

Tolerancia del tratamiento con interferón estándar y ribavirina en pacientes cirróticos por virus de la hepatitis C

Tolerance to treatment with standard interferon and ribavirin in patients presenting with cirrhosis from hepatitis C

Zaily Dorta Guridi^I; Marlen Castellanos Fernández^{II}; Hugo Nodarse Cuní^{III}; Enrique Arús Soler^{IV}; Frank Pérez Triana^V; Licet González Fabián^{VI}

^IMáster en Enfermedades Infecciosas. Especialista de I Grado en Gastroenterología. Instructora. Instituto de Gastroenterología. La Habana, Cuba.

^{II}Especialista de II Grado en Gastroenterología. Profesora Auxiliar. Investigadora Agregada. Instituto de Gastroenterología. La Habana, Cuba.

^{III}Máster en Ciencias Farmacéuticas. Licenciado en Ciencias Farmacéuticas. Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología. La Habana, Cuba.

^{IV}Doctor en Ciencias Médicas. Especialista de II Grado en Gastroenterología. Profesor Titular. Instituto de Gastroenterología. La Habana, Cuba.

^VEspecialista de I Grado en Gastroenterología. Instituto de Gastroenterología. La Habana, Cuba.

^{VI}Especialista de I Grado en Anatomía Patológica. Instructora. Instituto de Gastroenterología. La Habana, Cuba.

RESUMEN

En el tratamiento de la cirrosis hepática compensada de etiología vírica la respuesta viral sostenida con el interferón y ribavirina es menor y se acompaña de mayor frecuencia e intensidad de efectos adversos en relación con pacientes no cirróticos. No obstante, dadas las pocas opciones terapéuticas para este grupo de pacientes y la necesidad de retrasar la aparición de las complicaciones, nos motivamos a la realización de este trabajo. Se presentan los resultados de un grupo de 36 pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática por el virus de la hepatitis C (VHC) en estadio de Child A incluidos en un ensayo clínico multicéntrico, liderado por el Instituto de Gastroenterología, a los que se les administró un esquema terapéutico de interferón alfa-2b más ribavirina por 48 sem, se evaluó su tolerancia a través de los eventos adversos tanto clínicos como hematológicos. Los resultados demuestran que esta alternativa de tratamiento es segura y bien tolerada.

Palabras clave: Tratamiento, cirrosis hepática por virus C.

ABSTRACT

In treatment of compensating hepatic cirrhosis of viral etiology the maintained viral response with Interferon and Ribavirin is minor and it is accompanied of a greater frequency of adverse effects in relation to non-cirrhotic patients. However, due to the scarce therapeutical options for this group of patients and the need to retard the appearance of complications, was the reason of present paper. Authors present the results from a group of 36 patients diagnosed with hepatic cirrhosis from HCV in A Child's stage included in multicenter clinical trials, sponsored by the Institute of Gastroenterology; patients received a therapeutical scheme of Interferon alfa-2b plus Ribavirin during 48 weeks assessing their tolerance by clinical and hematologic adverse events. Results demonstrate that this treatment alternative is safe and well-tolerated.

Key words: Treatment, hepatic cirrhosis by hepatitis C virus.

INTRODUCCIÓN

La cirrosis hepática (CH) es una enfermedad severa, progresiva e irreversible como resultado final del daño hepatocelular debido a diferentes agentes agresores, que tiene como consecuencia la sustitución del tejido normal del hígado por fibrosis y nódulos de regeneración.¹

Su prevalencia es difícil de establecer y varía mucho según el área geográfica estudiada. Un dato mejor conocido es la mortalidad que se cifra entre 5 y 30 casos por cada 100 000 habitantes.² Dentro de las etiologías, la infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) representa aproximadamente el 40 % de los casos, constituye además esta entidad la principal indicación de trasplante hepático en el mundo.³ La recurrencia de VHC en los trasplantados es prácticamente constante, alrededor del 30 % desarrollan cirrosis en los próximos 5 años al trasplante.⁴

El tratamiento de la hepatitis C ha evolucionado en los últimos 15 años, desde el tratamiento con interferón utilizado como monoterapia,⁵⁻⁷ pasando a la combinación con ribavirina^{8,9} y llegando a la actualidad el uso del interferón pegilado asociado a ribavirina.^{10,11} La respuesta viral sostenida ha crecido del 10 al 50 % para el genotipo 1 y del 20 al 80 % para los genotipos 2 y 3.¹²

El tratamiento de la cirrosis hepática, generalmente se basa en el que va dirigido a las descompensaciones, pues la mayoría de los pacientes no son candidatos al tratamiento por la existencia de situaciones clínicas características de su enfermedad que constituyen contraindicaciones, por otra parte se han realizado estudios en los que se ha demostrado que hasta en un 25 % de los casos es preciso interrumpir el tratamiento por intolerancia. No obstante, actualmente la terapia antiviral en pacientes cirróticos compensados por virus C es una práctica establecida, con los objetivos siguientes: retrasar la aparición y disminuir la frecuencia de las posibles complicaciones, disminuir el riesgo de carcinoma

hepatocelular, disminuir la progresión o estabilizar el estadio de fibrosis, reducir la necesidad de trasplante hepático y prevenir la recurrencia viral postrasplante.^{4,13}

La cirrosis por VHC es una entidad de difícil conducción terapéutica por muchos facultativos, por lo que describir la presencia de eventos adversos en el curso de un esquema terapéutico propuesto en un grupo de estos pacientes, constituyó la motivación fundamental de este trabajo.

MÉTODOS

Se realizó una descripción básica de los eventos adversos presentados en un grupo integrado por 36 pacientes con diagnóstico confirmado de CH por VHC, provenientes de un ensayo clínico multicéntrico liderado por el Instituto de Gastroenterología. El período de inclusión de los pacientes se inició en enero de 2002 y se prolongó de manera ininterrumpida hasta el mes de junio del año 2004. El grupo de pacientes descritos estuvo integrado por 15 pacientes del Instituto Nacional de Gastroenterología, 7 del Instituto de Medicina Militar "Luis Díaz Soto", 4 del Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras", 3 del Hospital Militar "Mario Muñoz" de Matanzas, 2 del Hospital Militar "Carlos J. Finlay", 2 del Clínicoquirúrgico Docente "General Calixto García", 1 del Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas, 1 del "Miguel Enríquez" y 1 del Hospital Provincial Clínicoquirúrgico Docente "Gustavo Aldereguía Lima" de la ciudad de Cienfuegos.

Los pacientes analizados fueron tratados durante el período comprendido entre enero de 2002 y junio de 2005, mientras que el seguimiento postratamiento se inició en febrero de 2003 y se extendió hasta diciembre de 2005.

Los criterios de diagnóstico considerados en el ensayo clínico fueron la presencia de anticuerpos contra el virus de la hepatitis C y ARN viral en suero, así como daño hepático característico de CH según el resultado de la laparoscopia y de la biopsia hepática. Para la inclusión se aceptaron los pacientes mayores de 18 años de edad con consentimiento escrito para participar en el estudio en estadio de Child A y se excluyeron aquellos con tratamiento antiviral, mujeres en edad fértil que utilicen algún anticonceptivo hormonal, embarazo o lactancia, hemoglobinopatías, cifras de hemoglobina inferiores a 11 g/L en mujeres e inferiores a 12 g/L en hombres, historia de hipersensibilidad al IFN y/o ribavirina.

Se empleó interferón alfa-2b recombinante 3×10^6 UI (Heberón alfa R, Heber Biotec, La Habana) producido en el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología, así como la ribavirina (1-b-D-ribofuranosyl-1H-1, 2,4-triazole-3-carboxamide) producida en el Centro de Investigación y Desarrollo de Medicamentos, presentada en cápsulas de 200 mg y comercializada con el nombre de ribavirina.

Vía de administración, dosis, posología y período de tratamiento

El IFN alfa se administró por vía subcutánea con una dosis de 3×10^6 , tres veces por semana, en días alternos, durante 48 sem de tratamiento.

La ribavirina se administró diariamente durante las 48 sem, por vía oral y atendiendo al peso corporal de los pacientes, se establecieron las siguientes dosis:

- Individuos con peso corporal menor o igual a 75 kg 1 000 mg
- Individuos con peso corporal mayor a 75 kg 1 200 mg

El esquema de tratamiento con interferón se realizó de manera ambulatoria en el nivel primario de salud. La administración de la ribavirina la realizó el propio paciente con una frecuencia de 2 cápsulas cada 8 h, hasta cumplir con la dosis total de 1 000 o 1 200 mg según correspondió.

Una vez finalizadas las 48 sem de tratamiento, se inició un seguimiento de 24 sem.

VARIABLES ESTUDIADAS

Eventos adversos

Se describen los eventos adversos clínicos y hematológicos, los cuales fueron clasificados según los requerimientos para la notificación y el reporte en los ensayos clínicos de acuerdo al grado de intensidad en:

Leve: no requiere tratamiento.

Moderado: requiere tratamiento pero cede a este.

Grave: que causa la muerte, hospitalización o prolonga la hospitalización del sujeto/paciente, significativa inhabilidad o incapacidad permanente, que pone en peligro la vida del sujeto/paciente y riesgo significativo, contraindicaciones o precauciones (ejemplo: interacción entre fármacos, dependencia, valores alterados de laboratorio, disfunción de órganos vitales o sobredosis).

Todos registrados en el CRD.¹⁴

Los eventos adversos hematológicos fueron identificados a través de los complementarios realizados mensualmente. A continuación se observa la clasificación utilizada según los valores de referencia.

Efectos adversos hematológicos	Valores de referencia	Leve	Moderada	Severa
Anemia (Hb g/L)	H:120-150 M: 115-145	H:100-110 M: 100-120	Mayor que 85 Menor que 100	Menor que 85
Leucopenia (Leucos X 10 ⁹ /L)	De 5,0 a 10,0	Menores que 5,0 Mayores que 3,0	Menores que 3,0 Mayores que 2,0	Menores que 2,0
Plaquetopenia (Plaquet X 10 ⁹ /L)	De 150 a 350	Menores que 150 Mayores que 90	Menores que 90 Mayores que 50	Menores que 50

Se definió como vírgenes de tratamiento, aquellos pacientes que nunca habían sido tratados previamente y no respondedores a los que no negativizaron la viremia durante el tratamiento o al finalizarlo.¹⁵

Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de los datos, se obtuvieron las frecuencias absolutas y relativas de eventos adversos clínicos y hematológicos en pacientes cirróticos por virus C vírgenes y no respondedores al tratamiento.

Consideraciones éticas

A cada paciente se le dio una copia del consentimiento informado para que la conservase y el investigador principal guardó el consentimiento firmado por cada uno de los sujetos para tener constancia del carácter voluntario de su participación en el estudio.

RESULTADOS

En este estudio se reportaron en total 35 eventos adversos diferentes, 32 de los cuales se presentaron en menos del 50 % de los pacientes tratados, incluyendo 8 en menos del 5 %. La intensidad de los eventos adversos ocurridos fue mayoritariamente leves, 72 se reportaron como moderados, 47 de ellos se evidenciaron en los pacientes previamente no respondedores y los 25 restantes en los vírgenes de tratamiento. Los eventos que se evidenciaron en mayor número de ocasiones fueron: astenia, anorexia, insomnio, mialgia y artralgia, fiebre e irritabilidad. No se presentaron eventos adversos graves.

Dentro de los eventos adversos clínicos presentados se destacaron en más del 50 % de los casos los comprendidos en el denominado síndrome *flu-like* (astenia, fiebre, artralgias, mialgias y cefaleas) característico luego de la administración del IFN.

En la [tabla 1](#) se reflejan los eventos adversos presentados por pacientes. El 77,8 % de los pacientes presentó algún evento adverso durante el tratamiento, la mayor frecuencia se evidenció en el grupo no respondedores a tratamiento con un 92,9 %.

En la [tabla 2](#) se observa la frecuencia de eventos adversos clínicos por pacientes, se evidenció la astenia con un 55,6 %, seguido por la fiebre y las mialgias con un 52,8 %, la artralgia y la cefalea se presentaron en un 47,2 % y un 44,4 % respectivamente. Todos estos eventos adversos fueron más evidentes dentro del grupo de los pacientes no respondedores. Dentro de la categoría otros, se reportaron eventos adversos que se manifestaron infrecuentemente, entre ellos: somnolencia, tos seca, taquicardia, dolor en el sitio de inyección, dolor abdominal, hipotensión, irritación nasal, entre otros.

Tabla 2. Frecuencia de pacientes por eventos adversos clínicos

Evento	Vírgenes (N= 22)		No respondedores (N= 14)		Total (N= 36)	
	No.	%	No.	%	No.	%
Astenia	11	50,0	9	64,3	20	55,6
Fiebre	12	54,5	7	50,0	19	52,8
Mialgias	10	45,5	9	64,3	19	52,8
Artralgia	9	40,9	8	57,1	17	47,2

Cefalea	8	36,4	8	57,1	16	44,4
Anorexia	7	31,8	7	50,0	14	38,9
Insomnio	6	27,3	6	42,9	12	33,3
Pérdida de peso	8	36,4	3	21,4	11	30,6
Irritabilidad	6	27,3	3	21,4	9	25,0
Alopecia	5	22,7	4	28,6	9	25,0
Depresión	5	22,7	4	28,6	9	25,0
Resequedad bucal	5	22,7	4	28,6	9	25,0
Escalofríos	5	22,7	2	14,2	7	19,4
Mareos	3	13,6	1	7,1	4	11,1
Náuseas	3	13,6	1	7,1	4	11,1
Estomatitis aftosa	3	13,6	1	7,1	4	11,1
Diarrea	2	9,0	2	14,2	4	11,1
Epistaxis	2	9,0	1	7,1	3	8,3
Sudoración	2	9,0	1	7,1	3	8,3
Otros	16	72,7	11	78,6	27	75

Fuente: Historia clínica.

En la [tabla 3](#) se reflejan los eventos adversos hematológicos por pacientes, donde se destacan como más frecuentes la leucopenia, la neutropenia y la anemia con porcentajes de 69,4 %, 50 % y 44,4 % respectivamente. La leucopenia se presentó en un mayor porcentaje en los pacientes vírgenes de tratamiento, el resto fue más frecuente en los pacientes no respondedores.

DISCUSIÓN

Es conocido por estudios realizados previamente que los efectos secundarios del tratamiento pueden llegar a ser lo suficientemente importantes como para obligar a realizar un ajuste de dosis e incluso, la retirada prematura del tratamiento.¹¹

La mayoría de los estudios publicados recogen la depresión como un efecto secundario importante del tratamiento, observado desde un 10 % hasta un 40 %, ocurre fundamentalmente del 1ro. al 3er. mes de tratamiento, algunos autores refieren que constituye la causa más importante en la disminución en la calidad de vida del paciente, como también en una de las principales indicaciones de modificación de dosis e interrupción de la terapia. Similar a lo reportado se manifestó en el grupo estudiado, con un 25 %, sin grandes diferencias en los pacientes vírgenes y los no respondedores.¹⁶⁻¹⁸

Otros eventos reportados con gran frecuencia y que influyen en la poca adherencia al tratamiento por los pacientes son la irritabilidad y el insomnio, los cuales se presentaron en un 25 % y 33,3 % respectivamente, lo cual se correspondió con lo obtenido en otros estudios.¹⁹

El tratamiento resultó bien tolerado a pesar de que en el 77,8 % de los pacientes se presentaron eventos adversos, similar a los resultados encontrados por *Crippin*²⁰ que trató 15 pacientes con CH compensada, obtuvo un 87 % de eventos adversos, pero a diferencia de que en este estudio la mayoría de los eventos reportados eran de severa intensidad, lo que obligó a la interrupción del tratamiento. En nuestro ensayo la ocurrencia mayoritaria de los eventos fue de intensidad leve, sin la ocurrencia de interrupciones, salidas temporales ni definitivas del ensayo.

Las alteraciones hematológicas que acontecen en el curso del tratamiento con interferón y ribavirina pueden llegar a ser un obstáculo para realizar de forma completa el tratamiento e intentar conseguir una respuesta viral sostenida. En un 2,7-3 % de los casos obliga a abandonar el tratamiento a pesar de realizar un ajuste de dosis.^{10,11,21}

La incidencia de neutropenia durante la administración que acontece durante la utilización combinada de interferón alfa estándar y ribavirina ha sido reportada entre un 5 %-10 %, ^{10,11,21} en nuestro estudio no se comportó como lo descrito en la bibliografía ya que apareció en el 50 % de los pacientes.²²

Para los eventos sobre el sistema hematológico, el porcentaje hace notar que el uso del IFN alfa tuvo un impacto ligeramente mayor sobre aquellos que lo recibieron por primera vez. De manera general, solamente la leucopenia, ocurrió en más del 60 % de los pacientes tratados.

La disminución de las cifras de hemoglobina por debajo de 10 g/dL ocurrió en un número superior al 40 % de los tratados, fue este evento el único con relación de causalidad muy probable con los dos medicamentos que recibieron los pacientes, por la hemólisis inducida por la ribavirina y la supresión de la hematopoyesis por el IFN. En otros reportes revisados la anemia se ha observado en más del 75 % de los pacientes, pero también las muestras empleadas han sido mayores.²³⁻²⁵ Los eventos adversos hematológicos ocurrieron en grado de intensidad leve (42 reportes) y moderado (33 reportes).

Estos resultados son similares a los reportados en una investigación realizada en el Hospital Clínico de Barcelona donde se evaluó la seguridad del mismo tratamiento en 30 pacientes cirróticos por virus C, en él se describe que el 60 % presentó leucopenia, 50 % trombopenia y 27 % anemia.

CONCLUSIONES

A pesar de que la muestra no fue representativa, el tratamiento utilizado demostró, en términos generales, ser bien tolerado y seguro. Los eventos adversos reportados fueron leves en su mayoría. La astenia, fiebre, artralgias, mialgias y cefaleas, así como leucopenia, neutropenia y anemia constituyeron los principales eventos adversos clínicos y hematológicos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Heidelbaugh JJ, Sherbondy M. Cirrhosis and chronic liver failure: part II. Complications and treatment. *Am Fam Physician*. 2006;74(5):767-76.

2. S Ampurdanès i Mingall. Revisiones y actualizaciones: enfermedades del aparato digestivo. Cirrosis hepática. Rev Medicine. 2000;8(10):485-92.
3. Samuel D, Forn X, Berenguer M. Report of the Monothematic EASL Conference on Liver Transplantation for Viral Hepatitis. J Hepatol. 2006;45:1227.
4. Fernández Imaculada. Tratamiento de los Pacientes con cirrosis en el pre y postrasplante. Asociación Española para el estudio del hígado. Libro de Ponentes;2007.
5. Hoofnagle JH, Mullen KD, Jones DB. Treatment of chronic non-A, non-B hepatitis with recombinant human alpha interferon. N Engl J Med. 1986;315:1575-8.
6. Di Bisceglie AM, Martin P, Kassianides C. Recombinant interferon alpha therapy for chronic hepatitis C. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. N Engl J Med. 1989;321:1506-10.
7. Poynard T, Leroy V, Cohard M. Meta-analysis of interferon randomized trials in the treatment of viral hepatitis C: effects of dose and duration. Hepatology. 1996;24:778-89.
8. McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER. Interferon alpha-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. N Engl J Med 1998;339:1485-92.
9. Poynard T, Marcellin P, Lee SS. Randomized trial of interferon alpha 2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha 2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. Lancet. 1998;352:1426-32.
10. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC. Peginterferon alpha-2b plus ribavirin compared with interferon alpha-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomized trial. Lancet. 2001;358:958-65.
11. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR. Combination of Peginterferon alpha-2a plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C virus infection. N Engl J Med. 2002;347:975-82.
12. Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR. Peginterferon-alpha-2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C. A randomized study of duration and ribavirin dose. Ann Intern Med. 2004;140:346-55.
13. Garcia-Retortillo M, Forn X, Feliu A. Hepatitis C. Virus kinetics during and immediately after liver transplantation. Hepatology. 2002;35:680-7.
14. Regulación No. 45-2007 del Centro para el control estatal de la calidad de los medicamentos. Requerimientos para la notificación y el reporte de eventos adversos graves e inesperados en los ensayos clínicos. CECMED; 2007.
15. NIH Consensus Statement on Management of Hepatitis C: 2002. NIH Consensus State Sci Statements. 2002;19:1-46.
16. Aspinall J, Pockros J. The management of side effects during therapy for hepatitis C. Aliment Pharmacol Ther. 2004;20:917-29.

17. Zdilar D, Franco-Bronson K, Buchler N, Locala JA, Younossi ZM. Hepatitis C, interferon alfa, and depression. *Hepatology*. 2000;31:1207-11.
18. Trask PC, Esper P, Riba M, Redman B. Psychiatric side effects of interferon therapy: prevalence, proposed mechanisms, and future directions. *J Clin Oncol*. 2000;18:2316-26.
19. Kraus MR, Schafer A, Csef H, Faller H, Mork H, Scheurlen M. Compliance with therapy in patients with chronic hepatitis C: associations with psychiatric symptoms, interpersonal problems, and mode of acquisition. *Dig Dis Sci*. 2001;46:2060-5.
20. Crippin JS, Sheiner P, Terrault NA, Sheiner P, Charlton MR. A pilot study of the tolerability and efficacy of antiviral therapy in patients awaiting liver transplantation for hepatitis C. *Liver Transpl*. 2002;8:350-5.
21. Hadziyannis SJ, Cheinquer H, Morgan T, Diago M, Jensen DM, Sette H. Peginterferon alfa-2^a (40kD) (PEGASYS) in combination with ribavirin (RBV): efficacy and safety results from a phase III, randomized, double-blind multicentre study examining effect of duration of treatment and RBV dose. *J Hepatol*. 2002;36(Suppl 1):3.
22. Nishiguchi S, Kuroki T, Nakatani S, Morimoto H, Takeda T, Nakajima S. Randomized trial of effects of interferon-alpha on incidence of hepatocellular carcinoma in chronic active hepatitis C with cirrhosis. *Lancet*. 1995;346:1051-5.
23. Arora S, O'Brien C, Zeuzem S, Shiffman ML, Diago M, Tran A. Treatment of chronic hepatitis C patients with persistently normal alanine aminotransferase levels with the combination of peginterferon a-2a (40 kDa) plus ribavirin: impact on health related quality of life. *J Gastroenterol and Hepatol*. 2006;21:406-12.
24. Rutsge VK, Lee P, Finnegan S. Safety and efficacy of recombinant human IL-11 (Oprelvekin) in combination with interferon/ribavirin in hepatitis C patients with thrombocytopenia. *Hepatology*. 2002;36:361A.
25. Van Vlierbergh H, Delanghe J, De Vos M. Factors influencing ribavirin-induced hemolysis. *J Hepatol*. 2001;34:911-6.

Recibido: 30 de octubre de 2009.

Aprobado: 11 de noviembre de 2009.

Dra. *Zaily Dorta Guridi*. Instituto de Gastroenterología. Calle 25 # 503. Vedado. La Habana, Cuba. Correo electrónico: zaily.dorta@infomed.sld.cu

Tabla 1. Frecuencia de pacientes por eventos adversos presentados

Eventos adversos	Vírgenes TTo (N= 22)		No respondedores (N= 14)		Total (N= 36)	
	No.	%	No.	%	No.	%
Presencia de eventos adversos	15	68,2	13	92,9	28	77,8
No presencia de eventos adversos	7	31,8	1	7,1	8	22,2

Fuente: Historia clínica

Tabla 3. Frecuencia de pacientes por eventos adversos hematológicos

Evento	Vírgenes (N= 22)		No respondedores (N= 14)		Total (N= 36)	
	No.	%	No.	%	No.	%
Leucopenia ($< 5,0 \times 10^9$)	17	77,3	8	57,1	25	69,4
Neutropenia	10	45,5	8	57,1	18	50,0
Anemia (Hb < 10 g/dL)	8	36,4	8	57,1	16	44,4
Trombocitopenia (< 150)	7	31,8	7	9,6	14	38,9

Fuente: Historia clínica.