente (coliformes, entero-
cocos) sin incremento de bacterias
anaerobias. Este fenómeno se ve en
la hipoclorhidria secundaria a la -
atrofia gástrica o anemia pernicioso,
en resección intestinal, cirrosis he-
pática y malnutrición calórica pro-
teica.

Es una colonización anaerobia aque-
lla en la que hay una flora de tipo
fecal con predominio de anaerobios
en el intestino delgado y sucede en
las siguientes situaciones (57-58):

1. Síndromes de asa ciega debidos a
cirugía o divertículos son fuen-
tes de crecimiento bacteriano ex-
cesivo tanto en adultos como en
niños. (6)

2. Algunos procedimientos quirúrgi-
cos en especial aquellos que invo-
lucran al estómago y las resecció-
nes intestinales importantes que
incluyen la válvula ileocecal pue-
den inducir el mismo efecto.

3. Casos de malabsorción, síndromes
de diarrea persistente, pH gástri-
co superior a 3, panhipogammaglo-
bulinemia, éstasis u obstruc-

ción intestinal por fármacos, problemas mecánicos o post quirúrgicos, síndrome diarreico agudo con intolerancia a mono o disacáridos pueden asociarse con sobrecrecimiento bacteriano. (64)

Los efectos de estas alteraciones pueden ser: esteatorrea debida a una muy importante desconjugación de sales biliares que caen por debajo del nivel crítico necesario para la formación de micelas. Deficiencia de vitamina B12 con anemia megaloblástica vista por lo menos en adultos; diarrea, malabsorción de sacáridos, e hipoalbuminemia.

3.4.6. MICROFLORA INTESTINAL Y ANTIBIÓTICOS:

Los antibióticos son ampliamente usados en el tratamiento del síndrome diarreico, merecen por tanto una revisión especial pues constituyen armas de doble filo; por un lado tienen efectos beneficiosos como:

1. Supresión de flora normal localizada en sitios no habituales ejemplo, anaerobios en el intestino proximal en casos de - éstasis u obstrucción.
2. Curación de infecciones o alivio de síntomas en caso de - shigellosis, salmonelosis, cólera y amebiasis intestinal.
3. Eliminan la flora que degrada la urea por lo que algunos son

útiles en la insuficiencia hepática.

4. Preparación preoperatoria del colon para cirugía electiva lo cual disminuye las complicaciones infecciosas post-operatorias.
5. Bajas dosis de antibióticos pueden mejorar el estado nutricional de los niños con Kwashiorkor o desnutrición calórico protéica; y por otro lado tienen efectos nocivos como los siguientes:

1. Interferencia con la nutrición como consecuencia de balance nitrogenado negativo, inducido por tetraciclina.
2. Esteatorrea por unión del antibiótico a las sales biliares como en el caso de la neomicina.
3. Síntesis insuficiente de vitamina K con alargamiento del tiempo de protrombina.
4. Diarrea moderada cuando se utilizan antibióticos como las tetraciclina, cloranfenicol, lincomicina, clindamicina y ampicilina.
5. La colitis pseudomembranosa - asociada con antibióticos como la clindamicina, lincomicina, tetraciclina, cloranfenicol, cefalexina y ampicilina los mismos que al parecer no tienen efecto sobre el CLOSTRIDIUM DIFFICILE que continúa multiplicándose y elaborando cantidades significativas de

toxina que afecta a la mucosa intestinal (65,66,67,68).

El padecimiento por fortuna no es frecuente frente al uso desmedido de antimicrobianos.

6. Puede ocurrir una severa enterocolitis secundaria a una proliferación masiva de estafilococos y hongos.

Con el empleo de técnicas adecuadas se ha podido establecer los efectos de los agentes antimicrobianos sobre la microflora intestinal (69) + los mismos que se diferencian y resumen a continuación:

ANTIMICROBIANOS CON EFECTO MINIMO O NULO SOBRE LA MICROFLORA

ANTIMICROBIANOS

Sulfonamidas

Penicilina

Fenoximetil y fenoxietil-penicilinas

Penicilinas resistentes a la Penicilinasa.

CLORANFENICOL

Eritromicinas

Acido Nalidixico

Furazolidona

Moderada disminución de los coliformes.

Mínima disminución de estreptococos y clostridium

A veces dan cambios más importantes sobre los mismos germines

Generalmente ocasionan pequeños cambios Pueden eliminar lactobacilos.

Los niveles fecales de la droga son bajos y como regla no cambian la microflora.

Disminuyen en forma mínima los clostridium, lactobacilos y bacteroides. Estreptococo puede aumentar.

Reducen mínimamente el número de coliformes Esencialmente no produce cambios

**ANTIMICROBIANOS CON EFECTO MODERADO
SOBRE LA MICROFLORA**

ANTIMICROBIANO	CAMBIOS QUE PRODUCEN EN LA MICROFLORA
Ampicilina-Etaclina	Reducen los lactobacilos, coliformes y estreptococos Algunos anaerobios como las bifidobacterias, clostridium y cocos anaerobios tambien se afectan.
Carbencilina	A dosis bajas disminuyen moderadamente los coliformes y estreptococos.
Tetraciclina	Efectos variables dificiles de precisar.
Bacitracina	Disminuye la cuenta estreptococos y clostridium.

**ANTIMICROBIANOS CON EFECTO SEVERO
SOBRE LA MICROFLORA**

ANTIMICROBIANO	CAMBIOS QUE PRODUCEN EN LA MICROFLORA
Lincomicina	Produce cambios profundos eliminando principalmente todas las bacterias anaerobias, los aerobios no son muy afectados.
Aminoglucosidos	Eliminan la flora aerobia y reducen la anaerobia gram positiva. Pueden aparecer en gran número candida, estafilococo aureus, Klebsiella aerobacter.
Polimixinas	Estos compuestos (polimixina B y colimicina) disminuyen o eliminan coliformes. Concomitantemente se incrementa el estreptococo. Aparecen estafilococo aureus o proteus o rimbos.

3.5. INMUNOLOGIA DEL TUBO DIGESTIVO:
La mucosa del tracto gastrointestinal es una extensa área que debe ser protegida de penetración por organismos patológicos y agentes tóxicos del medio ambiente. Componentes importantes, muy importantes de la defensa del hùesped en las superficies epiteliales son los anticuerpos intestinales capaces de controlar la proliferación bacteriana, neutraliza virus y previene el ingreso de enterotoxinas y antígenos intestinales.

- 3.5.1. La mayor parte de la IgA en las secreciones externas es una molécula compleja integrada por tres componentes inmunológicos distintos:
- a) Un dímero de dos moléculas de 7S IgA
 - b) La cadena J y
 - c) El componente secretorio (7S) Fig. N°10

Las subunidades monoméricas de 7S IgA son idénticas a las 7S IgA del suero. El dímero contiene cuatro cadenas livianas (L), y cuatro pesadas (H) de polipéptidos. Las subclases de IgA1 y de IgA2 se encuentran en las secreciones externas pero la concentración de IgA2 parece ser más alta en éstas que en el suero.

La cadena J es un polipéptido

los anticuerpos (72), la lisosima que actúa sobre la pared celular de las bacterias gram-positivas y el Interferon que puede desempeñar un papel decisivo en las fases iniciales de la infección.

3.5.2. El tejido linfoide del intestino se caracteriza por agregados de linfocitos en el epitelio, células plasmáticas y linfocitos T y B diseminados en la lámina propia, placa de Peyer y otros folículos linfoides distribuidos en todo el tracto gastrointestinal.

3.5.3. La flora intestinal probablemente represente un estímulo antigénico importante para la proliferación de inmunocitos locales. Los antígenos de los alimentos pueden desempeñar un rol similar. Un estudio en niños mayores de dos meses demostró un predominio de los inmunocitos productores de IgA con un número relativamente alto de células que originan IgM local lo que explica su concentración proporcionalmente alta en el jugo intestinal durante la infancia y su producción en la fase temprana de la respuesta inmune intestinal que va seguida de importante producción de IgA. En el epitelio de las placas de Peyer y de los folículos apendic-

culares se han identificado células especiales llamadas células epiteliales membranosas o células M que permiten a las células linfoides aproximarse al lumen intestinal y facilitarles el contacto con el antígeno (73, 74) Fig. N°11. Posiblemente los agregados de los linfocitos en el epitelio captan o reciben una "primera señal" luego de la cual generan y distribuyen células precursoras o linfoblastos "activados" o "estimulados" que maduran en los nódulos regionales o migran durante este proceso de maduración a través del conducto torácico (75) para retornar a la mucosa intestinal o alcanzar otros sitios del organismo donde reciben una "segunda señal" para diferenciarse como células plasmáticas Fig. N°12 o células productoras del inmunoglobulinas. Esta segunda señal es mediada por antígenos, mitógenos, linfocitos T "helper", o "ayudadores" y hormonas locales. El mecanismo descrito explica por qué al vacunarse oralmente a la mujer gestante al final de su embarazo con cepas no patógenas de E. Coli 083 generan calostro con células plasmáticas productoras de IgA que sintetizan anticuerpos para el lipopolisacárido de la bacteria en cuestión (76) y la existencia en la leche materna -

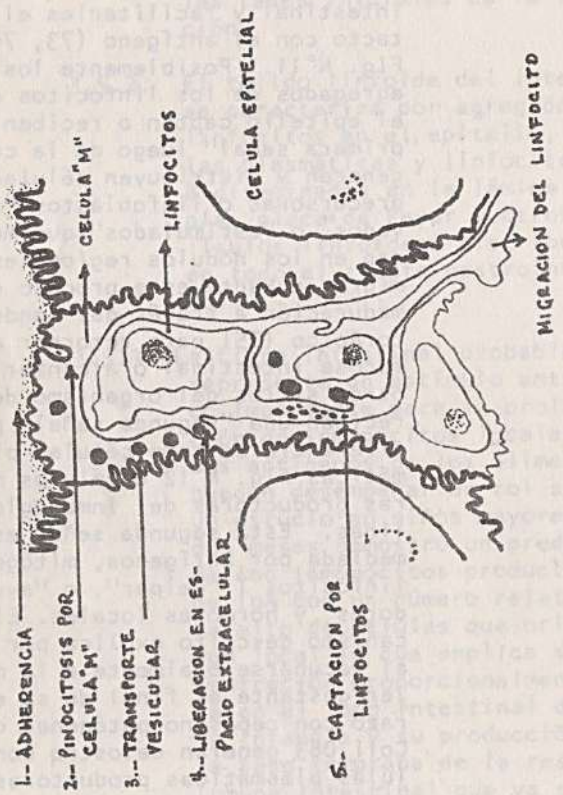
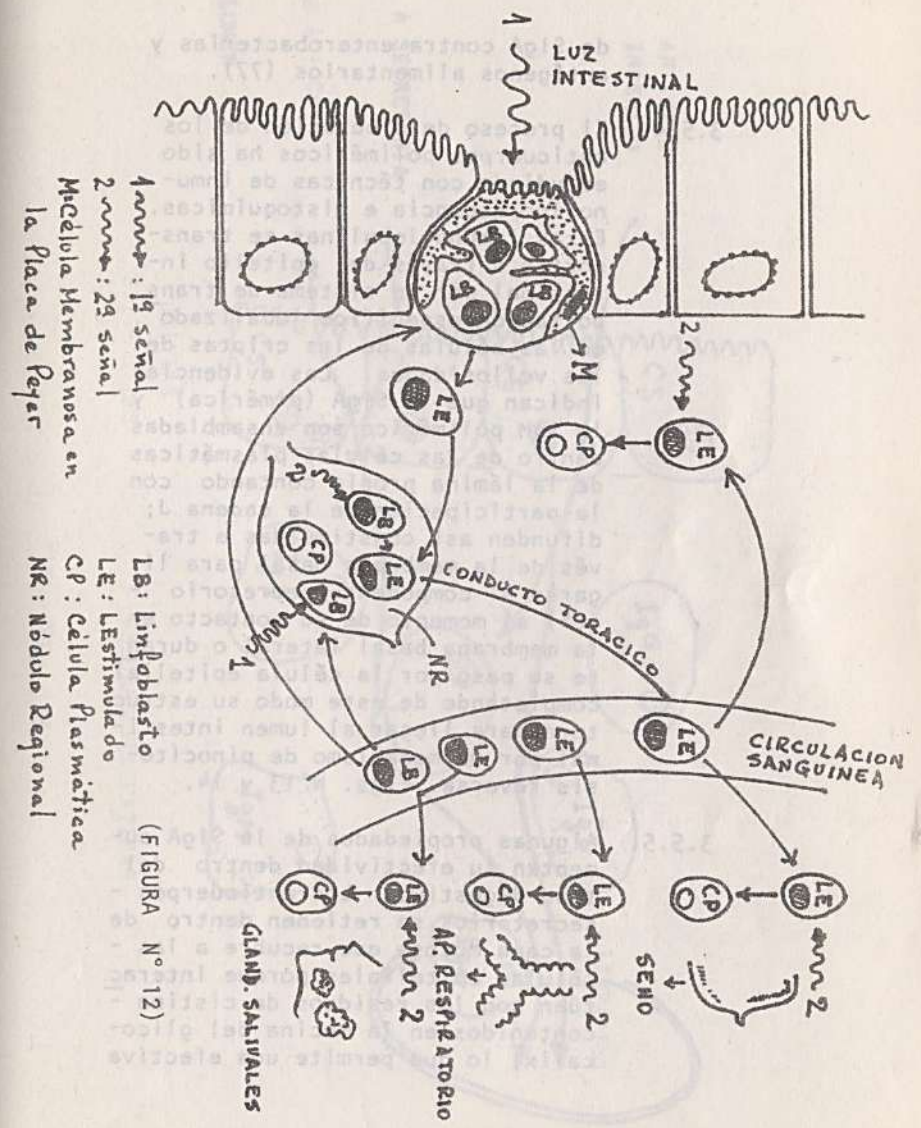


FIGURA N° 11



de SIgA contra enterobacterias y antígenos alimentarios (77).

3.5.4. El proceso de liberación de los anticuerpos poliméricos ha sido estudiado con técnicas de inmunofluorescencia e histoquímicas. Estas inmunoglobulinas se transportan a través del epitelio intestinal por un sistema de transporte específico localizado en las células de las criptas de las vellosidades. Las evidencias indican que la SIgA (dimérica) y la IgM polimérica son ensambladas dentro de las células plasmáticas de la lámina propia contando con la participación de la cadena J; difunden así constituidas a través de la membrana basal para ligarse al componente secretorio (CS) al momento de su contacto en la membrana basal lateral o durante su paso por la célula epitelial completando de este modo su estructura para llegar al lumen intestinal por un mecanismo de pinocitosis reversa. Figs. N°13 y 14.

3.5.5. Algunas propiedades de la SIgA aumentan su efectividad dentro del tubo digestivo. Los anticuerpos secretorios se retienen dentro de la capa mucosa que recubre a las células epiteliales porque interactúan con los residuos de cistina contenidos en la mucina del glicocalix, lo que permite una efectiva

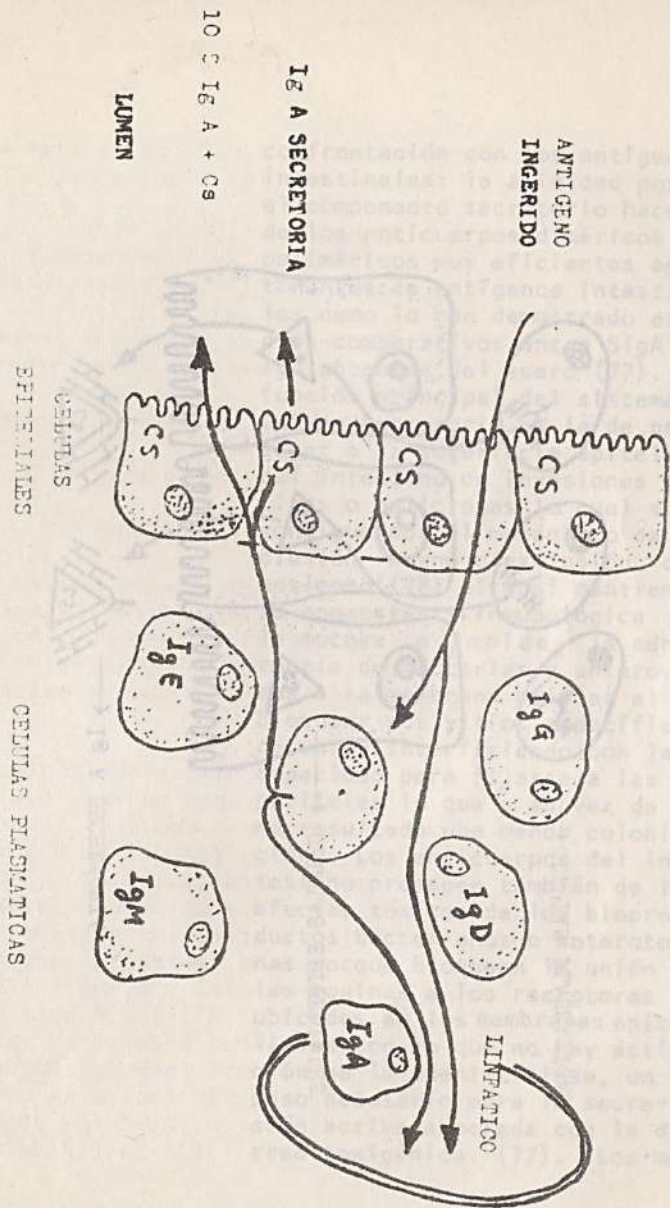
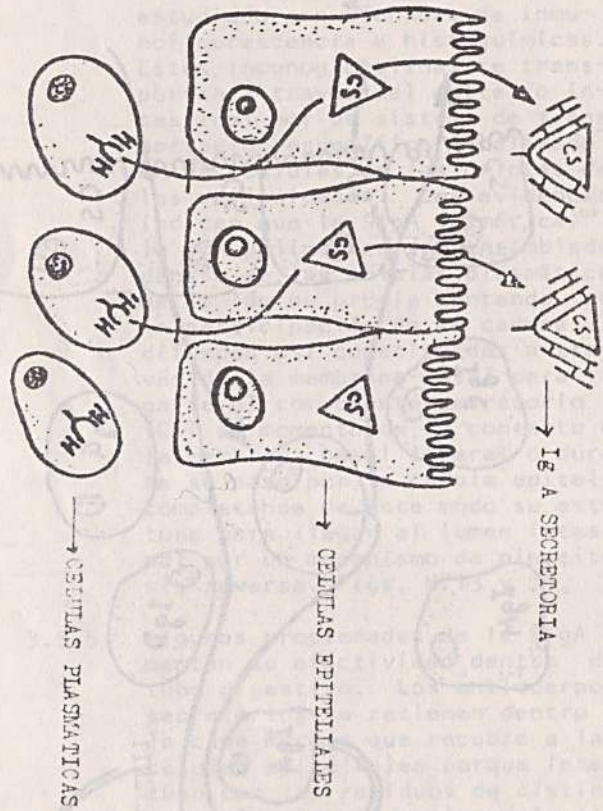


Fig. No. 13



SINTESIS Y MONTAJE DE INMUNOGLOBULINA A

confrontación con los antígenos intestinales: la afinidad por el componente secretorio hace de los anticuerpos diméricos o poliméricos muy eficientes aglutinantes de antígenos intestinales como lo han demostrado estudios comparativos entre SIgA e IgA obtenida del suero (77). La función principal del sistema inmune secretorio es la de proteger a la superficie epitelial del intestino de invasiones nocivas o peligrosas lo cual se consigue por el mecanismo de exclusión inmune o exclusión del antígeno (78) el cual mantiene la homeostasis inmunológica de la mucosa e impide la adherencia de bacterias y enterovirus a la membrana celular al bloquear sus sitios específicos de unión interfiriendo con la capacidad para fijarse a las superficies lo que a su vez da como resultado una menor colonización. Los anticuerpos del intestino protegen también de los efectos tóxicos de los bioproductos bacterianos o enterotoxinas porque bloquean la unión de las toxinas a los receptores ubicados en las membranas epiteliales con lo que no hay activación de la adenilciclasa, un paso necesario para la secreción activa asociada con la diarrea toxigénica. (77). Los me-

canismos de acción de la SIgA en resumen son los siguientes:

1. Neutralización de virus
2. Inhibición de la adherencia - de las bacterias a la superfi - cie de la célula epitelial.
3. Formación de complejos inmu - nes y aumento de la elimina - ción.
4. Absorción limitada de macrom - léculas.
5. Incremento de producción de - mucina.
6. Aumento de opsonización.

3.5.6. Algunas macromoléculas pueden - ser captadas por la célula epite - lial por el mecanismo de pinoci - tosis, una vez en su interior es - tas pueden seguir uno de estos - caminos:

- a) Las vesículas pinocitóticas que contienen macromoléculas se combinan con los lisosomas y el resultado es su diges - tión intracelular.
- b) Las vesículas pueden pasar - sin interrupción a través de la célula, entrar al espacio intersticial y a los linfáti - cos (Fig. N°15). De esta ma - nera pueden absorberse varias proteínas e inmunoglobulinas. En el Recién Nacido se ha de - mostrado la absorción de ga - ma globulina a partir del ca

ABSORCIÓN MACROMOLECULAR EN LA CÉLULA EPITELIAL DE UN RECIÉN NACIDO

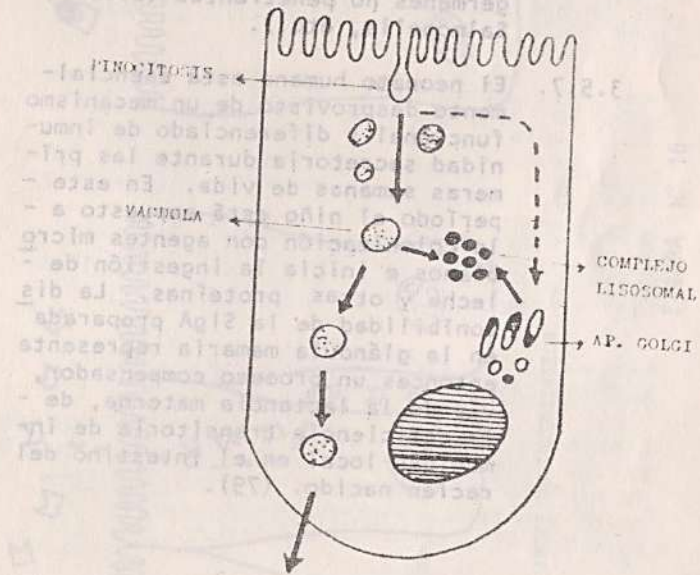


Fig. No. 15

lostro materno. La absorción de macromoléculas es impedida por la SIgA cuya producción puede inducirse mediante inmunización oral (Fig. N° 16), que podría utilizarse para prevenir el ingreso de antígenos sensibilizantes en sujetos propensos a estados alérgicos o predisponentes a enfermedad autoinmune o para prevenir diarreas ocasionadas por gérmenes no penetrantes (E.Coli, Salmonella, etc.).

3.5.7. El neonato humano está esencialmente desprovisto de un mecanismo funcional y diferenciado de inmunidad secretoria durante las primeras semanas de vida. En este período el niño está expuesto a la colonización con agentes microbianos e inicia la ingestión de leche y otras proteínas. La disponibilidad de la SIgA preparada en la glándula mamaria representa entonces un proceso compensador, vía de la lactancia materna, de la deficiencia transitoria de inmunidad local en el intestino del recién nacido. (79).

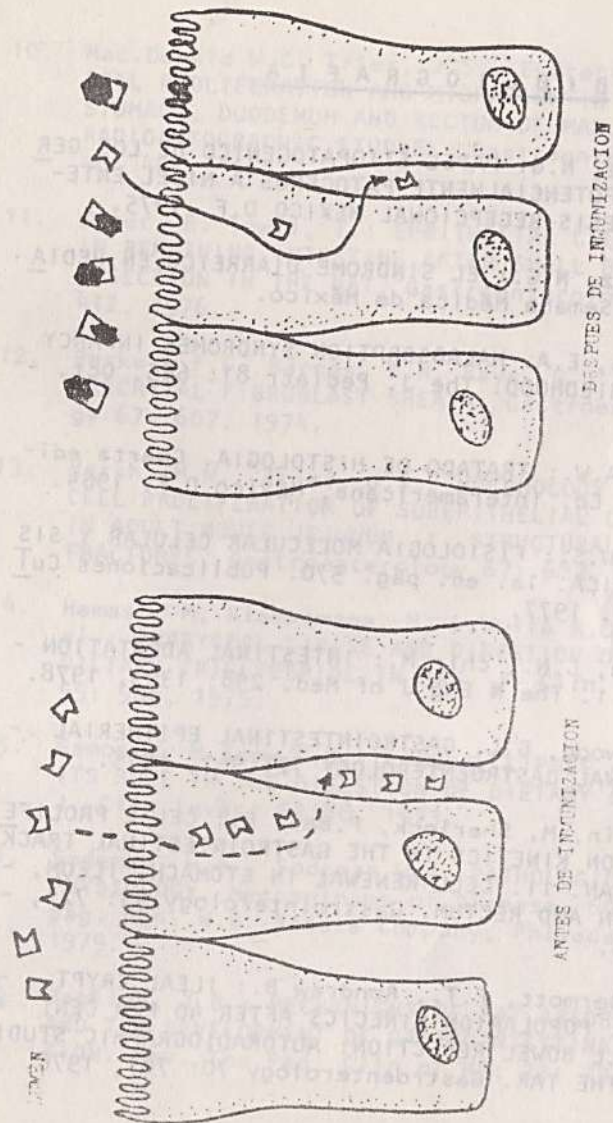


FIGURA N° 16

B I B L I O G R A F I A

1. Ordóñez, N.G.: PAPEL ETIOPATOGENICO DE LOS GERMENES POTENCIALMENTE PATOGENOS A NIVEL ENTERAL. TESIS RECEPCIONAL MEXICO D.F. 1975.
2. Ordóñez, N.G.: EL SINDROME DIARREICO EN PEDIATRIA. Semana Médica de México.
3. Marvin, E.A. MALABSORPTION SYNDROMES INFANCY AND CHILDHOOD. The J. Pediatr 81: 685, Oct. - 1972.
4. Ham, A.W.: TRATADO DE HISTOLOGIA. Cuarta edición. Ed. Interamericana, México D.F. 1964.
5. Beck W.S.: FISILOGIA MOLECULAR CELULAR Y SISTEMATICA. 1a. ed. pág. 570. Publicaciones Científicas. 1977.
6. Robin, C.N., chir.M.: INTESTINAL ADAPTATION - PART I. The N Eng J of Med. 298: 1393, 1978.
7. Eastwood, G.L. GASTROINTESTINAL EPITHELIAL RENEWAL GASTROENTEROLOGY 72: 962, 1975.
8. Lipkin, M. Sherlock, P. Bell B.: CELL PROLIFERATION KINETICS IN THE GASTROINTESTINAL TRACK OF MAN. II. CELL RENEWAL IN STOMACH, ILEUM, COLON AND RECTUM. Gastroenterology 45: 721, - 1963.
9. Mc.Dermott, F.T., Rondrew B.: ILEAL CRYPT CELL POPULATION KINETICS AFTER 40 PER CENT SMALL BOWEL RESECTION: AUTORADIOGRAPHIC STUDIES IN THE RAT. Gastroenterology 70: 707, 1976.

10. Mac.Donald W.C. Trier, J.S., Everett, N.B.: CELL PROLIFERATION AND MIGRATION IN THE STOMACH, DUODENUM AND RECTUM OF MAN. RADIOAUTOGRAPHIC STUDIES. Gastroenterology 46: 405, 1964.
11. Weser, E. Tawil, T.: EPITHELIAL CELL LOSS IN REMAINING INTESTINE AFTER SMALL BOWEL RESECTION IN THE RAT. Gastroenterology 71: 412, 1976.
12. Parker, F.G. Barnes, E.N. Kaye, G.J. THE PRECRYTAL FIBROBLAST SHEATH. Gastroenterology 67: 607, 1974.
13. Marsh, M.N., Trier, J.S.: MORPHOLOGY AND CELL PROLIFERATION OF SUBEPITHELIAL CELLS IN ADULT MOUSE JEJUNUM. I. STRUCTURAL FRACTURES. Gastroenterology 67: 622, 1974.
14. Hamash, M, Klavemana, H, L.Wolfe R.O. Et al.: PHARYGEAL LIPASE AND DIGESTION OF THE DIETARY TRIGLYCERIDE IN MAN. J. Clin. Invest. 55: 908, 1975.
15. Gamosch, M.Scow R.O.: LINGUAL LIPASE AND ITS ROLE IN THE DIGESTION OF DIETARY LIPID - J. Clin Invest 52:88, 1973.
- 25 ~~26~~. Sodeman, W.A., Sodeman W.A. PATHOLOGIC, PHYSIOLOGY. Mechanisms of Disease. 60. ed, pág. 664. W.B. Sanders Company, Philadelphia 1979.
- 26 ~~27~~. Watkins, J.B.: MECHANISMS OF FAT ABSORPTION AND THE DEVELOPMENT OF GASTROINTESTINAL FUNCTION. Rev. The Ped. Clin of NA; 22: 721, 1975.

- 27 ~~18~~. Fomon, S.J.: INFANT NUTRITION. Second Edition X. B. Saunders Company Philadelphia, pag. 96, 1974.
- 28 ~~18~~. Ames, M.D. GASTRIC ACIDITY IN THE FIRST TEN - DAYS OF LIFE OF THE PREMATURELY BORN BABY, Am J. Dis Child 100: 122, 1966.
- 29 ~~20~~. Guyton
- 30 ~~21~~. Borgstrom B. Lindquist B. and Lundh G: ENZYME CONCENTRATION AND ABSORPTION OF PROTEIN CLUCOSA IN DIODENUM OF PREMATURE INFANTS. A. J. - Dis Child 99: 388. 1960.
- 31 ~~22~~. Citado por Fomon. INFANT NUTRITION.
- 32 ~~23~~. Hadorn, B.: QUANTITATIVE ASSESMENT OF EXOCRINE PANCREATIC FUNCTION IN INFANTS AND CHILDREN. J. Pediatr. 73:39, 1968.
- 33 ~~24~~. Nelson. TEXTBOOK OF PEDIATRICS. Tenth Edition. W.B. Saunders Company Philadelphia, 1979. pag. 803.
- ~~34~~ ~~25~~. Fredrilson, B, Olivercrona T.: DECREASE OF LIPASA AND ESTRASE ACTIVITIES IN INTESTINAL CONTENTS OF NEW BORN INFANTS DURING TEST MEALS. Pediatrics 12:631, 1978.
- ~~35~~ ~~26~~. Pediatrics 66:556, 1980 (oct).
- ~~36~~ ~~26~~. Fomon, S.J. Ziegler, E.E., Thomas L.N.: EXCRETION OF FAT BY NORMAL FULL-TERM INFANTS FED - VARIOUS MILKS AND FORMULAS. Am. J. Clin Nutr. 23: 1299, 1970.

- 38 ~~27~~ ~~28~~. Barness, L.A.: LA IMPORTANCIA DE LA GRASA Y ACIDOS GRASOS EN LA NUTRICION INFANTIL. Curr Med Res Opin. 4 (supple) 30, 1976.
- 40 ~~28~~. Borgstrom B: DIGESTIVE STUDIES IN CHILDREN. Am. J. Dis Child 101:454, 1961.
- 41 ~~29~~. Gray, G.M. Cooper H.L.: PROTEIN DIGESTION AND ABSORPTION Gastroenterology 61:535, 1971.
- 43 ~~29~~. Gray, G.M. CARBOHYDRATE DIGESTION AND ABSORPTION. Gastroenterology 58: 96, 1970.
- 44 ~~30~~. Gray, G.M. Carbohydrate DIGESTION AND ABSORPTION. ROLE OF THE SMALL INTESTINE. New E.J. of Med. 191: 1225, 1975.
- 45 ~~30~~. Carey, M.C. and Small D.M. THE CHARACTERISTICS OF MIXED MICELLAR SOLUTIONS AND PARTICULAR PREFERENCE TO BILE. Am. J. Med. 49:590, 1970.
- 46 ~~31~~. Friedman, H.J., Nylum B: INTESTINAL FAT DIGESTION ABSORPTION AND TRANSPORT. A reviews am J Clin Nut 33:1108, 1980.
- 47 ~~31~~. Wtkins J.B., Lester, R. Bliss C.M. CHARACTERIZATION OF NEW BORN FECAL LIPID. Pediatrics, 53:211, 1974.
- 48 ~~31~~. Watkins J.B. Sczcepanik, P. Ingale L: BILE SALT METABOLISM IN THE NEWBORN INFANT: Measurement of pool size AND SYNTHESIS BY STABLE ISOTOPETECHNIQUE. New Engs J-Med. 288:431, 1973.
- 49 ~~31~~. Watkins J.B., Sczcepanik, P.P. Gould J.B.: BILE ALT KINETIKS IN PREMATURE INFANTS. AN EXPLANATION FOR INEFFICIENT LIPID ABSORPTION. Gastroenterology, 69: 706, 1975.

38. Norman, A. Strandvick B, Ojamac, O: BILE ACIDS AND PANCREATIC EYZMES DURING ABSORPTION IN THE NEWBORN. Acta Pediatr Scand 61: 571, 1972.
39. Watkins J.B.: BILE ACID METABOLISM AND FAT ABSORPTION IN PREMATURE INFANTS. Pediatr Clin North Am 21: 501, 1974.
40. Katz L.J. Hamilton J.R.: FAT ABSORPTION IN INFANTS OF BIRTH WEIGHT LESS THAN 1300 GM. J. Pediatr 85:608, 1974.
41. Alemi, B. Hamosh, M, Scanlon, J.W., Man, C.S. FAT DIGESTION IN VERY LOW BIRTH WEIGTH INFANTS: EFFECT OF ADDITION OF HUMAN MILK TO LOW BIRTH WEIGHT FORMULA. Pediatrics 68: 484, 1981.
42. Philipps S.F. DIARRHEA: A CURRENT VIEW OF THE PATHOLOGYSIOLOGY GASTROENTERLOGY. 63: 495, - 1972.
43. Fordtran J.S WATER AND ELECTROLITIC MOVEMENT IN THE INTESTINE. Gastroenterology 50: 263, - 1966.
44. Milla, P.J. DISORDERS OF ELECTELYTE ABSORPTION CLINIC IN GASTROENTEROLOGY 11: 31, Jan 1982.
45. Hawker, P.E. Mashiten, K.E., Turnberg L.A.: MECHANISMS OF TRANSPORT OF SODIO, CLORO AND POTASIO IN THE HUMAN COLON. Gastroenterology 74: 1241, 1978.
46. Feigin R.D.; Cherry J.D.: TEXTBOOK OF PEDIATRIC INFECTIOUS FISEASES. W.B. Gaunders Company. Philadelphia 1981.
47. Haenel, H.: Human NORMAL AND ANORMAL GASTROINTESTINAL FLORA. Am. S Clin Nutr. 23:1433. 1970.

- 61 48. Gareau, F.E. Mackel, D., Boring, J.R., et al.: THE ACQUISITION OF
- 62 49. Long, S.S., Svenson, R.M.: DEVELOPMENT OF ANAEROBIC FECAL FLORA IN HEALTHY NEWBORN INFANTS. J. Pediatr. 91:298, 1977.
- 63 50. Barbero, G.J., Runge, G., Fisher, D.: INVESTIGATION ON THE BACTERIAL FLORA, PH AND SUGAR CONTENT IN THE INTESTINAL TRACT OF INFANTS. J of Pediatric. 40: 152, 1952.
- 64 51. Mata, L.J., Jiménez, F.: EVOLUTION OF INTESTINAL FLORA OF CHILDREN IN HEALTH AND DISEASE. In Pérez Miravete, A. and Pelaez, D. (Eds): Recen Advances in Microbiology. Asociación Mexicana de Microbiología. México, D.F., 1971.
- 65 52. Mitsnoka, J., Kaneuchi, C.: Ecology of the Bifidobacteria, Am J Clin Nutr. 30: 1799, 1977.
- 66 53. Barbero, G.J., Runge, G.M Fisher, D. Investigations on the bacterial flora, pH and sugar content in the intestinal tract of infants. J. Pediatric. 40: 152, 1952.
- 67 54. Moore, W.E.C., Cato, E.P., Holdeman, L.V.: Some Current Conceptos in intestinal Bacteriology. Am J. Clin. Nitr. 31:533, 1978.
- 68 55. Mitsnoka, J., Kaneuchi, C.: Ecology of de Bifidobacteria. Am. J. clin. Nitr. 30:1799, 1977.
- 69 56. Smith, H.W.: The antimicrobial activity of the stomach contents of snekeing rabbits. J. Path. Bact. 91:1, 1966.
- 70 57. Gorbach, S.L.: Intestinal Microflora. Warren-Ted. G.I. Tract 5:4, 1975.

- 71 58. Chakkacinbe, D.N., Richardson, J.M., and Anderson C.M.: Bacterial microflora of the upper gastrointestinal tract in infant without diarrhea. Arch.-Dis. Child. 49: 264, 1974.
- 72 59. Gorbach, S.L., Pleaut, A.G., Nahas, L., et al.: - Studies of intestinal microflora. II Microorganisms of the small intestine and their relations to oral and fecal flora. Gastroenterology 53:856, - 1967.
- 73 60. Gorbach, S.L.: Intestinal microflora. Gastroenterology 60:1110, 1971.
- 74 61. Abrahams, G.D.: Microbial effects on mucosal structure and function. Am. J. Clin. Nutr. 30: 1880, 1977.
- 75 62. Heutges, D.J.: Enteric Pathogen-Normal Flora Interactions. Am. J. Clin. Nutr. 23:145, 1970.
- 76 63. Gall, L.S.: Normal fecal flora on man. Am. J. Clin. Nutr. 23:1457, 1970.
- 94-64. Coello-Ramirez, P. Lifshitz, F.: Enteric Microflora and carbohydrate intolerance in infants with diarrhea. Pediatrics, 49:233, 1972.
- 58 65. Christie, D.C., Ament, M.E.: Ampicillin-associated colitis. J. Pediatrics. 87:657, 1975.
- 59 66. Randolph, M.F., Morris, K.E.: Clindamycin associated Colitis in children. Clin. Pediatric. 16:722, 1977.
- 0 67. Prince, A.S., Nen, H.C.: Antibiotic Associated Pseudomembranous Colitis in children. The Ped. Clinics of N.A. 26:261, May, 79.

- 161 68. Hospital Practice.
- 162 69. Finegold, S.M.: Interaction of antimicrobial Therapy and intestinal flora. Am. J. Clin Nutr. 23: 1466, 1970.
- 77- 70. Ogra, P.L.: ORTONEGY OF THE LOCAL IMMUNE SYSTEM. Pediatrics 64 (suppl) 765, 1979.
- 78 71. Walker and Hong: IMMUNOLOGY OF GASTROINTESTINAL TRACT. J. Pediatric 83: 517, 1973.
- 79- 72. Bullen, J.J., Rogers H.J. Leight L. IRON BONDING PROTEINS IN MILK AND RESISTANCE TO E. COLI INFECTION IN INFANTS. Brit Med J. 1:69, - 1972.
- 80 73. Owen R.I., Jones A.L. EPITHELIAL CELL SPECIALIZATION WITHIN HUMAN PEYER'S PATCHES: THE ULTRASTRUCTURAL STUDY OF INTESTINAL LYMPHOID FOLLICLES. Gastroenterology 66: 189, 1974.
- 81 74. Owen, R.L.: SEQUENTIAL UPTAKE OF HORSEVADISH PEROXIDASE BY LYMPHOID FOLLICLE EPITHELIUM OF PEYER'S PATCHES IN THE NORMAL UNOBSTRUCTED MOUSE INTESTINE: AN ULTRASTRUCTURAL STUDY. Gastroenterology 72: 440, 1977.
- 82 75. Parrot D.M.V.: THE GRET AS A LYMPHOID ORGAN. Clin. Gastroenterology 5: 211, 1976.
- 83 76. Walter W.A.: HOST DEFENSE MECHANISMS IN THE GASTROINTESTINAL TRACT. Pediatrics 57: 901, - 1976.
- 84 77. Walker, W.A. Isoelbahr, K.J.: INTESTINAL ANTIBODIES. Physiology in Medicine. 297:767, - Oct 6, 1977.

85 78. Hanson L.A. Brandtzaeg, P.: THE MUCOSAL DEFENSE SYSTEM. EN IMMUNOLOGYC DISORDERS IN INFANTS AND CHILDREN (Stiehm and Fulginiti) W.B. Saunders - Company Philadelphia, pág. 137, 1980.

86 79. Ogra, S.S. Ogra P.L. Immunologyc ASPECTS OF HUMAN CALOSTRUM AND MILK. II. CHARACTERISTICS OF LYMFOCYTE TEACTIVITY AND DISTRIBUTION OF E. ROSSETE FORMING CELLS AT DIFFERENT TIME AFTER THE ONSET OF LACTATION. J. Pediatric 92:550, 1978.