

 **Dr. José Ramiro Cruz**
División de Nutrición y Salud, Instituto de Nutrición de Centro América y Panamá (INCAP)

BIBLIOTECA

RESUMEN

Se presentan algunas características importantes de los agentes asociados con procesos diarreicos. Entre las bacterias toxigénicas se discute *Vibrio cholerae*, *E. coli*, *C. difficile*, *B. cereus*, *S. aureus*, y *Shigella*, así como las propiedades de las toxinas que producen. Las bacterias enteroinvasivas, como *Salmonella*, *Shigella*, *E. coli* y *Yersinia* también son presentadas, así como los rotavirus, adenovirus, el agente Norwalk, *Cryptosporidium*, *Giardia* y *E. histolytica*. Rev. Col Med (Guatemala) 1986, 37. 14 - 22.

La gran mayoría de procesos diarreicos que sufre la población mundial se debe a infecciones por patógenos de diversa índole. Aún y cuando todavía no puede asociarse la totalidad de episodios a un patógeno determinado, se conoce que un gran número de microorganismos son capaces de inducir enfermedad diarreica por diversos mecanismos patofisiológicos. Los avances en la tecnología diagnóstica han permitido reconocer a muchos de ellos como agentes causales de diarrea, sin embargo, su presencia en el tracto gastrointestinal no es el único factor determinante en el desarrollo de sintomatología. Varios reportes demuestran la excreción de enteropatógenos por individuos sanos (1-5).

La lista de bacterias que tienen capacidad de inducir procesos diarreicos es bastante larga (Cuadro 1), ya sea por producción de toxinas y/o invasión de la mucosa intestinal, existen algunas bacterias en las cuales no se conoce su mecanismo patofisiológico (6, 7).

CUADRO 1

AGENTES BACTERIANOS EN ENFERMEDAD DIARREICA

SHIGELLA

SALMONELLA

ESCHERICHIA COLI

ENTEROPATOGENA

ENTEROADHERENTE

ENTEROTOXIGENICA

ENTEROINVASIVA

ENTEROHEMORRAGICA

VIBRIO CHOLERA

VIBRIO PARAHAEVOLYTICUS

CAMPYLOBACTER JEJUNI

CLOSTRIDIUM DIFFICILE

CLOSTRIDIUM PERFRINGENS

STAPHYLOCOCCUS AUREUS

AEROMONAS HYDROPHILA

PLESIOMONAS SHIGELLOIDES

YERSINIA ENTEROCOLITICA

BACILLUS CEREUS

Bacterias Enterotoxigénicas

Las diarreas producidas por estas bacterias se conocen como secretoras. Las más prevalentes y, por lo tanto las más estudiadas, son *Vibrio cholerae*, *Escherichia coli* enterotoxigénica, *Shigella dysenteriae* 1, *Clostridium difficile*, *Bacillus cereus* y *Staphylococcus aureus*. Se sabe, sin embargo, que otros microorganismos como *Shigella flexneri*, *Shigella sonnei*, *Aeromonas* y *Yersinia*, también pueden adquirir la capacidad de producir enterotoxinas (8-10).

Vibrio cholerae

Existen dos cepas de *V. cholerae*, Clásico y El Tor, que difieren en características no inmunológicas, los antígenos O determinan los dos serotipos principales que son Inaba y Ogawa. Los vibrios que no tienen reacción cruzada con estos serotipos, y por lo tanto no son aglutinados por antiseros específicos, se denominan "no aglutinables" (NAG).

V. cholerae, después de ser ingerido y llegar al intestino delgado, se reproduce y al mismo tiempo produce la enterotoxina que induce la hipersecreción de fluido isotónico. La toxina tiene un peso molecular de 83-84 kilo daltons, y está formada por tres subunidades B (11 k daltons), A₁ (24 k daltons) y A₂ (5 k daltons). La molécula de toxina activa tiene 5 subunidades B, que son las responsables de la unión con los receptores en las células intestinales, y una de A₁ y A₂ (Cuadro 2) (7, 11).

La toxina de cólera se une, por sus subunidades B al receptor externo de la membrana celular, que es un monosialoganglósido, GM₁ (galactosil - N - acetilgalactosamil (sialosil) lactosil cerámico) formando 5 uniones. Posteriormente, la subunidad A₁ se interna por la membrana celular, llegando al sitio donde se localiza el sistema de la adenilato-ciclasa,

* Publicado por la colaboración del Centro Regional de Documentación sobre Nutrición Materno-infantil, Lactancia y Destete, Instituto de Nutrición de Centro América y Panamá (INCAP).

CUADRO 2

PROPIEDADES DE LAS TOXINAS DE *V. CHOLERA* Y
E. COLI ENTEROTOXIGENICA

Enterotoxina	<u><i>V. CHOLERA</i> 01 *</u>	<u>ETEC</u>	
		TL	TS
Peso Molecular	83 Kd	73 Kd	1.5-5 Kd
Sub-unidades	A ₁ , A ₂	A	
	B	B	
Receptor	GM ₁	GM ₁	
Acción	Adenilato ciclasa	Adenilato ciclasa	Guanilato ciclasa
Tiempo	Prolongado	Prolongado	Rápido
Antigenicidad	Cruzada	Cruzada	No
Control Genético	Cromosómico	Plásmido	Plásmido

que es activada por guanosina-trifosfato (GTP). Este fenómeno resulta en trastornos de la absorción de sodio por la célula, produciendo diarrea (11)

Escherichia coli enterotoxigénica (ETEC)

E. coli tiene la capacidad de producir dos toxinas diferentes (cuadro 2). La primera, que es termo-lábil (TL), es muy parecida a la toxina de cólera. Su peso molecular es 73 kilo daltons y está formada por subunidades B y A. El receptor en la célula intestinal es también el gangliósido GM₁ y activa la adenilato ciclasa. Además, sus características inmunológicas son similares a la toxina *V. cholerae*, con la que tiene una reacción cruzada (7).

La otra toxina de *E. coli*, que es termo-estable (TS), no es inmunogénica en su estado natural, quizá debido a su bajo peso molecular que se ha calculado en 1.5 a 5 kilo daltons. Se ha reportado que existen dos tipos de toxina estable -a y b-, para ninguna de las cuales se ha identificado su estructura o receptor celular. Se sabe, sin embargo, que su mecanismo de inducción de diarrea es a través de la activación de la guanilatociclasa; este hecho podría explicar su acción fisiológica más rápida que la observada para la toxina lábil (7).

La información genética para la producción de las toxinas estables y lábil de *E. coli* está contenida en plásmidos, a diferencia de la de *V. cholerae* que es cromosomal. Esta característica determina

que los ETEC puedan producir una o ambas toxinas (7, 12).

Shigella

Aunque generalmente se acepta que las bacterias del género *Shigella* producen diarrea por invasión del intestino, se sabe que *Shigella dysenteriae* 1 produce una toxina (13). Originalmente se clasificó como una neurotoxina, ahora se sabe que es también citotóxica. La toxina tiene un peso molecular de 64 kilos daltons y está formada por 5 subunidades B (6.5 kilo daltons) que son responsables por la unión a las células y una subunidad A (32 k daltons) (14). Recientemente se ha demostrado que *Shigella flexneri*, *Shigella sonnei*, *E. coli* y *Vibrio parahaemolyticus* pueden producir una toxina muy parecida a la de *Shigella dysenteriae* 1 (15).

Clostridium perfringens

Las bacterias de este género tienen gran capacidad toxigénica (Cuadro 3). Producen al menos doce tipos diferentes de toxinas, lo que se utiliza para clasificarlas en tipos. La gran mayoría de enfermedades producidas por *C. perfringens* se deben al tipo A y están asociadas al consumo de alimentos contaminados. La enterotoxina se produce durante la esporulación, en contraposición de la alfa-toxina, que aparece durante la fase logarítmica del crecimiento bacteriano. El Papúa, Nueva Guinea, el consumo de carne de cerdo en ciertas ceremonias está asociado a una yeyunitis necrotizante hemorrágica, producida por *C. perfringens* tipo C (16).

CUADRO 3
TIPOS DE CLOSTRIDIUM PERFRINGENS

Toxinas Producidas	T I P O				
	A	B	C	D	E
Alfa	+	+	+	+	+
Beta	—	+	+	—	—
Epsilon	—	+	—	+	—
Iota	—	—	—	—	+

B. cereus y S. aureus

Estos microorganismos también están asociados a diarrea después del consumo de alimentos contaminados con los microorganismos o sus enterotoxinas. Dos clases de enfermedades se han asociado con toxinas de *B. cereus*: emética y diarreica (17). En cuanto a *S. aureus*, que produce 4 enterotoxinas (A - D), la enfermedad es una verdadera intoxicación, por cuanto las enterotoxinas se producen en los alimentos. Por ello, el período de incubación de las diarreas asociadas a *S. aureus* es bastante corto.

Además, existen reportes sobre la existencia de cepas enterotoxigénicas de *V. parahaemolyticus*, *Aeromonas*, *Pseudomonas*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Proteus*, y *Yersinia* (15, 18).

De especial interés son las colitis y diarrea asociadas al tratamiento con antibióticos. Esta entidad es producida por *Clostridium difficile* que libera enterotoxina (A) y citotoxina (B) (9, 19). El factor más importante en esta entidad clínica es el crecimiento acelerado de *C. difficile* en el intestino, debido a la inestabilización de la flora, esto permite la producción de enterotoxina.

Bacterias enteroinvasivas

Shigella

Este género incluye cuatro especies: *Sb. dysenteriae*, con 10 serotipos, *Sb. flexneri* con 6 serotipos, *Sb. boydii* con 15 serotipos y *Sb. sonnei* con un solo serotipo.

Además de la capacidad de producir toxinas ya descritas, las bacterias miembros de este género producen diarrea por invasión de la mucosa intestinal especialmente en el ileum terminal y el colon. La muerte celular se debe a una combinación de la acumulación de productos metabólicos, endo- y exotoxinas después de la multiplicación bacteriana en la mucosa. Esto resulta en el apareamiento de sangre y moco en las heces (6, 13).

Salmonella

Este género incluye tres especies, *S. typhi* (un serotipo), *S. choleraesuis* (un serotipo) y *S. enteritidis* (> 1600 serotipos).

Las bacterias de este género tienen la capacidad de invadir la mucosa intestinal y hasta el momento no se conoce que produzcan exotoxinas.

Entre otras bacterias que causan diarrea por invasión de la mucosa intestinal están: *Vibrio parahaemolyticus*, *Yersinia enterocolitica*, *Campylobacter jejuni* y *Escherichia coli*. La información actualmente disponible es principalmente sobre shigellosis y salmonellosis.

La característica principal de la patogénesis de las bacterias arriba mencionadas es su capacidad de penetrar la mucosa intestinal. Sin embargo, la entrada a las células epiteliales no es suficiente para causar enfermedad diarreica, las cepas bacterianas que invaden el epitelio, pero que no tienen la capacidad de sobrevivir y multiplicarse en la mucosa, producen inflamación temporal, pero no sintomatología. La diarrea se produce cuando el colon es incapaz de absorber líquidos que llegan del intestino delgado. El grado de los defectos en absorción está determinado principalmente por el grado de daño causado por la invasión bacteriana. La cantidad de fluidos provenientes del intestino delgado, sin embargo, puede aumentarse cuando bacterias enterotoxigénicas colonizan las partes superiores del intestino.

Se sabe que las *Shigellas*, *Salmonellas*, *E. coli* enteroinvasivas y *Yersinia* requieren plásmidos para la expresión de fenotipos asociados a virulencia (20). Así, *Sb. flexneri* y *E. coli* tienen un plásmido de 140 k daltons que determina la capacidad invasiva. *Sb. sonnei* requiere la presencia de un plásmido de 120 k daltons, que también codifica por algunos an-

CUADRO 4
AGENTES VIRALES DE DIARREA

Agente	Tamaño (NM)	Crecimiento en cultivo	Identificación	Acido nucleico
Rotavirus	70	Sí (4)	NT (4 serotipos) Fc, ELISA, CIE (2 grupos)	ARN (Ils)
Pararotavirus	70	No	ME	ARN (Ils)
Adenovirus	70	No	ME	ADN
Calicivirus	35	No	ME	ARN
Astrovirus	29	No	ME	ARN
Coronavirus	80 x 180	No	ME	ARN

tígenos somáticos *S. typhimurium* tiene un plásmido de 60 k daltons *Yersinia enterocolitica* tiene plásmidos que van de 40 a 48 k daltons que determinan capacidad invasiva (20, 21)

Análisis de la información genética cromosómica de las bacterias ha demostrado que la virulencia de *Sh flexneri* está determinada por al menos tres loci del cromosoma bacteriano, que permiten la multiplicación de las bacterias dentro de las células intestinales y, por lo tanto, la acumulación de fluidos en el intestino (22)

Agentes virales

Los virus asociados con gastroenteritis son varios (Cuadro 4), considerándose de mayor importancia médica los rotavirus, el agente Norwalk y los adenovirus. El reciente reconocimiento de los agentes virales como diarreogénicos se debe sobre todo a técnicas de microscopía electrónica aplicada a muestras de pacientes.

Rotavirus

Son miembros de la familia *Reoviridae*; derivan su nombre del latín "rota" que significa rueda por su morfología peculiar: partículas de 70 nm con una cápside rodeada de dos cubiertas. Contienen 11 segmentos de ácido ribonucleico (ARN) de doble cadena y se agrupan en 7 serotipos. Los rotavirus humanos están representados en los serotipos 1-4 (23).

Los rotavirus causan diarrea por destrucción de las células epiteliales y daño a las vellosidades del intestino delgado.

Recientemente se han reconocido otros agentes morfológicamente iguales a los rotavirus, pero con

diferentes características inmunogénicas, ahora se les conoce con el nombre de pararotavirus (24)

El agente Norwalk

Originalmente reconocido en heces de pacientes involucrados en una epidemia de gastroenteritis en Norwalk, Ohio, este agente es el prototipo de las "Partículas virales pequeñas redondas", que además incluyen a los agentes Hawaii, W-Ditchling, Cockle, Parramata, Marin County y Snow Mountain (25,26)

El agente Norwalk es de 27 nm de diámetro, su estructura y ácido nucleico aún no han sido determinados. Los pacientes con diarrea asociada a este agente demuestran lesiones en la mucosa del intestino delgado proximal, aunque el virus no se ha detectado dentro de las células. El colon parece no verse afectado por la infección.

Adenovirus

Los adenovirus diarreogénicos difieren de los otros 39 serotipos reconocidos no sólo en sus características limitantes de cultivo en células *in vitro* sino también en sus propiedades antigénicas. Se han designado serotipos 40 y 41, que también representan dos nuevos grupos F y G respectivamente (27, 28). Los adenovirus tienen simetría icosaédrica de 70 nm de diámetro y contienen un genoma de ADN.

Los calicivirus, astrovirus y coronavirus también presentan dificultades para su propagación *in vitro*. Quizá los más comunes de estos tres sean los calicivirus, como se ha demostrado en encuestas seroepidemiológicas (29)

Parásitos

Aunque el número de parásitos intestinales es grande, únicamente *Giardia*, *Cryptosporidium* y

CUADRO 5

**ALGUNOS POSIBLES FACTORES DE VIRULENCIA DE
ENTAMOEBA HISTOLYTICA**

Factor	PM (Kd)	Referencia
Proteína formadora de	13	LYNCH et al, 1982
poros en membrana	30	YOUNG et al, 1982
	15-25	FEINGOLD et al, 1985
Proteinasa Ácida		LUSHBAUGH et al, 1979, 1984
Proteinasa Neutra		
Citotoxina	25,	
Citotoxina	25, 58, 65, 66	McGOWAN, et al, 1982
Citotoxina	30	FEINGOLD et al, 1985
Lectina	43, 49, 55, 58	RAVDIN et al, 1985

CUADRO 6

ZIMOTIPOS (ZYMODEMES) DE ENTAMOEBA HISTOLYTICA*

No. Patógenos	?	Patógenos
I	XIII	II
III		VI
IV		VII
V		XI
VIII		XII
IX		XIV
X		XX
XV		
XVI		
XVII		
XVIII		
XIX		

- * Basado en análisis de:
- | | |
|---------------------------|----------|
| Malato deshidrogenasa | (ME) + |
| Hexocinasa | (HK) |
| Glucosa-fosfato isomerasa | (GPI) |
| Fosfoglucomutasa | (PGM) ++ |

Entamoeba histolytica se consideran de importancia como agentes de diarrea

Originalmente, *Cryptosporidium* se asoció con diarrea en pacientes inmunosuprimidos (30), sin embargo, investigaciones en la población general han demostrado que *Cryptosporidium* puede inducir diarrea autolimitante en individuos normales (31, 32). El diagnóstico de infección por este patógeno requiere técnicas de concentración y coloración especial (33)

En cuanto a *E. histolytica*, ha sido más difícil determinar la asociación causa-efecto con procesos diarreicos, ya que una proporción de individuos sanos, especialmente en áreas con higiene deficiente, pueden excretar quistes y/o trofozoitos de *E. histolytica* en ausencia de enfermedad (34). Se han encontrado algunas de las características importantes que pueden ser responsables de la patogenicidad de amebas (Cuadro 5) (35-41). Aún más, el análisis

de cuatro enzimas, malato deshidrogenasa, hexocinasa, glucosa-fosfato isomerasa y fosfoglucomutasa, ha permitido asociar el patrón de migración electroforético de ellas (zimotipos, "zymodemes") con patogenicidad (Cuadro 6)

Esto indica claramente que únicamente determinar la presencia de *E. histolytica* en el tracto gastrointestinal de un paciente no es suficiente para asociarla con procesos patogénicos

El mismo patrón parece ser cierto con *Giardia*, análisis de malato deshidrogenasa, glicero fosfato deshidrogenasa, glucosa 6 fosfato deshidrogenasa, hexocinasa 6 fosfogluconato deshidrogenasa y malato descarboxilasa ha permitido diferenciar al menos tres zimotipos de *Giardia duodenalis* (Cuadro 7) (42). Por lo tanto, la identificación morfológica de quistes y trofozoitos en las heces de individuos no permite conclusiones en la relación hospedero-parásito.

CUADRO 7

ZIMOTIPOS (ZYMODEMES) DE *GIARDIA DUODENALIS*

	Zimotipo		
	I	II	III
Malato decarboxilasa	0.33	0.30	0.23
6 fosfogluconato dehidrogenasa	0.17	0.13	0.25
Malato dehidrogenasa	0.21	0.21	0.30
Glicerofosfato dehidrogenasa	0.15	0.15	0.25
Glucosa 6 fosfato dehidrogenasa	0.11	0.11	0.15
Hexocinasa	0.44	0.44	0.51

Bertran et al, J. Parasitol. 1983, 69 793

BIBLIOGRAFIA

1. Black, R E , M H Merson, A S.M M. Rahman, M. Yunus, A R M A. Alim, I Hu R.H. Yolken, and G T Curlin. A two-year study of bacterial viral, and parasite agents associated with diarrhea in rural Bangladesh. J Infect Dis. 1980. 142.660-665
2. Gurwith, M., W. Wenman, D Hinde, S Feltham, and H Greenberg A prospective study of rotavirus infection in infants and young children. J Infect Dis. 1981. 144. 218-224
3. Vesikari, T., M. Maki, H K. Sarkkinen, P P. Arstila, and P E Halonen Rotavirus, adenovirus, and non-viral enteropathogens in diarrhoea. Arch Dis Child 1981 56 264-270
4. Mata, L., A. Simhon, R. Padilla, M.C Gamboa, G Vargas, F. Hernández, E Mohs, and C Lizano Diarrhea associated with rotaviruses, enterotoxigenic *Escherichia coli*, *Campylobacter*, and other agents in Costa Rican children, 1976-1981. Am J Trop Med Hyg 1983. 32 146-153
5. Guerrant, R L , L V. Kirchhoff, D S. Shields, M K. Nations, J. Leslie, M A. de Sousa, J G. Araujo, L.I. Correia, K.T. Sauer, K.E Mc Clelland, F.L. Trowbridge, and J.M. Hughes Prospective study of diarrheal illnesses in Northeastern Brazil Patterns of disease, nutritional impact, etiologies, and risk factors J Infect Dis. 1983. 148 986-997
6. Grady, G.F., and G.T. Keusch Pathogenesis of bacterial diarrheas. N. Engl. J. Med 1971 285 831-841
7. Field, M. Modes of action of enterotoxins from *Vibrio cholerae* and *Escherichia coli* Rev Infect Dis. 1979. 1.918-925.
8. Giannella, R.A., S B. Formal, G.J. Dammin, and H. Collins. Pathogenesis of Salmonellosis. J. Clin Invest 1973. 52 441-453
9. George, W L. Antimicrobial agent-associated colitis and diarrhea. Historical background and clinical aspects. Rev. Infect Dis. 1984 6 (Suppl. 1): S208-S213
10. Mathewson, J J., P.C. Johnson, H L DuPont, D R Morgan, S.A. Thornton, L.V. Wood, and C D. Ericsson. A newly recognized cause of travelers' diarrhea. Enteroadherent *Escherichia coli* J. Infect Dis 1985 15 471-475
11. Holmgren, J., and A M Svennerholm. Mechanisms of disease and immunity in cholera- A review. J. Infect Dis. 1977. 136 S105-S111.
12. Echeverría, P., J. Serwatana, D.N Taylor. C Tirapat, W Chaicumpa, and B Rowe. Identification by DNA hybridization of enterotoxigenic *Escherichia coli* in a longitudinal study of villages in Thailand J Infect Dis. 1985. 151 124-130
13. Genski, P , A. Takeuchi, O. Washington, and S B Formal Shigellosis due to *Shigella dysenteriae* 1- Relative importance of mucosal invasion versus toxin production in pathogenesis J Infect Dis. 1972. 126 523-530
14. Donohue-Rolfe, A , G T. Keusch, C. Edson, D. Thorley-Lawson, and M Jacewicz Pathogenesis of Shigella diarrhea J Exp Med 1984 153.1767-1781
15. O'Brien, A.O., M E. Chon, R.K Holmes, J. Kaper, M.M. Levine. Environmental and human isolates of vibrio cholerae and vibrio parahaemolyticus produce a shigella dysenteriae 1 (Shiga)-like cytotoxin Lancet. 1984. 1.77-78.
16. Lawrence, G. and P D. Walker. Pathogenesis of enteritis necroticans in Papua New Guinea. Lancet. 1976. 1:125-226.
17. Melling, J., B J. Capel, P.C.B. Turnbull, and R. J. Gilbert. Identification of a novel entero-

- toxigenic activity associated with *Bacillus cereus*. J Clin Pathol 1976. 29:938-940
- 18 Jiwa, S F.H, K. Krovacek, and T. Wadstrom. Enterotoxigenic bacteria in food and water from an Ethiopian community Appl Environ. Microbiol 1981. 41 1010-1019
 - 19 Kim. J-H., H L. Dupont and L.K. Pickering. Outbreaks of diarrhea associated with *Clostridium difficile* and its toxin in day-care centers: Evidence of person-to person spread. J Pediatr 1983. 102 376-382
 - 20 Silva, R.M., M.R.F. Toledo, L.R. Trabulsi. Correlation of invasiveness with plasmid in enteroinvasive strains of *Escherichia coli* J Infect Dis 1982. 146 706-707
 21. Zink, D L, J C Feeley, J G. Wells, C.Vanderzant, J.C. Vickery, W.D. Roof, and G.A. O'Donovan Plasmid-mediated tissue invasiveness in *Yersinia enterocolitica* Nature. 1980 283.224-226
 - 22 Maurelli, A.T, B. Baudry, H. d'Hauteville, T. L. Hale, and P J. Sansonetti Cloning of plasmid DNA sequences involved in invasion of HeLa cells by *Shigella flexneri*. Infect Immun 1985. 49 164-171
 23. Kapikian, A Z., and R.M Chanock. Rotaviruses. In Virology Fields, B N. et al., Editors. Chapt 37. 1985 p.863-906
 24. Cukor, G., and N R. Blacklow. Human viral gastroenteritis. Microbiol Rev. 1984 48. 157-179
 - 25 Kapikian, A.Z, H B. Greenberg, A.R. Kalica, R G Wyattt, H.W Kim, C D Brandt, W.J. Rodríguez, J. Flores, N. Singh, R H. Parrott, and R.M Chanock. New Developments in viral gastroenteritis In: Acute Enteric Infections in Children. Home, D.T. et al., Editors Chapt 1 1981 pp 9-57
 - 26 Dolin, R., R.C. Reichman, K D Roessner, T. S. Tralka, R.T. Schooley, W. Gary, and D. Morens. Detection by immune electron microscopy of the snow mountain agent of acute viral gastroenteritis. J Infect Dis. 1982. 146. 184-189
 27. Brandt, C.D., H.W. Kim, W J. Rodríguez, J O. Arrobio, B C. Jeffries, E.P. Stallings, C. Lewis, A.J. Miles, M.K. Gardner, and R.H. Parrott. Adenoviruses and pediatric gastroenteritis. J Infect Dis. 1985. 151 437-443
 28. Gary, G.W., J.C. Hierholzer, and R E. Black. Characteristics of noncultivable adenoviruses associated with diarrhea in infants A new subgroup of human adenoviruses J Clin Microbiol. 1979. 10 96-103
 29. Sakuma, Y., S Chiba, R. Kogasaba, H. Terasima, S. Nakamura, K. Honno, and T Kakao. Prevalence of antibody to human calicivirus in general population of Northern Japan J Med Virol. 1981. 7.221-225
 - 30 Tzipori, S. Cryptosporidiosis in animals and humans. Microbiol Rev. 1983. 47 84-96
 31. Koch, K L., D J. Phillips, R.C. Aber, and W. L. Current Cryptosporidiosis in hospital personnel. Ann Intern Med. 1985 202 593-596
 - 32 Jokipii, L, S. Pohjola, A.M.M Jokipii Cryptosporidium A frequent finding in patients with gastrointestinal symptoms Lancet 1983. 2 358-360
 - 33 Navin, T.R, and D D. Juranek Cryptosporidiosis Clinical, epidemiologic, and parasitologic review. Re Infect Dis. 1984 6 313-327
 - 34 Melvin, D.M, and L J. Mata. Intestinal parasites in a Mayan-Indian village of Guatemala. Rev Lat Amer Microbiol. 1971. 13.15-19
 35. Lynch, E C., I.M. Rosenberg, and G. Gitter. An ion channel forming protein induced by *Entamoeba histolytica*. EMBO J 1982. 801-804
 - 36 Young, J D, T.M. Young, L P Lu, J C. Unkelless, and Z.A. Cohn. Characterization of a membrane pore-forming protein from *Entamoeba histolytica*. J Exp Med. 1982 156 1677-1690
 - 37 Feingold, C, R. Bracha, A. Wexler, and D Mirelman Isolation, purification, and partial characterization of an enterotoxin from extracts of *Entamoeba histolytica* trophozoites. Infect Immun. 1985. 48.211-217

-
38. Lushbaugh, W B., A F Hofbauer, A.A. Kairalla, J.R. Cantey, and F.E. Pittman Relationship of cytotoxins of axenically cultivated *Entamoeba histolytica* to virulence. Gastroenterology. 1984 86 1488-1495
- 39 McGowan, K, C F Deneke, G M. Thome, and S.L. Gorbach *Entamoeba histolytica* cytotoxin Purification, characterization, strain virulence, and protease activity J Infect Dis 1982. 146 616-625
- 40 Lushbaugh, W B., A.B. Kairalla, J R Cantey, A.F. Hofbauer, and F E Pittman. Isolation of a cytotoxin-enterotoxin from *Entamoeba histolytica* J. Infect Dis 1979 139 9-17
41. Ravdin, J.I., C.F. Murphy, R A. Salata, R L. Guerrant, and E.L. Hewlett N-Acetyl-d-Galactosamine-Inhibitable adherence lectin of *Entamoeba histolytica* I Partial purification and relation to amoebic virulence in vitro J Infect Dis 1985. 151 804-815
42. Bertram, M A, E.A Meyer, J D Lile, and S A Morse A comparison of isozymes of five axenic *Giardia* isolates J Parasitol 1983. 69.793-801