

ARCHIVO HISTÓRICO



El presente artículo corresponde a un archivo originalmente publicado en el **Boletín de la Escuela de Medicina**, actualmente incluido en el historial de **Ars Medica Revista de ciencias médicas**. El contenido del presente artículo, no necesariamente representa la actual línea editorial. Para mayor información visitar el siguiente

vínculo: <http://www.arsmedica.cl/index.php/MED/about/submissions#authorGuidelines>

Fisiopatología de la Diarrea Aguda

* R. Robins-Browne

RESUMEN

Este artículo esboza los mecanismos fisiológicos que controlan el transporte de agua y electrólitos en el tracto gastrointestinal y describe cómo diversas interferencias a estos mecanismos pueden conducir a diarrea.

El cuerpo humano está compuesto en un 60-70% de agua.

Esta proporción es aún mayor en lactantes, grupo que tiene un riesgo particularmente alto de sufrir deshidratación. De los 10 litros de agua que ingresan cada día al tracto intestinal adulto, sólo 1% es eliminado en forma de deposiciones. Sin embargo, el agua no es absorbida en forma activa en el intestino, sino que sigue el movimiento de electrólitos (iones sodio y cloro en particular), monosacáridos y otros solutos que son transportados activamente por la mucosa intestinal. El epitelio del intestino delgado contiene dos clases de enterocitos: células absorbivas, que se encuentran principalmente en las vellosidades y células secretoras, presentes en forma predominante en las criptas. En circunstancias normales la absorción de sodio y agua excede a la secreción de los mismos. Cuando esta situación se revierte se produce diarrea. Esto puede ser consecuencia de una secreción aumentada de agua y electrólitos, malabsorción de electrólitos o trastornos de la motilidad intestinal. En la diarrea de origen infeccioso más de uno de estos mecanismos pueden estar presentes simultáneamente.

HOMEOSTASIS DEL AGUA EN EL ORGANISMO

El 60-70% de la masa corporal está compuesta de agua.

El agua total está dividida en una fase intracelular y una fase extracelular; esta última está subdividida en dos compartimentos: intravascular e intersticial. Durante el primer año de vida, particularmente durante el período neonatal, hay una rápida reducción en la proporción de la masa corporal compuesta por agua total y agua extracelular.

Un lactante de 4 kilos de peso tiene aproximadamente 2,8 litros de agua, de los cuales la mitad es extracelular.

En el estado basal este lactante requiere de 400 ml de agua diarios para contrarrestar la pérdida de agua en deposiciones, orina y perspiración insensible (sudor, aire expelido, etc.). En contraste, un adulto de 70 kg de peso, con una masa 17,5 veces mayor que la del lactante, requiere sólo de 2 litros de agua al día (5 veces más que el lactante). En otras palabras, el recambio de agua es 3 veces más rápido en un lactante que en un adulto. Mirado de otra forma, el recambio de agua diario en un lactante es aproximadamente un tercio de su volumen extracelular, mientras en un adulto éste representa una séptima parte. Esta comparación aritmética pretende enfatizar una de las desventajas de los niños pequeños, ya que en la ausencia de ingesta de agua, el tiempo de so-

* Departamento de Microbiología, Universidad de Melbourne, Australia.

brevivencia de un lactante está limitado a la mitad de la de un adulto.

Con pérdidas en las deposiciones de hasta 300 ml, un lactante puede mantener el balance de agua siempre que persista una ingesta normal y los riñones hagan uso de los mecanismos de máxima conservación de agua. Si la diarrea excede esta cantidad, o si la ingesta de agua es disminuída por anorexia o vómitos o se le depriva de líquido, aun la máxima conservación de agua por los riñones no proveerá suficiente retención de líquido; las pérdidas sobrepasarán a la ingesta, resultando en deshidratación. En la deshidratación severa el volumen extracelular disminuye marcadamente y la manifestación clínica es el colapso circulatorio periférico o "shock".

TRANSPORTE INTESTINAL DE LIQUIDOS Y ELECTROLITOS

El intestino maneja grandes cantidades de líquido y electrólitos cada día. La mayor parte de éstos derivan de secreciones del tracto gastrointestinal alto y en menor medida de la ingesta en la dieta. En un adulto promedio, si se suman producción de saliva, jugo gástrico, bilis, secreciones pancreáticas e intestinales e ingesta dietética, se alcanza un volumen de 8 a 9 litros que ingresan al duodeno cada 24 horas. La mayor parte de este volumen es absorbido en el intestino delgado y sólo 1 a 2 litros llegan al colon; allí un 90% es absorbido, dejando sólo 100 ml, que se excretan en las deposiciones. Cuando el volumen de agua en las deposiciones excede 200 ml al día, generalmente se manifiesta como diarrea. Esto puede presentarse como un aumento de volumen de cada deposición o un aumento del número de deposiciones diarias.

A lo largo del intestino la absorción de agua y electrólitos ocurre simultáneamente con secreción. Estas dos funciones del epitelio intestinal aparentemente dependen de células diferentes; la absorción se produce predominantemente en las vellosidades y la secreción, principal pero no exclusivamente, en las criptas intestinales. Es digno de mencionarse que las células de las vellosidades se desarrollan a partir de las células de las criptas. Durante la migración desde las criptas a las vellosidades, las células maduran metabólicamente y morfológicamente (adquiriendo microvellosidades o "ribete en cepillo"), (figura 1). La vida media de estas células, desde su desarrollo en la cripta hasta su descamación al lumen intestinal, es de solamente 48-72 horas.

En el intestino, como en todos los epitelios, la absorción de agua es pasiva, siguiendo gradientes osmóticas producidas por el transporte activo de electrólitos, monosacáridos y aminoácidos. La Tabla 1 muestra los flujos de entrada y salida de sodio y agua en el yeyuno, íleon y colon (estos volúmenes fueron obtenidos en estudios de perfusión en voluntarios humanos adultos y probablemente exceden las cantidades diarias promedio). En circunstancias normales hay una absorción neta de agua, iones de sodio y cloro en todas las regiones del intestino, mientras que en el íleon hay una secreción neta de iones potasio y bicarbonato.

Si el flujo secretorio de sodio y agua es mayor que la absorción, se produce diarrea. El examen de la Tabla 1 revela que una disminución del 12% en el flujo mucosa a serosa en el yeyuno, junto a un aumento del 12% en el flujo serosa a mucosa, producirá una reversión de absorción neta de agua. Así, cambios relativamente pequeños de es-

Tabla 1
FLUJOS UNIDIRECCIONALES DE SODIO Y AGUA DETERMINADOS POR ESTUDIOS DE PERFUSION EN YEYUNO, ILEON Y COLON EN ADULTOS SANOS
(Adaptado de Rowland, 1978)

	SODIO (mM por min.)			AGUA(ml por min.)		
	MUCOSA A Serosa	Serosa A Mucosa	NETO	MUCOSA A Serosa	Serosa A Mucosa	NETO
Yeyuno (por metro)	2.1	1.5	0.6	21.0	16.8	4.2
Íleon (por metro)	1.3	1.0	0.3	21.1	18.7	2.4
Colon (por metro)	0.7	0.2	0.5	14.3	12.5	1.8

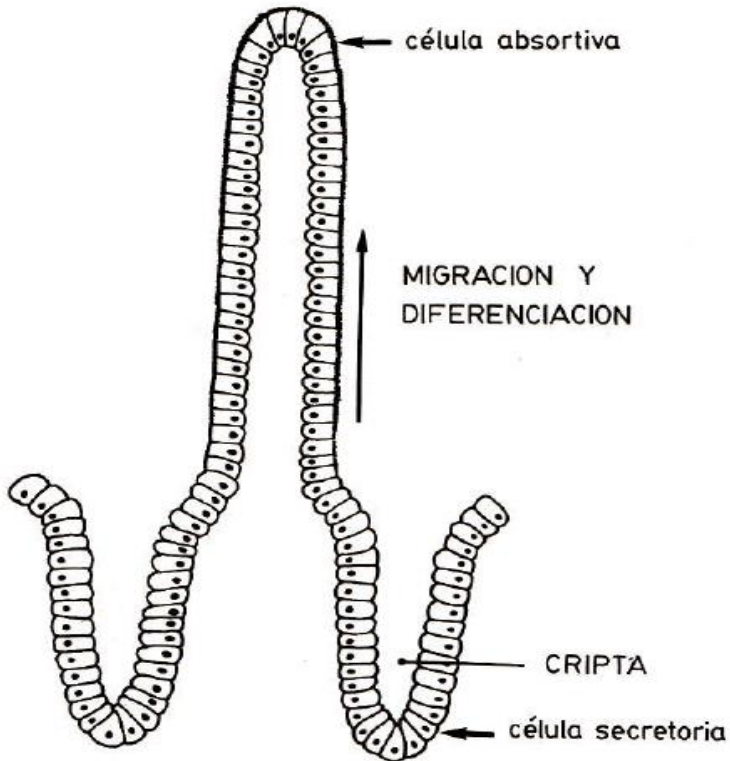


FIGURA 1. Representación esquemática del epitelio del intestino delgado que muestra la localización anatómica de las células absortivas y secretoras.

tos grandes flujos unidireccionales de volumen, revertirán la absorción neta normal.

Anatómicamente las células intestinales están separadas por un espacio intercelular; este espacio está cerrado en su extremo basal o seroso y en su extremo apical o mucoso por las uniones herméticas (*tight junctions*), (figura 2). Las evidencias disponibles indican que la mayor parte del transporte de iones se produce entremedio, más que a través, de las células epiteliales, siguiendo un camino paracelular o *shunt* (figura 2). En el ileon de conejo la conductividad iónica total de esta vía paracelular es responsable de por lo menos 85% de la conductividad iónica del tejido total. La permeabilidad de la vía paracelular es selectiva: moléculas de un diámetro mayor de 0,4 nm son excluidas y los cationes como sodio y potasio difunden con mayor facilidad que los aniones como iones de cloro. La permeabilidad de esta vía disminuye progresivamente hacia el intestino distal y es muy escasa en el recto. Como resultado de esto, se puede mantener una mayor diferencia de potencial a través de la mucosa del aparato digestivo bajo que del alto.

Los enterocitos, como otras células del organismo, tienen bajas concentraciones de sodio intracitoplasmático y altas concentraciones de iones potasio cuando se las compara con el líquido extracelular. Este desequilibrio es mantenido por la bomba de sodio, actividad asociada con la enzima ATPasa que se encuentra "cabalgando" en la membrana celular, (figura 3). Para funcionar, la ATPasa requiere de sodio en su lado proximal y potasio en el lado al que se dirige el sodio; por lo tanto se llama ATPasa sodio-potasio. Tanto en células absortivas como secretoras, esta enzima se sitúa en la membrana basolateral (figuras 2 y 3). Como la ATPasa sodio-potasio remueve 3 iones de sodio por cada 2 iones de potasio, se establece un gradiente electroquímico que favorece la incorporación de iones de sodio a la célula.

Los mecanismos a través de los cuales el sodio y otros iones entran a los enterocitos han sido el objeto de numerosos estudios. Las evidencias actuales sugieren que el sodio es introducido a la célula por uno de tres mecanismos principales.

Estos son: a) un paso electrogénico, cuya fuerza motriz es un gradiente electroquímico entre los espacios extra e intracelulares; b) cotransporte

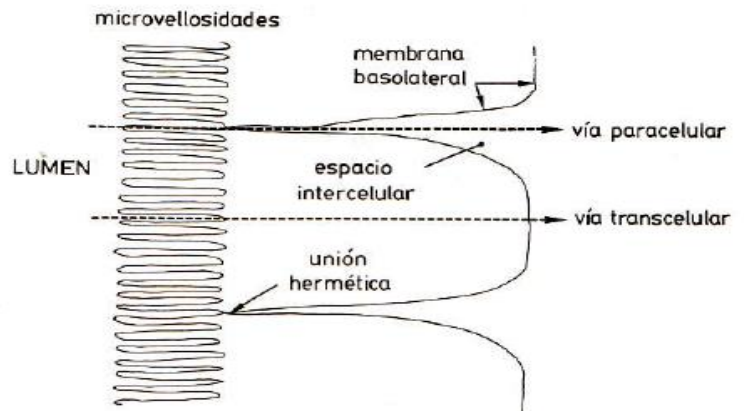


FIGURA 2. Diagrama de la mucosa intestinal, mostrando la localización anatómica de los enterocitos y las principales vías de absorción de líquidos y electrolitos.

electrogénico de sodio acoplado a glucosa, aminoácidos, ácidos biliares o ciertas vitaminas hidrosolubles y, c) transporte eléctricamente neutro, mediado por un transportador de sodio y cloro acoplados. Este último mecanismo es responsable de la mayor parte de la masa de sodio absorbida en el intestino delgado. En humanos, este proceso parece comprometer un doble mecanismo de intercambio en el que el sodio (Na^+) se intercambia por hidrógeno (H^+) y el cloro (Cl^-) se intercambia por bicarbonato (HCO_3^-) o iones hidroxílicos (OH^-). A pesar de que los tres mecanismos dependen de la bomba de sodio para funcionar, cada uno puede ser independiente. Por ejemplo, cuando falla la absorción acoplada de sodio y cloro, como ocurre en infecciones por *vibrio cholera*, la absorción de sodio acoplada a glucosa puede funcionar normalmente. Este hecho provee una explicación fisiológica a la eficacia terapéutica observada con la administración oral de soluciones que contienen glucosa y sodio en diarreas por cólera y otras diarreas enterotoxigénicas. La fuerza motriz de la secreción asociada a cloro ob-

servada en las células de la cripta es también el gradiente electroquímico generado por la bomba de sodio. Los iones de cloro salen de las células por una de dos vías: a través de la membrana apical (luminal) o por gradiente electroquímico acoplado a sodio vía una proteína transportadora en la membrana basal-lateral.

PATOGENIA DE DIARREA

Los eventos que conducen a diarrea pueden ser entendidos mejor en términos de movimiento de agua y electrólitos dentro del tracto gastrointestinal. Tres categorías de alteraciones pueden llegar a producir diarrea: 1) aumento en la secreción de líquidos; 2) malabsorción de solutos y 3) trastornos de motilidad intestinal.

Aumento de secreción de líquidos

El paso de cantidades aumentadas de líquido al intestino puede ocurrir pasiva o activamente. La secreción pasiva se origina en un aumento de la permeabilidad de la mucosa, tal como ocurre en enfermedades inflamatorias intestinales, obstrucción intestinal o sobrehidratación sistémica, procesos que resultan en un ensanchamiento de los espacios intercelulares.

La secreción activa de aniones al lumen intestinal es el resultado de la acumulación de iones calcio o nucleótidos cíclicos (AMP cíclico o GMP cíclico) en el citoplasma de los enterocitos. El epitelio intestinal es único entre los tejidos del organismo en el sentido de que tres mediadores celulares ejercen efectos similares. En células secretoras intestinales, los niveles elevados de cualquiera de estos mediadores tienen como resultado un aumento de la permeabilidad a los iones de cloro en la membrana apical, mientras que las células absorbivas responden a estos mediadores reduciendo la incorporación de sodio acoplado a cloro a través de la membrana apical. Los iones de calcio podrían ser importantes en la regulación fisiológica de la absorción y secreción intestinal. Aumentos en la concentración de las enzimas adenilciclase o guanidil ciclase producen aumentos en las concentraciones citoplasmáticas de nucleótidos cíclicos con los efectos ya descritos en la absorción y secreción de iones. La estimulación de la actividad de las enzimas adenil o guanidil ciclase puede ser el resultado de múltiples estímulos, incluyendo exotoxinas bacterianas (enterotoxinas de *V. cholera* y *Escherichia coli*), prostaglandinas,

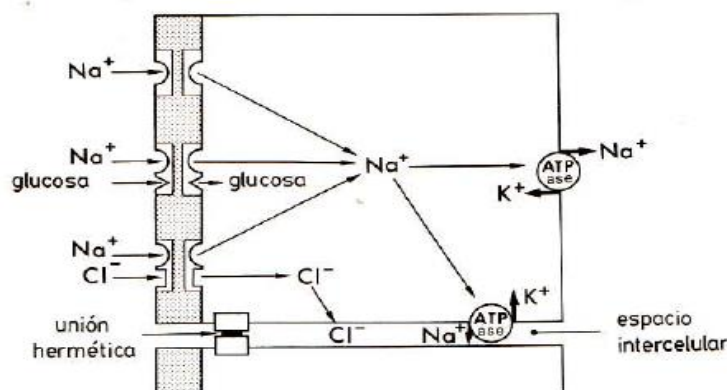


FIGURA 3. Representación esquemática de una célula absorbiva de la mucosa intestinal, mostrando los mecanismos de transporte de electrólitos (explicación en el texto).

ácidos biliares y péptido intestinal vasoactivo (VIP). Una sobrecarga con ácidos grasos o la presencia de un adenoma vellosos en el intestino pueden también producir secreción activa.

Malabsorción de solutos

Esta categoría se parece a la descrita anteriormente en que la principal anomalía es la acumulación excesiva de líquidos en el lumen intestinal. En la diarrea de origen infeccioso se puede producir malabsorción de solutos por reducción de la superficie de absorción efectiva (como ocurre en diarrea por rotavirus en que células absorptivas maduras son reemplazadas por células débilmente absorptivas o células secretoras inmaduras), o por acumulación intracitoplasmática de cualquiera de los tres principales mediadores intracelulares (iones de calcio, AMPc y GMPc) secundario a un estímulo fisiológico o a la acción de una toxina bacteriana. La acumulación de estos mediadores reduce la incorporación de sodio acoplado a cloro en la membrana apical sin ejercer ningún efecto directo en otras funciones de co-transporte o en la bomba de sodio.

También se puede producir malabsorción de solutos por la ingestión de sustancias para las cuales no hay mecanismos absorptivos (tal como sorbitol), por "dumping" del contenido gástrico al duodeno (como cuando la función pilórica está alterada), por síndrome de malabsorción o deficiencia de lactasa. En esta última condición, la lactosa, que es el principal carbohidrato de la leche, no es hidrolizada a monosacáridos absorbibles y por lo tanto es retenida en el lumen intestinal. Allí crea un gradiente osmótico entre el plasma y el lumen produciéndose un movimiento neto de líquido y electrólitos hacia el lumen. Las bacterias de la flora normal del colon metabolizan la lactosa no absorbida generando ácidos orgánicos de cadena corta, lo que aumenta más la osmolaridad del contenido colónico. Los ácidos orgánicos de cadena corta pueden ejercer, además, un efecto tóxico directo sobre la mucosa colónica, induciendo mayor secreción de líquidos y electrólitos hacia el lumen intestinal. La deficiencia de lactasa es una consecuencia frecuente de daños inflamatorios de la mucosa intestinal; por lo tanto puede complicar un episodio de diarrea aguda. De esta forma, la intolerancia a la lactosa puede ser responsable del mantenimiento de una diarrea y

agrar las consecuencias nutricionales asociadas con gastroenteritis.

Alteraciones de la motilidad

Mediante cambios de motilidad, el colon y en menor grado el íleon, regulan el flujo de salida del contenido intestinal. La principal función del colon es el almacenar y deshidratar las deposiciones y evacuarlas en el momento oportuno. La motilidad del colon es lenta y el contenido intestinal se puede demorar varios días en pasar a lo largo de éste. Algunos factores que estimulan las contracciones colónicas, tales como trastornos hormonales y ciertas drogas, pueden producir diarrea mediante la estimulación de la motilidad intestinal. La inflamación del colon también aumenta su motilidad y al mismo tiempo disminuye la distensibilidad del intestino, reduciendo su capacidad de almacenamiento. Estos trastornos, pueden ser acompañados de exudado y transudado inflamatorio, además de una reducción de la superficie absorptiva efectiva de la mucosa, son responsables de la diarrea asociada a colitis.

Es claro que muchos factores, operando en forma única o en combinación, pueden producir diarrea. Las diarreas de origen infeccioso son el resultado de una compleja interacción entre el agente patógeno y su huésped. Sin embargo, aun considerando las diversas etiologías que pueden producir diarrea, los procesos responsables del aumento de agua en las deposiciones son generalmente similares.

BIBLIOGRAFIA

1. Christopher, N.L.; Bayless, T.M.: Role of the small bowel and colon in lactose-induced diarrhea. *Gastroenterology* 60:845, 1971.
2. Fondacaro, J.D.: Intestinal ion transport and diarrheal disease. *Am. J. Physiol.* 250: GI, 1986.
3. Friis-Hansen, B.: Body water compartments in children: changes during growth and related changes in body composition. *Pediatrics* 28:169, 1961.
4. Hirschhorn, N.: The treatment of acute diarrhea in children: an historical and physiological perspective. *Am. J. Clin. Nutr.* 33:637, 1980.
5. Jeejeebhoy, K.N.: Symposium on diarrhea. 1. Definition and mechanisms of diarrhea. *Can. Med. Assoc. J.* 116:737, 1977.

6. Keusch, G.T.; Donowitz, M.: Pathophysiological mechanisms of diarrhoeal diseases: diverse aetiologies and common mechanisms. *Scand. J. Gastroenterol.* (Suppl.) 84:33, 1983.
7. Kooh, S.W.; Metcalf, J.: Physiologic considerations in fluid and electrolyte therapy with particular reference to diarrheal dehydration in children. *J. Pediatr.* 62:107, 1963.
8. Levin, R.J.: Fundamental concepts of structure and function of the intestinal epithelium. In: Duthie, H.L.; Wormsley, K.G., eds. *Scientific basis of Gastroenterology*. Edinburgh: Churchill Livingstone; pp. 308-337, 1979.
9. Lifshitz, F.; Coello-Ramírez, P.; Gutiérrez-Tope, G.; Cornado-Cornet, M.C.: Carbohydrate intolerance in infants with diarrhea. *J. Pediatr.* 79:760, 1971.
10. Read, N.W.: Diarrhoea: the failure of colonic salvage. *Lancet* ii:481, 1982.
11. Robins-Browne, R.M.: Enterotoxins and disease. *S. Afr. J. Sci.* 352, 1980.
12. Rowland, H.A.K.: The pathogenesis of diarrhoea. *Trns. R. Soc. Trop. Med. Hyd.* 72:289, 1978.
13. Shultz, S.G.; Frizzell, R.A.; Nellans, H.N.: Ion transport by mammalian small intestine. *Annu. Rev. Physiol.* 36:51, 1974.
14. Sweadner, K.J.; Goldin, S.M.: Active transport of sodium and potassium ions. Mechanism, function and regulation. *N. Engl. J. Med.* 302:777, 1980.
15. Williamson, R.C.N.: Intestinal adaptation. *N. Engl. J. Med.* 298:1393, 1978.