

ARTICULO ORIGINAL

Análisis de sobrevida en una cohorte de pacientes con Falla Hepática Aguda sobre Crónica

- Survival analysis in a cohort of patients with acute versus chronic liver failure
- Análise de sobrevivência em uma coorte de pacientes com insuficiência hepática aguda versus crônica

Pablo Rampoldi¹

ORCID: 0009-0002-2188-3570

Martín Elizondo²

ORCID: 0000-0001-8396-6588

Romina Rey²

ORCID: 0000-0001-8960-8239

Marcelo Valverde^{1,2}

ORCID: 0000-0002-4592-0762

1-Facultad de Medicina. Hospital de Clínicas. Unidad Académica Clínica

Médica A.

2-Hospital Central de las Fuerzas Armadas. Servicio de Enfermedades

Hepáticas. Unidad Docente Asistencial Centro Nacional Hepato-

Bilio-Pancreático.

Resumen

Introducción: La falla hepática aguda sobre crónica (ACLF) es una forma frecuente de descompensación aguda de la cirrosis hepática que se asocia con diferentes disfunciones, y que conlleva una elevada mortalidad. El objetivo de este estudio es analizar la sobrevida y las variables asociadas con la mortalidad en los pacientes con diagnóstico de ACLF evaluados para trasplante hepático (TH) en la Unidad Bi-Institucional de Trasplante Hepático (Hospital de Clínicas – Hospital Central de las FF.AA.).

Metodología: En este estudio descriptivo, longitudinal, de cohorte histórica, analizamos pacientes que cumplían criterios para ACLF, evaluados para TH entre enero de 2018 y julio de 2023. Se realizó la revisión de la historia clínica electrónica.

Resultados: De los 168 pacientes evaluados para TH, 24% (40) cumplían con criterios de ACLF. La mortalidad global fue 67.5%, con una diferencia estadísticamente significativa entre no trasplantados (82.7%) y trasplantados (27.2%). Al comparar la mortalidad entre los diferentes grados de ACLF (55.5% en ACLF-1, 68.8% en ACLF- 2 y 100% en ACLF-3). La mortalidad fue mayor cuando la causa de descompensación fue una infección bacteriana intercurrente (80%) respecto a otras causas desencadenantes.

Conclusiones: la ACLF es una indicación frecuente de TH, donde la severidad según su grado, la presencia de factores precipitantes como las infecciones bacterianas intercurrentes, y la accesibilidad oportuna al trasplante tienen un impacto significativo en la sobrevida de estos pacientes.

Palabras clave: Falla hepática aguda sobre crónica, trasplante hepático.

Anstract

Introduction: Acute-on-chronic liver failure (ACLF) is a frequent presentation of acute decompensation in cirrhosis, characterised by multiorgan dysfunctions and associated with high mortality. This study aimed to analyse overall survival and the variables associated with mortality in patients diagnosed with ACLF who were evaluated for liver transplantation (LT) at the Bi-Institutional Liver Transplant Unit (Hospital de Clínicas – Hospital Central of the Armed Forces).

Methods: We conducted a descriptive, longitudinal, historical cohort study of patients meeting ACLF criteria who were assessed for LT between January 2018 and July 2023. Variables were obtained by reviewing the electronic medical record.

Results: Of 168 patients evaluated for LT, 24 % (n = 40) met ACLF criteria. Overall mortality was 67.5 %, with a statistically significant difference between non-transplanted (82.7 %) and transplanted patients (27.2 %). Mortality by ACLF grade was 55.5 % in ACLF-1, 68.8 % in ACLF-2, and 100 % in ACLF-3. Mortality was higher when the precipitating event was a concurrent bacterial infection (80 %) compared with other triggers.

Conclusions: ACLF is a common indication for LT. Severity grade, precipitating factors such as concurrent bacterial infections, and timely access to transplantation have a significant impact on patient survival.

Key words: Acute-on-chronic liver failure, liver transplantation.

Resumo

Introdução: A insuficiência hepática aguda sobre crônica (ACLF) é uma forma frequente de descompensação aguda da cirrose hepática, caracterizada por disfunções orgânicas múltiplas e associada a elevada mortalidade. Este estudo teve como objetivo analisar a sobrevida e as variáveis associadas à mortalidade em pacientes com diagnóstico de ACLF avaliados para transplante hepático (TH) na Unidade Bi-Institucional de Transplante Hepático (Hospital de Clínicas – Hospital Central das Forças Armadas).

Metodologia: Trata-se de um estudo descritivo, longitudinal, de coorte histórica, que incluiu pacientes que preenchiam critérios para ACLF e foram avaliados para TH entre janeiro de 2018 e julho de 2023. As variáveis foram obtidas mediante revisão do prontuário eletrônico.

Resultados: Dos 168 pacientes avaliados para TH, 24 % (n = 40) atendiam aos critérios de ACLF. A mortalidade global foi de 67,5 %, com diferença estatisticamente significativa entre não transplantados (82,7 %) e transplantados (27,2 %). A mortalidade de acordo com o grau de ACLF foi de 55,5 % no ACLF-1, 68,8 % no ACLF-2 e 100 % no ACLF-3. A mortalidade foi maior quando a causa da descompensação foi uma infecção bacteriana intercorrente (80 %) em comparação com outros fatores desencadeantes.

Conclusões: A ACLF constitui indicação frequente de TH. O grau de severidade, a presença de fatores precipitantes como infecções bacterianas intercorrentes e o acesso oportuno ao transplante exercem impacto significativo na sobrevida desses pacientes.

Palavras-chave: Insuficiência hepática aguda-crônica, transplante hepático.

Introducción

La falla hepática aguda sobre crónica (Acute on Chronic Liver Failure, ACLF por su sigla en inglés) es una entidad clínica caracterizada por la presencia de tres pilares fundamentales: falla hepática aguda sobre un hígado cirrótico, disfunción multiorgánica y elevada mortalidad a corto plazo ^(1,2,3).

Se trata de una complicación frecuente y grave, con una prevalencia aproximada del 30% en pacientes cirróticos hospitalizados, convirtiéndose en una de las principales causas de mortalidad en este grupo.

Las definiciones propuestas para dicha entidad varían según las diferentes sociedades científicas, sin embargo todas coinciden en los principios básicos mencionados previamente ^(4,5). En nuestro medio se utiliza la definición propuesta por el Consorcio Europeo para el Estudio de la Enfermedad Hepática Crónica (EASL- CLIF por su sigla en inglés) que define a la ACLF como un síndrome caracterizado por la descompensación aguda de la cirrosis, acompañada de falla multiorgánica y una elevada mortalidad a corto plazo ^(6,7,8).

Entre las causas precipitantes de la ACLF se incluyen principalmente las infecciones bacterianas intercurrentes, la hepatitis alcohólica aguda y la hemorragia digestiva por hipertensión portal (HTP). Sin embargo la causa precipitante puede no identificarse en hasta un 30-40% de los casos ^(9,10).

La estratificación del grado de descompensación se realiza a través de la escala SOFA modificada (CLIF-CO F). El grado 1 de ACLF (ACLF-1) se define por la presencia de fallo renal único (creatinina sérica >2 mg/dl), o un único fallo de órgano asociado a disfunción renal (creatinina entre 1.5 y 1.9 mg/dL), mientras que los grados 2 y 3 (ACLF-2 y 3) se definen por la presencia de 2 o más de los fallos descritos respectivamente ^(9,11,12). Existe una estrecha relación entre la gravedad de la ACLF y la mortalidad a 28 días. En el estudio CANONIC, la mortalidad a los 28 días fue de 22% para el grado 1, 32% para el grado 2 y 76.7% para el grado 3. Debido a que se trata de una entidad dinámica, por lo que se debe reevaluar la estratificación de la ACLF en la evolución. La mortalidad a los 3 meses de los pacientes con ACLF-2 o 3, evaluados a los 3-7 días de la hospitalización, es del 57% y 87%, respectivamente.

Por dicha razón, los pacientes con ACLF (principalmente los ACLF 2 y 3) deben ser tratados en unidades de cuidados intensivos, y de ser posible, trasladados a un centro asistencial que disponga de trasplante hepático (TH) dado el estrecho vínculo entre el mismo y la sobrevida ^(13,14,15,16). El abordaje general de estos pacientes incluye la identificación y el tratamiento oportuno de estas causas precipitantes, el sostén de los órganos en falla, así como el contacto precoz con el equipo de trasplante hepático. Estas medidas son fundamentales para mejorar el pronóstico de esta entidad.

El objetivo general del presente estudio fue analizar la sobrevida de pacientes con diagnóstico de ACLF evaluados para TH en Uruguay e identificar aquellas variables que se asocian con la mortalidad. Los objetivos específicos fueron: a) Cuantificar la frecuencia de ACLF dentro del total de pacientes evaluados para trasplante hepático en el periodo de estudio. b) Describir las características clínicas y de severidad de la cohorte (edad, sexo, etiología de la cirrosis, scores Child-Pugh, MELD-Na y CLIF-C OF). c) Determinar la sobrevida global y comparar la mortalidad entre pacientes trasplantados y no trasplantados. d) Evaluar la influencia del grado de ACLF (grados 1, 2 y 3) y de los factores precipitantes sobre la mortalidad. e) Analizar la asociación entre el valor de MELD-Na y la sobrevida.

Metodología

1) Tipo de estudio y población

Estudio descriptivo, longitudinal, de corte histórica. Se incluyeron los pacientes con diagnóstico de ACLF que fueron evaluados para trasplante hepático en la Unidad Bi-institucional de Trasplante Hepático (Hospital de Clínicas – Hospital Central de las FF.AA.) en el período comprendido entre Enero de 2018 y Julio de 2023.

2) Procedimiento

Se analizaron las variables mediante la revisión de la historia clínica y se recolectaron los datos en una planilla creada “ad hoc”.

3) Variables – definiciones

Variables demográficas

- Edad: en años al momento del ingreso al estudio
- Sexo: biológico
- Procedencia: geográfica (Montevideo/interior)

Variables vinculadas a la cirrosis

- Fecha diagnóstico: de la cirrosis
- Etiología: causa/s e la cirrosis
- Descompensaciones previas: necesidad de internación previa por ascitis, hemorragia digestiva variceal, encefalopatía hepática o infecciones intercurrentes
- Ascitis: acumulación anormal de líquido en la cavidad abdominal secundario a cirrosis
- Hemorragia digestiva por HTP: hemorragia digestiva vinculada a várices esofágicas, esófago-gástricas, gástricas aisladas o gastropatía de la hipertensión portal
- Infecciones intercurrentes: infecciones bacterianas que ocurren en el escenario de la cirrosis y generan una descompensación aguda de la misma (incluye neumonía comunitaria, infección urinaria, infección piel y partes blandas, peritonitis bacteriana espontánea, empiema bacteriano espontáneo y bacteriemia espontánea)
- Encefalopatía hepática: deterioro en la función cerebral que resulta de la acumulación de toxinas como el amoníaco y que se atribuyen a disfunción hepática e HTP

Variables vinculadas a ACLF

- Momento del diagnóstico: fecha del diagnóstico
- Historia previa de ACLF: antecedentes de ACLF previo a la valoración para TH
- Score de Child-Pugh: herramienta utilizada para evaluar la severidad y mortalidad en pacientes con cirrosis, que utiliza como variables mensurables la bilirrubina total, albúmina sérica, tasa de protrombina, grado de encefalopatía y magnitud de la ascitis
- Puntaje MELD-Na: sistema de puntuación que se utiliza para predecir la mortalidad a 90 días en pacientes con cirrosis, en base a una fórmula logarítmica que incluye como variables la bilirrubina total, INR y la creatinemia
- Clasificación de D'Amico: clasificación en estadios evolutivos de los pacientes con cirrosis en base a parámetros clínicos (presencia de várices, descompensaciones sangrantes, no sangrantes y complicaciones avanzadas)
- Factor precipitante: causa identificada como responsable de la ACLF
- Presencia de infección: infección constatada por la clínica, imagenología y/o microbiología en pacientes con ACLF
- Score CLIF-COF: sistema de puntuación diseñado para evaluar la/s falla/s orgánica/s en pacientes con descompensación aguda de la cirrosis, y que permite definir la presencia, grado y mortalidad de la ACLF

Variables vinculadas con el TH

- Fecha ingreso a lista TH
- TH: realización del procedimiento
- Fallecimiento vinculado a TH: fallecimiento a causa del TH o por complicaciones derivadas del mismo
- Mortalidad: mortalidad al finalizar el estudio independiente de la causa de muerte

4) Análisis estadístico

Los datos fueron analizados utilizando distribución de frecuencias para las variables cualitativas y medidas de resumen para las cuantitativas. La relación entre variables se midió mediante test de chi-cuadrado y se utilizó el modelo de Kaplan-Meier para evaluar la supervivencia. Se consideró como significativa una $p < 0.05$.

5) Consideraciones éticas

Se respetaron los principios que rigen la ética de las investigaciones médicas en seres humanos establecidos en la declaración de Helsinki, y el decreto 379-008 del Ministerio de Salud Pública. La realización de este estudio fue aprobada por el Comité de Ética del Hospital Central de las FF.AA. En todos los casos fue obtenida la firma del consentimiento informado por parte de los pacientes incluidos en el estudio.

Resultados

En el período analizado se evaluaron un total de 168 pacientes para TH, de los cuales 24% (n: 40) cumplían criterios de ACLF.

En la tabla 1 se presentan las principales características de la misma.

Tabla 1: Características de los pacientes con falla hepática aguda sobre crónica

Edad (años)	Media: 54.5 ± 14	
Sexo	%	N
Masculino	70%	28
Femenino	30%	12
Etiología de la cirrosis	%	N
Alcohólica	45%	18
Hepatitis autoinmune	25%	10
Esteatosis Hepática Asociada a Disfunción Metabólica	20%	8
Viral	5%	2
Criptogénica	2.50%	1
SAF	2.50%	1
MELD-Na promedio	Media: 28.9 ± 2.1	
Child Pugh	%	N
A	0%	0
B	15%	6
C	85%	34
Grado clasificación falla hepática aguda sobre crónica	%	N
1	45%	18
2	40%	16
3	15%	6
Causa precipitante	%	N
Si	72.50%	29
No	27.50%	11
Causas precipitantes	%	N
Infección bacteriana intercurrente	50%	20
Hepatitis alcohólica aguda	12.50%	5
Hemorragia digestiva por Hipertensión portal	10%	4
Score CLIF-C OF	Media: 52.4 ± 4.6	
Ingreso a lista de trasplante	%	N
Si	42.50%	17
No	57.50%	23
Trasplantados durante seguimiento	%	N
Si	64.7%	11
No	35.3%	6
Tiempo en días para ingreso a lista de TH	Media: 20 ± 8	

En el 72.5% de los casos (n: 29), se identificó la causa precipitante, que se distribuyó de la siguiente manera: infección bacteriana intercurrente (n: 20), hepatitis alcohólica aguda (n: 5) y hemorragia digestiva alta (n: 4). Gráfico 1

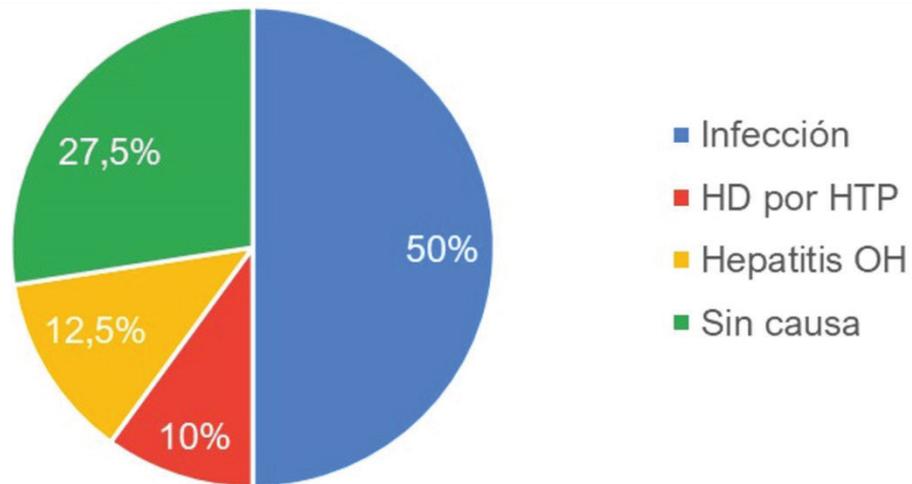


Gráfico 1: Causas precipitantes de la falla hepática aguda sobre crónica
Abreviaturas - HD: hemorragia digestiva, HTP: hipertensión portal, OH: alcohólica

17 pacientes (42.5%) fueron ingresados en lista de espera para trasplante hepático, 11 de los cuales se trasplantaron en la evolución. La media de días entre el diagnóstico de ACLF y el ingreso en lista de espera para trasplante fue de 20 ± 8 días. La mortalidad global fue 67.5%, con una diferencia estadísticamente significativa entre no trasplantados (82.7%) y trasplantados (27.2%) Gráfico 2 y 3

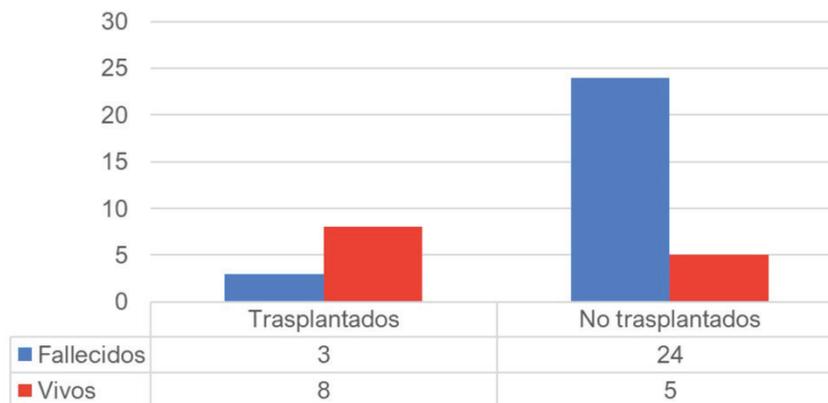


Gráfico 2: Mortalidad según accesibilidad al trasplante hepático

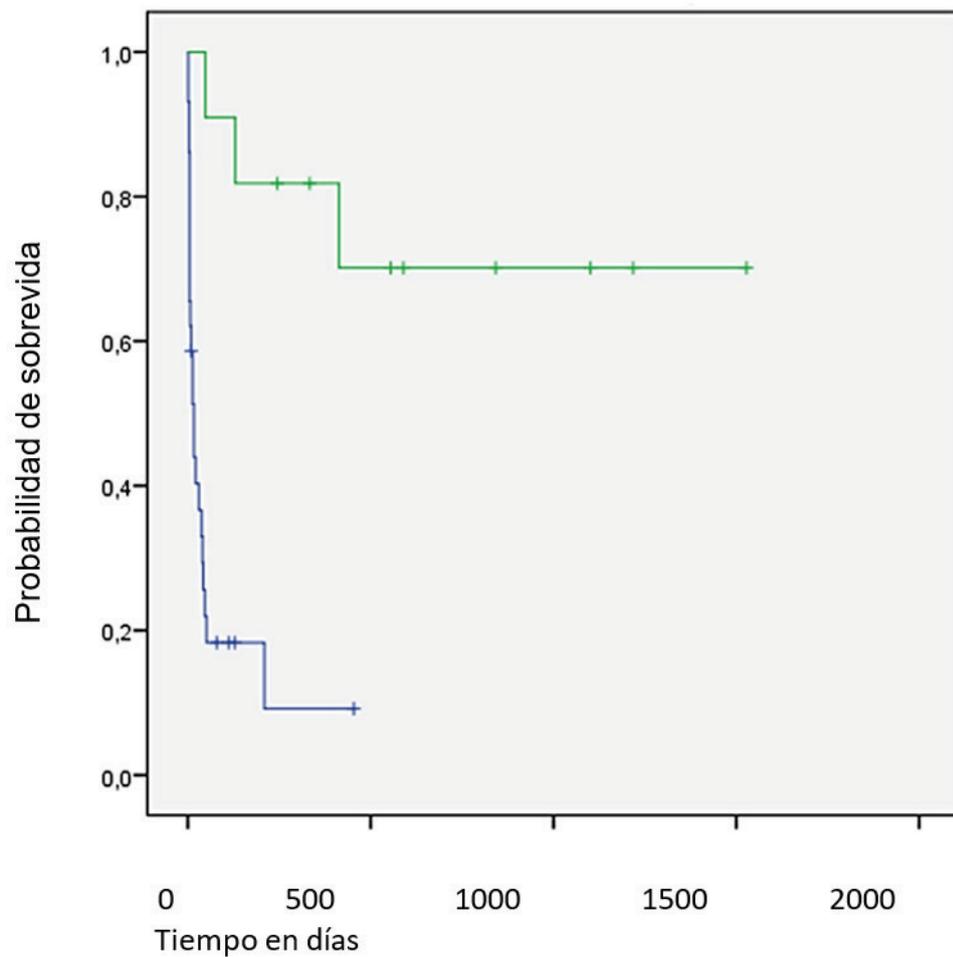


Gráfico 3. Sobrevida (Kaplan Meier) según accesibilidad al trasplante hepático

En la gráfica 4 se presenta la mortalidad, que también tuvo diferencias estadísticamente significativas según el grado de ACLF: 55.5% en ACLF-1, 68.8% en ACLF-2 y 100% en ACLF-3.

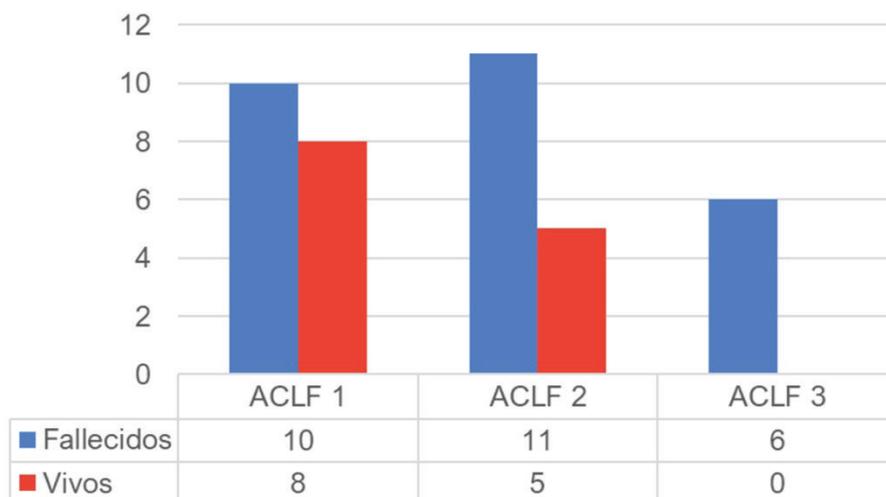


Gráfico 4: Mortalidad según grado de la falla hepática aguda sobre crónica
Abreviatura – ACLF: falla hepática aguda sobre crónica

La identificación de una infección bacteriana intercurrente como causa de descompensación también tuvo impacto en supervivencia, con una mortalidad de 80%, contra 60% en casos de hepatitis alcohólica y de 50% en hemorragia digestiva por HTP. Gráfico 5

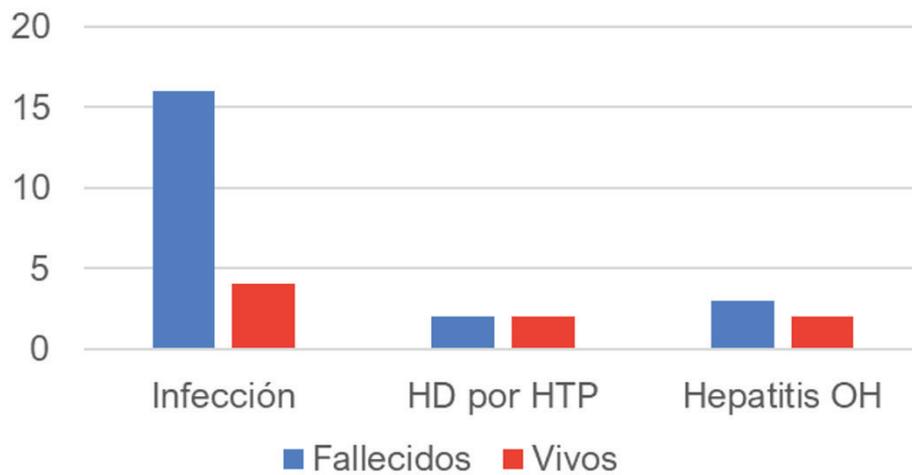


Gráfico 5: Mortalidad según factor precipitante
Abreviatura- HD: hemorragia digestiva, HTP: hipertensión portal, OH: alcohólica

También se objetivó una asociación estadísticamente significativa entre el valor del MELD-Na y la sobrevida, con un aumento de la mortalidad de 3.25% por cada incremento de 1 punto en el MELD-Na. Gráfico 6.

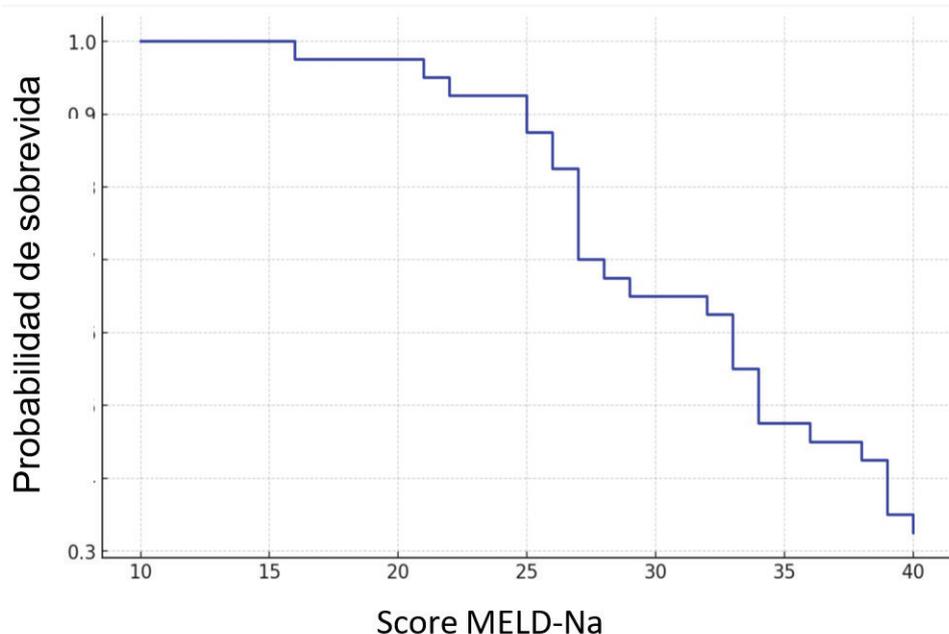


Gráfico 6: Curva de sobrevida según MELD-Na

Discusión

En nuestro centro, uno de cada cuatro pacientes evaluados (24%) presentó ACLF, cifra ligeramente inferior a la prevalencia del 30 % comunicada en la cohorte del estudio CANONIC⁽²⁾ de hospitales europeos. Esta diferencia puede reflejar la naturaleza selectiva de la población remitida a un programa de trasplante hepático.

Las infecciones bacterianas intercurrentes fueron la causa desencadenante más frecuente (50 %) y se asociaron a la mortalidad más alta (80 %). Este hallazgo reproduce lo observado en series multicéntricas, donde la sepsis se vincula a disfunción multiorgánica temprana y peor pronóstico, reforzando la recomendación de implementar protocolos de cribado y tratamiento antibiótico empírico precoz en toda descompensación aguda.

La mortalidad global alcanzó 67.5 % y mostró una gradación pronunciada (55.5 % en ACLF-1, 68.8 % en ACLF-2 y 100 % en ACLF-3). En el estudio CANONIC la mortalidad a los 28 días fue del 22 %, 32 % y 76,7 %, respectivamente, lo que evidencia que a medida que transcurren los días desde el diagnóstico, se reduce la ventana de trasplantabilidad en los pacientes con ACLF grado 2 o 3. En estos casos, el trasplante hepático representa la única opción terapéutica

con impacto real en la supervivencia, especialmente si se realiza durante la primera semana del diagnóstico. En Uruguay, si bien se mantiene una buena tasa de donantes por millón de habitantes, la baja población total limita la disponibilidad de órganos. Esta realidad dificulta el acceso oportuno al trasplante y contribuye a la elevada mortalidad observada en esta población.

El trasplante hepático redujo la mortalidad absoluta de 82.7 % a 27.2 %. Una revisión sistemática de Abdallah et al. ⁽¹⁰⁾ mostró supervivencias del 85.3 % al año en receptores frente a 28.2 % en controles sin trasplante, confirmando el marcado beneficio del TH en ACLF.

En nuestro estudio el tiempo medio desde el diagnóstico hasta la inclusión en lista fue de 20 ± 8 días; datos del registro UNOS ⁽¹⁷⁾ indican que la mejor supervivencia postrasplante se obtiene cuando se mejora el grado de ACLF antes del mismo, algo que exige procesos de derivación más rápidos.

Como limitantes del estudio destacamos su diseño retrospectivo unicéntrico que limita la generalización de los resultados, aunque la cohorte refleja de manera fidedigna la práctica real por ser de el único centro de referencia nacional en trasplante hepático.

Conclusiones

La ACLF es una complicación frecuente y grave que impacta significativamente en el pronóstico de los pacientes con cirrosis. Su mortalidad es elevada y se asocia con el grado de ACLF, la presencia de factores desencadenantes como las infecciones bacterianas intercurrentes, y la accesibilidad oportuna al trasplante hepático. El diagnóstico precoz, la identificación de un factor desencadenante con su consiguiente tratamiento, las medidas de sostén de las disfunciones, y el TH oportuno son las medidas fundamentales para mejorar la sobrevida en este grupo de pacientes.

Bibliografía

- 1- Arroyo V, Moreau R, Jalan R. Acute-on-Chronic Liver Failure. *N Engl J Med*. 2020;382(22):2137–45. doi:10.1056/NEJMra1914900.
- 2- Moreau R, Jalan R, Gines P, et al. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology*. 2013;144(7):1426–1437. doi: 10.1053/j.gastro.2013.02.042.
- 3- Hernaez R, Kramer JR, Liu Y, Tansel A, Natarajan Y, Hussain KB, et al. Prevalence and short-term mortality of acute-on-chronic liver failure: A national cohort study from the USA. *J Hepatol*. 2019;70(4):639–47. doi: 10.1016/j.jhep.2018.12.018
- 4- Sarin SK, Kumar A, Almeida JA, Chawla YK, Fan ST, Garg H, et al. Acute-on-chronic liver failure: Consensus recommendations of the Asian Pacific Association for the study of the liver (APASL). *Hepatol Int*. 2009;3(1):269–82. doi: 10.1007/s12072-008-9106-x
- 5- Bajaj JS. Defining acute-on-chronic liver failure: Will east and west ever meet? *Gastroenterology* 2013;144(7):1337–9. doi: 10.1053/j.gastro.2013.04.024
- 6- Jalan R, Yurdaydin C, Bajaj JS, Acharya SK, Arroyo V, Lin HC, et al. Toward an improved definition of acute-on-chronic liver failure. *Gastroenterology*. 2014;147(1):4–10. doi: 10.1053/j.gastro.2014.05.005
- 7- Solé C, Solà E. Update on acute-on-chronic liver failure. *Gastroenterol Hepatol*. 2018;41(1):43–53. doi:10.1016/j.gastrohep.2017.05.012
- 8- Rashed E, Soldera J. CLIF-SOFA and CLIF-C scores for the prognostication of acute-on-chronic liver failure and acute decompensation of cirrhosis: A systematic review. *World J Hepatol*. 2022;14(12):2025–43. doi:10.4254/wjh.v14.i12.2025
- 9- Li F, Thuluvath PJ. EASL-CLIF criteria outperform NACSELD criteria for diagnosis and prognostication in ACLF. *J Hepatol*. 2021;75(5):1096–103. doi:10.1016/j.jhep.2021.05.033
- 10- Abdallah MA, Waleed M, Bell MG, Nelson M, Wong R, Sundaram V, et al. Systematic review with meta-analysis: liver transplant provides survival benefit in patients with acute on chronic liver failure. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;52(2):222–32. doi: 10.1111/apt.15793
- 11- Tomescu D, Popescu M, Biancofiore G. Liver transplantation for acute-on-chronic liver failure. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2020;34(1):25–33. doi: 10.1016/j.bpa.2019.12.001
- 12- Chan ACY, Fan ST. Criteria for liver transplantation in ACLF and outcome. *Hepatol Int*. 2015;9(3):355–9. doi:10.1007/s12072-014-9585-x

- 13-Abbas N, Rajoriya N, Elsharkawy AM, Chauhan A. Acute-on-chronic liver failure (ACLF) in 2022: have novel treatment paradigms already arrived? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2022;16(7):639–52. doi:10.1080/17474124.2022.2097070
- 14-Mainardi V, Menéndez J, Valverde M, San Martín G, Prieto J, Noceti O et al. Resultados del Programa Nacional de Trasplante Hepático del Uruguay a 10 años de su inicio. *Rev. Méd. Urug;* 36(4): 4-36. Epub 01-Dic-2020. doi: 10.29193/rmu.36.4.2.
- 15-Ruf A, Dirchwolf M, Freeman RB. From Child-Pugh to MELD score and beyond: Taking a walk down memory lane. *Ann Hepatol.* 2022;27(1). doi: 10.1016/j.aohep.2021.100535
- 16-Kim JW, Kim JH, Choe WH, Kwon SY, Yoo BC. MELD-GRAIL-Na Is a Better Predictor of Mortality Than MELD in Korean Patients with Cirrhosis. *Medicina (Kaunas).* 2023;59(3). doi:10.3390/medicina59030592.
- 17-Sundaram V, Kogachi S, Wong RJ, Karvellas CJ, Fortune BE, Mahmud N, et al. “Effect of the clinical course of acute-on-chronic liver failure prior to liver transplantation on post-transplant survival.” *Journal of Hepatology.* 2020;72(3):481-488. doi: 10.1016/j.jhep.2019.10.013.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Nota de contribución autoral

Pablo Rampoldi: conceptualización, curación de datos, análisis formal, redacción – borrador original.

Martín Elizondo: conceptualización, curación de datos, análisis formal, redacción – borrador original.

Romina Rey: conceptualización, curación de datos, análisis formal, redacción – borrador original, redacción – revisión y edición.

Marcelo Valverde: análisis formal, redacción – revisión y edición.

Nota de referencia autoral

Pablo Rampoldi: Médico residente Medicina Interna.

Martín Elizondo: Médico especialista en Medicina Interna.

Romina Rey: Médico especialista en Medicina Interna.

Marcelo Valverde: Médico especialista en Medicina Interna, Emergentología y Hepatología del Adulto. Profesor Agregado de Clínica Médica

Nota de disponibilidad de datos

Los autores declaran que el conjunto de datos que apoya los resultados de este estudio no se encuentran disponibles. Autor de referencia.

Nota del editor

El editor responsable por la publicación del presente artículo es la Dra. Mercedes Perendones.