

Anemia Megaloblástica en el Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión 1989 - 1994

DORIS DIAZ HAYASHIDA¹, VICTOR GENG CHIONG², MANUEL TRIGOSO RUIZ³

¹Hospital Nacional Daniel A. Carrión.-Callao.²U.C.I. del H.N.D.A.C. - Callao

³Servicio de Medicina II del H.N.D.A.C. - Callao.

Profesor Auxiliar de la Facultad de Medicina de San Fernando de la U.N.M.S.M.

RESUMEN

Se revisa la casuística de los últimos cinco años de los Servicios de Medicina del Hospital Nacional «Daniel A. Carrión» - Callao, con diagnóstico de anemia megaloblástica (70 pacientes). RESULTADOS: Los hallazgos clínicos más frecuentes: palidez 80%, apatía 60%, diarrea 51%, disnea 48.4%, baja de peso 34.2%, epigastralgia 28%, edema y/o ascitis 22.8%, la sintomatología neurológica se encontró tan solo en el 11.4%. Como procesos asociados encontramos patología digestiva alta, confirmados mediante endoscopia en el 51.4%; el alcoholismo estuvo presente en 25.7%, mientras que en 14.2% de pacientes no se encontró proceso asociado. Todos los pacientes estudiados presentaron anemia con reticulocitopenia teniendo Índice de Producción Medular \leq a 1, el 100%; Índice de Producción Medular = 0.5, el 88.57%, e Índice de Producción Medular entre 0.6 a 0.9, en el 43%. La mayor parte de pacientes presentó Pancitopenia 45.78%, mientras que la bicitopenia fue de 42.78%. El compromiso único de la serie roja se vio en el 11.44%. Los Hematócritos de la mayoría de pacientes (42.84%), fluctuaron entre 21 - 25 mg%; Hematócrito menor de 15 mg% se ve en el 31.43%; ningún paciente excedió el 30% de Hematócrito. Los depósitos de Hierro medular se encontraron normales en el 53%, aumentados en el 25% de pacientes; mientras que hierro ausente o disminuido se vio en el 22% de pacientes. En nuestra casuística 10 pacientes cursaron con ictericia, a quienes se les dosó bilirrubinas de los cuales el 70% tuvo Bilirrubinas Totales entre 1.2 y 2.5; y el 30% presentó bilirrubinas mayor de 2.6. Podemos concluir de nuestras observaciones y de la escasa información nacional, que existe un número creciente de casos de Anemia megaloblástica en el Callao. El espectro clínico predominante son los hallazgos gastrointestinales, cuya causa no está totalmente clara.

Palabras clave: Anemia Megaloblástica, Hematología, Enfermedades Hematológicas

MEGALOBlastic ANEMIA AT THE HOSPITAL NACIONAL DANIEL A. CARRIÓN 1989-1994 SUMMARY

A review of the cases diagnosed as having megaloblastic anemia (n=70), in the last five years at the Hospital Nacional Daniel A. Carrion, is presented. RESULTS: We found the following clinical diagnosis: pallor (80%), apathy (60%), diarrhea (51%), dyspnea (48.4%), weight loss (34.2%), epigastralgia (28%), edema and/or ascitis (22.8%), and neurological symptoms (11.4%). Among the associated entities, there were diseases of the upper gastrointestinal tract (51.4% of which were demonstrated endoscopically); alcoholism was present in 25.7%, whereas in 14.2% of cases there was no another concomitant disease. All of our patients developed anemia with a low reticulocyte count, and had Marrow Production Index (MPI) values \leq 1.0. 88.57% of patients had MPI values lower than 0.5 and 43% had MPI values between 0.6 and 0.9. Most of patients showed pancytopenia (45.78%), whereas 42.78% of cases had decreased counts of two cellular lines, and 11.44% of cases had only erythropenia. For the most of patients (42.84%), hematocrit values ranged to 21 - 25%; hematocrit values lower than 15% was seen in 31.43% of patients and there were not patients which exceeds a hematocrit value of 30%. Iron storages at the marrow were normal in 53% of cases, and they were increased in 25%; whereas in 22% of patients, there were decreased or absent amounts of iron. Ten of our patients developed jaundice, 70% of them had total bilirubin levels between 1,2 - 2,5, and 30% had bilirubin levels \geq 2.6. We can conclude, from our observations and from the lack of national records, that there are a increasing number of patients with Megaloblastic Anemia in Callao. The most prevailing clinical picture consist of gastrointestinal symptoms, and its cause remain unknown.

Key words: Anemia Megaloblastic, Hematology, Hematologic Diseases.

Correspondencia:

Dra. Doris Díaz Hayashida
Hospital Nacional Daniel A. Carrión.-Callao.
Av. Guardia Chalaca s/n Bellavista - Callao
Lima - Perú

INTRODUCCIÓN

La anemia megaloblástica constituye del 2% al 5%, según cifras mundiales, del total de las anemias.

Siendo una entidad hematológica presenta manifestaciones sistémicas con patrón morfológico típico y que puede ser consecuencia de un amplio abanico de causas, sin embargo el 95% de las anemias megaloblásticas se deben a una deficiencia de vitamina B₁₂ o de ácido fólico o de ambas a la vez (1).

Existen escasas referencias sobre incidencia nacional (2,3); percibiéndose en los últimos años (4), un incremento en la presencia de esta entidad con espectro clínico general, pero donde se observa predominancia de manifestaciones gastrointestinales (5).

Por los criterios señalados y con la intención de evaluar el perfil clínico-epidemiológico-hematológico de esta entidad, así como su relación con el estudio endoscópico, hemos querido realizar el presente trabajo revisando retrospectivamente la casuística de los 4 servicios de medicina del Hospital Nacional Daniel A. Carrión-Callao, de los años 1989 al 1994.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se revisaron las historias clínicas de pacientes que estuvieron hospitalizados en los servicios de Medicina (Varones y Mujeres) del Hospital Nacional Daniel A. Carrión- Callao: desde enero de 1989 hasta diciembre de 1994. Se incluyeron pacientes con estudio hematológico compatible (lámina periférica, recuento de reticulocitos, e índice de producción medular) y aspirado de médula ósea con cambios francamente megaloblásticos.

Se revisa además la presentación clínica más frecuente de los casos estudiados. Así mismo se muestra el resultado del estudio endoscópico alto realizado en la mayoría de pacientes incluidos.

RESULTADOS

Se revisaron un total de 70 historias con los criterios de inclusión mencionados.

La distribución por sexos: 32 varones (45.7%) y 38 mujeres (54.3%).

La edad de los pacientes estuvo comprendido desde los 18 años hasta los 85 años. Siendo la edad promedio en el total de los pacientes de 53.05 años.

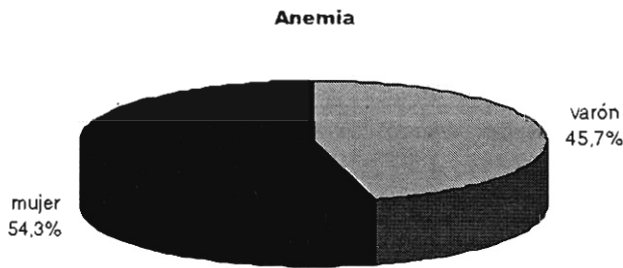


Fig. N° 1.- Distribución por Sexo

Tabla N° 1.- Manifestaciones Clínicas mas Frecuentes

Signos y síntomas	N° pacientes	Porcentaje (%)
Palidez	56	80.0
Apatía	42	60.0
Diarrea	36	51.4
Disnea	34	48.4
Baja de peso	24	34.2
Epigastralgia	20	28.4
Edema y/o Ascitis	16	22.8
Hiporexia	14	20.0
Queilosis	12	17.1
Ictericia	10	14.2
Parestesias	8	11.4
Náusea y Vómitos	8	11.4
Vértigo	8	11.4
Púrpura	6	8.5
Cefalea	4	5.7
Dolores osteoarticulares	4	5.7
Alteraciones de la esfera mental	2	2.8
Palpitaciones	2	2.8

De las manifestaciones clínicas (Tabla N° 1) concluimos que el mayor porcentaje de pacientes presentó manifestaciones generales: palidez (80%), apatía (60%).

Las manifestaciones gastrointestinales son muy frecuentes, cuya causa no está bien esclarecida. En nuestra casuística 36 pacientes (51%) presentaron alteraciones en el ritmo evacuatorio, predominando la diarrea. 20 pacientes (28.4%) cursaron con epigastralgia además de náuseas y vómitos en 8 pacientes (20%).

La ictericia a predominio indirecto se encontró en 10 pacientes (14.2%). A diferencia de lo que clásicamente conocemos, las manifestaciones neurológicas fueron escasas, 8 pacientes presentaron parestesias (11.4%) y 2 pacientes tuvieron trastornos de la esfera mental (2.8%).

En 6 pacientes se evidenció síndrome purpúrico (8.5%), a pesar que el numero de pacientes con trombocitopenia, como veremos más adelante, fue significativamente mayor.

Tabla N° 2.- Procesos Clínicos Asociados

Hallazgos Clínicos	N° pacientes	Porcentaje
Procesos gástricos asociados	36	51.4
Alcoholismo	18	25.7
Diabetes Mellitus	6	8.5
TBC Pulmonar	6	8.5
Vitíligo	2	2.8
Parasitosis	2	2.8
Convulsiones	2	2.8
Sin antecedentes	10	14.2

En la Tabla N° 2, se muestran las situaciones clínicas asociadas a la anemia megaloblástica y que en nuestra casuística podrían tener relación causal o simplemente concomitancia con ésta entidad.

36 pacientes (51.4%) presentaron patología gastrointestinal, donde la mayor incidencia fue de gastritis crónica (28.4%).

Se encontraron 18 pacientes alcohólicos (25.7%), los que respondieron rápidamente a la terapia combinada. Ingresaron 6 pacientes con Diabetes Mellitus tipo II (8.5%) y con el mismo porcentaje 6 pacientes con tuberculosis, no hallándose ningún paciente con TBC enteroperitoneal. Dos pacientes, una mujer y un varón, ambos adultos mayores eran portadores de Vitiligo, 2 pacientes tratados crónicamente con terapia anticonvulsivante presentaron Anemia megaloblástica, finalmente se encontraron 2 pacientes con parasitosis (*Ascaris lumbricoides*) con manifestaciones clínicas moderadas de Anemia megaloblástica.

De los 70 pacientes estudiados, 8 pacientes con alcoholismo crónico presentaron concomitantemente patología gastrointestinal (*) con Diabetes Mellitus (°) y con TBC pulmonar (°).

Finalmente 10 pacientes 14.2% no manifestaron antecedentes, ni patología al momento de su hospitalización que pudiera tener relación causal con Anemia megaloblástica.

Tabla N° 3.- Procesos Gástricos Asociados

Hallazgos Endoscópicos	N° Pacientes	Porcentaje
Gastritis crónica atrófica	22	61.1
Úlcera gastroduodenal	8	22.2
Gastritis crónica con Metaplasia intestinal	4	11.1
Cáncer gástrico	2	5.6

La patología gastrointestinal que representó el mayor porcentaje de patología asociada (51.4%), del universo de pacientes estudiados; se demostró mediante endoscopia alta. Se encontró que 26 pacientes (72.2%) del total de patología gastrointestinal, presentaron gastritis crónica, 22 pacientes con gastritis crónica atrófica (61.1%) y 4 pacientes con gastritis crónica y metaplasia intestinal (11.1).

El 22.2% de los pacientes presentó úlcera gastroduodenal, mientras que 2 pacientes cursaron con Neoplasia maligna de estómago, uno de ellos tuvo cirugía previa por cáncer gástrico avanzado.

Tabla N°4.- Hallazgos Hematológicos

Hcto	N°PAC	%	IPM	N°PAC	%
<15	22	31.43	< 0.5	62	8.57
16 - 20	8	11.43	0.6 - 0.9	8	11.43
21 - 25	30	42.84			
26 - 30	10	14.30			

En la Tabla N° 4 se detallan los resultados de laboratorio para la serie roja. La totalidad de pacientes hospitalizados cursaron con anemia con Hematócrito menor de 30%. De estos 22 pacientes, 31.43% cursaron con anemia severa (Hcto < 15). El mayor porcentaje de pacientes tuvieron hematócrito entre 21 y 25 % (42.84%) y sólo 10 pacientes (14.30%) alcanzaron cifras de hematócrito entre 26 y 30%.

Así mismo el Índice de Producción Medular corregido fue < 0.5 en 62 pacientes (88.57%), mientras que sólo 8 pacientes (11.43%) presentaron índice de producción medular entre 0.5 y 0.9.

Tabla N° 5.- Series Hematológicas Afectadas

N° de Series	N° de Pacientes	%
Pancitopenia	32	45.78
Bicitopenia	30	42.78
Anemia	8	11.44

El compromiso de las 3 series fue mayoritario: 32 de los 70 pacientes estudiados presentaron pancitopenia (45.78%). La bicitopenia se manifestó en el otro grueso de pacientes, 30 (42.78%). En tanto que sólo 8 pacientes (11.44%) presentaron anemia pura.

Tabla N° 6.- Depósito de hierro en médula ósea

Hierro	N° de Pacientes	%
Ausente	16	22
Normal	37	53
Aumentado	17	25

En cuanto a los estudios de médula ósea, todos los pacientes presentaron cambios francamente megaloblásticos con hiperplasia de las tres series, predominando la eritroide y mieloide. En los casos de Anemia megaloblástica estudiados, se encontró depósito de Hierro normal en el 53% de pacientes. Llama la atención la ausencia de Hierro en 16 pacientes (22%).

Tabla N° 7.- Bilirubinemia

Bilirubina Total /mg %	N° de Pacientes	%
1.3 - 2.5	7	70
> 2.6	3	30
Total	10	100

Diez pacientes presentaron ictericia. El dosaje de bilirrubina sérica en 7 pacientes (70%) fue de más de 1.3, pero menos de 2.5 mg%, en

6 de estos pacientes fue a predominio indirecto. Solo 3 pacientes presentaron bilirrubinemia total mayor de 2.5 mg%.

DISCUSIÓN

Convencionalmente sabemos que las anemias más frecuentes en nuestro medio son las anemias ferropénica y la anemia por enfermedad crónica. En nuestro estudio no se halló incidencia de anemias megaloblásticas en el universo de anemias, pues fueron objetivos de tipo clínico hematológico y diagnóstico, los que motivaron el presente estudio. Sin embargo, referencias nacionales reportan una incidencia de hasta 7.5% (2), observándose un incremento en su frecuencia (4,6).

Las anemias megaloblásticas comprenden un grupo de desórdenes con características morfológicas y funcionales tanto en sangre, como en médula ósea. En toda anemia megaloblástica el volumen corpuscular es superior a 100 micras. La alteración megaloblástica, puede comprometer las tres series celulares principales: eritrocítica, granulocítica y megacariocítica.

Está establecido que el megaloblasto tiene mayor cantidad de ARN, al cual se debe la basofilia del citoplasma, y cantidad normal o ligeramente aumentado del ADN que forma el núcleo. Se ha demostrado un trastorno en la conversión de desoxiuridilato o desoxitimidilato, precursores del ADN. El megaloblasto es una célula con crecimiento desbalanceado (7). La síntesis citoplasmática (ARN y proteínas) se desarrolla de manera normal, mientras que la replicación del ADN y la división celular están bloqueadas, provocando el aumento de la relación ARN/ADN. Se pierde la capacidad de mitosis por el crecimiento desproporcionado (citoplasma > núcleo) produciéndose muerte celular precoz (10,11).

En el extendido de sangre, se observa anisocitosis con macrocitos y macroovalocitos. Cuando la anemia es intensa, se pueden observar megaloblastos circulantes, eritroblastos, punteado basófilo, anillos de Cabot y cuerpos de Howell Jolly. El volumen corpuscular promedio es de 100 a 140 micras. Los neutrófilos presentan hipersegmentación nuclear y cuando vienen más de cinco lobulaciones se denominan macropolicitos. En las megaloblastosis severas, en la sangre periférica se observan pancitopenia, de ahí la importancia del mielograma para confirmar el diagnóstico y para diferenciarlas de otras pancitopenias (8,9). En nuestro estudio de pacientes hospitalizados la pancitopenia representó el mayor porcentaje (45.78%), observándose éste fenómeno con mayor frecuencia en las megaloblásticas severas.

Característicamente la médula ósea es hipercelular con muchas mitosis. Los cambios megaloblásticos también están en las tres series, siendo más marcado en la serie roja. La serie eritroide muestra núcleos no picnóticos jóvenes con hemoglobina normal. Los metamielocitos y las bandas son con frecuencia muy grandes, con enormes núcleos en forma de herradura. Raramente se encuentra hipoplasia eritroide con una preponderancia de precursores mieloides y una escasez de megaloblastos (12), esto puede ser particularmente frecuente en el embarazo y algunas veces ha sido mal diagnosticado como leucemia mielóide aguda.

Generalmente los cambios megaloblásticos se deben hasta en 95-97% a deficiencia de ácido fólico y/o deficiencia de vitamina B12. Como

hemos mencionado, el mecanismo patogénico se relaciona directamente, con la inadecuada síntesis de timidilatos. El metilen tetrahidrofólico necesario para la síntesis de timidilato se altera proporcionalmente con el déficit de folatos. El déficit de B₁₂ impide la utilización del 5-10 metilentetrahidrofólico evitando el ingreso de folato a la célula y reduciendo la síntesis de timidilato sintetasa; todo esto nos lleva a los hallazgos morfológicos ya descritos en esta entidad.

Sumado a las características de médula ósea y lámina periférica, es necesario identificar la causa de anemia megaloblástica, previo dosaje de vitamina B₁₂ y ácido fólico. Esto significa identificar anemia perniciosa, mediante prueba de Schilling y del dosaje de anticuerpos contra el factor intrínseco. Esto no fue posible en nuestro trabajo, haciendo diagnóstico clínico y el correlato correspondiente con lámina periférica, mielograma y endoscopia alta.

Palidez y apatía en 80 % y 60% respectivamente, fueron las manifestaciones clínicas generales más frecuentes de nuestra casuística, sin embargo nos resulta especialmente importante el hallazgo de un alto porcentaje de molestias gastrointestinales, mayormente diarrea en el 51.4 % de pacientes. Sumado a epigastralgia en 20 pacientes (28.4%), queilosis e ictericia.

Nosotros revisamos retrospectivamente las historias y los estudios endoscópicos de los 36 pacientes que presentaron preponderancia de manifestaciones gástricas. De este universo el 72.2% de pacientes mostraron evidencia endoscópica de gastritis crónica atrófica y 4 de ellos presentaron además cambios metaplásicos.

Esto nos permite plantear la relación etiopatogénica con la atrofia de la mucosa que se acompaña generalmente de aclorhidria con la consiguiente colonización bacteriana, propiciando inhibición de la absorción de agua y electrolitos por deconjugación de ácidos biliares y efecto catártico por hidroxilación de ácidos grasos (Fig. N° 2).

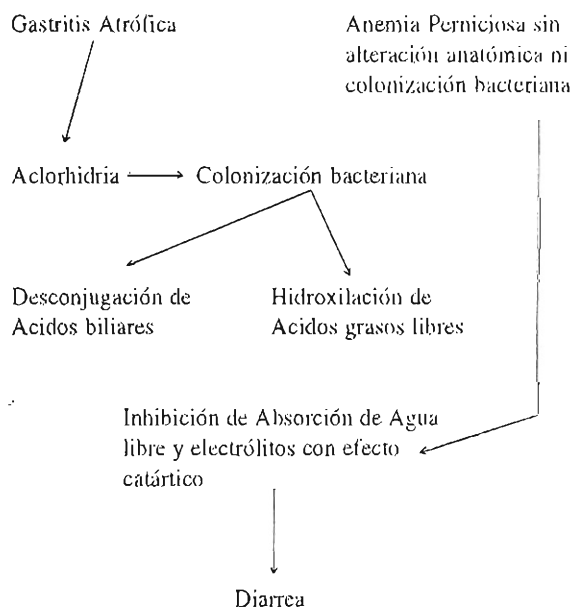


Fig. N° 2

Arvanitakis y Lyford (¹³) demuestran en ausencia de alteración anatómica, así como de colonización bacteriana, una disminución en la absorción de sales y agua, constituyendo esto una representación intestinal primaria de anemia megaloblástica.

Frisancho O. Gotuzzo E, Recavarren y col (¹⁴); hacen un estudio en 4 hospitales en búsqueda de la causa del incremento de anemia megaloblástica, así como su asociación con diarrea crónica. Los autores sugirieron que en un importante grupo de pacientes con anemia megaloblástica y diarrea crónica, con o sin síndrome espruiforme, el factor causal es el sobrecrecimiento bacteriano intestinal, lo que los incluiría en el grupo de esprue tropical.

Se admite que es relativamente frecuente la malignización gástrica en los pacientes con anemia perniciosa (¹⁵). Esta asociación fue demostrada en 2 de nuestros pacientes.

21 pacientes (31.2%) presentaron pérdida de peso que sumado a epigastralgia (28.1%) y apatía ingresaron con Diagnóstico diferencial de cáncer gástrico. Sin embargo, tanto el estudio endoscópico como la buena respuesta terapéutica a la reposición de vitaminas, demostraron ausencia de malignidad.

En anemia megaloblástica podemos encontrar ictericia porque los elementos de la serie eritroide que se han desarrollado anormalmente, presentan rápidamente destrucción intramedular, (eritropoiesis inefectiva). Pero también la ictericia clínicamente evidente se puede deber a hemólisis de los hematíes megaloblásticos que se destruyeron precozmente en sangre periférica. Nosotros observamos ictericia en 10 pacientes con dosaje de bilirrubina que fluctuó entre 1.3 mg% y 2.5 mg% con claro predominio de bilirrubina indirecta (Tabla N° 7). Sólo 3 pacientes presentaron bilirrubinemia total mayor de 2.5 mg%, también con predominio indirecto.

Nuestros hallazgos de laboratorio hematológico se conciben con lo descrito y esperado en anemia megaloblástica en relación al compromiso de las 3 series. Aún así, nos parece relevante el número de pacientes que cursaron con pancitopenia (32, 45.785). Ruiz Franco (¹⁶) en 1990 presentó un estudio de 45 pacientes pancitopénicos, encontrando que era anemia megaloblástica la primera causa (37%) seguido de anemia aplásica (31%), leucemia aguda (26%) y otros, concluyendo con esto que a pesar de que las posibilidades de infección y/o hemorragia son muy altas en pacientes con anemia megaloblástica, también es muy cierto que siendo ésta una entidad benigna, es fácilmente predecible la recuperación de los pacientes que la padecen.

En nuestro estudio cursaron con bicitopenia el 42.78%, siendo las series más afectadas las granulocíticas y megacariocíticas. Las manifestaciones purpúricas estuvieron presentes en el 8.5% de pacientes (⁶), evidenciando sangrado franco en 3 de ellos.

Es infrecuente encontrar compromiso de una sola serie, nosotros encontramos ello sólo en 8 pacientes (11.44%).

Si bien la anemia perniciosa *per se*, no interfiere en la presencia de hierro, un estudio reciente sugiere que la deficiencia de hierro coexiste hasta en un 40% de pacientes con anemia perniciosa. El estudio realizado por Ruiz Gil y col (⁶), con dosaje de vitaminas por radioinmuno dilución, demuestra asociación de deficiencia de ácido fólico y hierro en mujeres. Mientras que en varones sin patología asociada, la deficiencia es de B₁₂ y cursan con depósitos de hierro

normal o aumentados. Así mismo separan un grupo de deficiencias combinadas con hierro normal o disminuido en médula ósea y con patología intestinal asociada. Nosotros encontramos hierro ausente en el 22% de pacientes, hierro normal en 37 pacientes (53%) mientras que 17 pacientes (25%), presentaron hierro aumentado.

Las manifestaciones neurológicas fueron pobres en nuestra casuística, parestesias en 11.4% de pacientes (⁶), en 3 de ellos con pérdida de la sensibilidad vibrátil y un varón con atrofia gástrica y cambios metaplásicos presentó ataxia con relativa recuperación después de la reposición de B₁₂, como sabemos estas manifestaciones están en relación a síntesis de mielina defectuosa (¹⁷), provocada por falta de vitamina B₁₂, cuya expresión anatomopatológica será la degeneración combinada subaguda.

Los pacientes estudiados en nuestro hospital no tuvieron dosaje de vitaminas por diferentes razones, sin embargo, asumimos que 36 de ellos con procesos gástricos asociados, corroborados con endoscopia alta y de ellos 26 pacientes con atrofia gástrica eran portadores de anemia perniciosa; nosotros repusimos vitamina B₁₂ junto con ácido fólico con buena respuesta y regresión de los síntomas, excepto en el paciente con pérdida de la sensibilidad profunda y ataxia, en quien se evitó la progresión del daño, pero no revirtió el cuadro. Los pacientes con Anemia perniciosa en general responden a la reposición de B₁₂, pero sin embargo la deficiencia de ésta, reduce la síntesis de 5-10 metilentetrahidrofólico, así como su utilización, dificultando el ingreso de folatos al intracelular, porque idealmente la reposición debiera ser mixta.

Los casos de deficiencia de ácido fólico se explica por el alto porcentaje de alcoholismo encontrado en nuestros pacientes (25.7%) que respondieron adecuadamente a la terapia mixta.

Se ha demostrado la existencia de anticuerpos anti células parietales asociado a vitiligo, entidad presente en dos de nuestros pacientes. Encontramos asociación de anemia megaloblástica y diabetes mellitus no insulino dependiente en 6 de nuestros pacientes (8.5%) Vicira Gomez (¹⁸), reportan presencia de anticuerpos anticélulas parietales en diabetes mellitus tipo II.

Hoy se acepta relación entre las condiciones sanitarias deficientes y de sub desarrollo, así como el estado nutricional, como la base para los cambios morfológicos gastrointestinales que pueden llevar a mala absorción y colonización bacteriana, propiciando estados de esprue tropical con anemia megaloblástica, Frisancho y Gotuzzo sostienen que el factor causal del incremento del número de casos en Lima está en el sobrecrecimiento bacteriano intestinal, lo que incluiría en el esprue tropical.

CONCLUSIONES

1. La anemia megaloblástica es una entidad frecuente, existiendo evidencia de incremento en el número de casos en el Callao.
2. La distribución por sexos demuestra mayor frecuencia en mujeres que en varones.
3. Las manifestaciones gastrointestinales tienen predominio preferentemente diarrea, seguido de manifestaciones generales inespecíficas.

