

# INSUFICIENCIA HEPÁTICA CRÓNICA REAGUDIZADA. REVISIÓN DE UN NUEVO CONCEPTO.

E. Moreno-Rincón, P. Aguilar-Melero, M. Muñoz-García-Borrueal, P. Barrera-Baena, E. Fraga-Rivas, G. Costán-Rodero, E. Poyato-González, J.L. Montero-Álvarez, M. De la Mata-García

Sección de Hepatología. UGC Aparato Digestivo. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.

## Resumen

El concepto de insuficiencia hepática crónica reagudizada (IHCA) o, en inglés, "acute on chronic liver failure" (ACLF), surgió de forma relativamente reciente para describir a una serie de pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática que presentaban un deterioro rápidamente progresivo de su función hepática (secundario a un factor precipitante) y que evolucionaba en la mayor parte de los casos a un fracaso multiorgánico, con una elevada mortalidad asociada. Hasta la fecha, la falta de una definición homogénea y el desconocimiento de las bases fisiopatológicas de su desarrollo caracterizan a esta entidad. Numerosos estudios están surgiendo en los últimos años con la intención de unificar conceptos, fisiopatología, factores pronósticos y diagnósticos, con el fin de conocer más a fondo esta patología. El objetivo de la siguiente revisión temática es definir este nuevo concepto y clarificar aspectos referentes a su epidemiología, etiología, fisiopatología, manifestaciones clínicas, diagnóstico, pronóstico y tratamiento.

**Palabras clave:** Insuficiencia hepática reagudizada, cirrosis hepática descompensada.

## Summary

The acute-on-chronic liver failure (ACLF) concept emerged relatively recently to describe a series of patients diagnosed with liver cirrhosis who had a rapidly progressive deterioration of their liver function (secondary to a precipitating factor) that led in most cases to multiple organ failure with a high mortality. To date, this entity is characterized by the lack of a uniform definition and the ignorance of the pathophysiological basis of its development. Numerous studies have been published in recent years with the intention of unifying concepts, pathophysiology, prognostic and diagnostic factors, in order to learn more about this disease. The aim of the following thematic review is to define this new concept and clarify aspects related to its epidemiology, etiology, pathophysiology, clinical manifestations, diagnosis, prognosis and treatment.

**Keywords:** Insuficiencia hepática reagudizada, cirrosis hepática descompensada.

## Introducción

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que en 2015 la cirrosis hepática y sus complicaciones derivadas será la quinta causa más frecuente de muerte en el mundo Occidental<sup>1</sup>. Una buena parte de esta mortalidad es causada por la insuficiencia hepática crónica reagudizada (IHCA, "Acute on Chronic Liver Failure"). Esta entidad, de reciente introducción y objeto de especial interés por los autores en los últimos años, hace referencia al deterioro rápidamente progresivo de la función hepática en pacientes con hepatopatía crónica previa, acompañándose

### CORRESPONDENCIA

Estefanía Moreno Rincón  
Sección de Hepatología. UGC de Aparato Digestivo.  
Hospital Universitario Reina Sofía.  
Avda. Menéndez Pidal s/n, 14004 Córdoba.  
Teléfono fijo: 957 010 450 - Teléfono móvil: 655776878  
estefania.mr.86@gmail.com

de una intensa respuesta inflamatoria sistémica, y asociado frecuentemente a fracaso multiorgánico y una elevada mortalidad (50-90%)<sup>2</sup>.

**Definición**

El término IHCA fue introducido en 1995 por la American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) y la European Association for the Study of the Liver (EASL) y se definió como “el deterioro agudo de la función hepática en un paciente con hepatopatía crónica previa, generalmente secundario a un factor precipitante (intra o extrahepático) y con un elevado riesgo de mortalidad asociada en tres meses debido a un fracaso multiorgánico”<sup>3</sup>. Jalan y Williams han propuesto que la IHCA se caracteriza por un “deterioro agudo de la función hepática en un corto período (de 2 a 4 semanas) que conduce a un grave deterioro clínico con una alta puntuación en las escalas SOFA y APACHE II, y que se asocia a ictericia, encefalopatía o fallo renal”<sup>4</sup>. Más recientemente, la guía de práctica clínica de la Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL) excluía de la IHCA la hemorragia digestiva o las infecciones intercurrentes como factores precipitantes, por lo cual probablemente no haya alcanzado suficiente unanimidad<sup>5</sup>. Sin embargo, la mayoría de los autores aceptan que en la fisiopatología de esta entidad pueden actuar como eventos desencadenantes factores de origen extrahepático (hemorragia digestiva por varices esofágicas con repercusión hemodinámica, disfunción renal, procesos infecciosos) o factores de origen intrahepático (hepatotoxicidad, sobreinfección por virus hepatotropos...etc).

No hay actualmente consenso para definir claramente este proceso, pero se han logrado grandes avances en su conocimiento que han merecido la atención por parte de importantes publicaciones recientes.

Es importante diferenciar la IHCA de la descompensación hepática crónica, para lo cual se debe mencionar que el deterioro de la función hepática en la IHCA es mucho más rápido que en la descompensación hepática crónica (más progresivo) y además la existencia de la oportunidad de recuperación de la función hepática en la IHCA, sobre todo si se establece un diagnóstico precoz que permita adoptar las medidas terapéuticas adecuadas<sup>6</sup>.

**Epidemiología**

Existen pocos datos epidemiológicos de la IHCA. Las enfermedades hepáticas constituyen la décima causa más frecuente de muerte en los EEUU, suponiendo además su manejo específico un elevado gasto añadido (alrededor del 1% del total del presupuesto de sanidad)<sup>7</sup>. En un estudio reciente realizado en 2011 en 29 centros hospitalarios de 8 países europeos se reclutaron a 1343 pacientes cirróticos hospitalizados con el objeto de clarificar los criterios diagnósticos para la IHCA, así como su evolución y pronóstico<sup>8</sup>. En este trabajo se puede comprobar cómo los pacientes con un diagnóstico establecido de IHCA son más jóvenes, la etiología es en mayor medida etílica y la prevalencia de cirrosis

secundaria a hepatitis C es menor. Además, destacaron la elevada prevalencia de este síndrome (30.9% de los pacientes cirróticos hospitalizados) así como su alta mortalidad a los 28 días (15 veces superior a los pacientes cirróticos sin IHCA), constituyendo una importante causa de muerte en los pacientes cirróticos.

**Fisiopatología**

La IHCA se produce como consecuencia de la acción de un factor precipitante en el contexto de un paciente con cirrosis hepática establecida, que ejerce su acción bien directamente sobre el hígado (hepatotoxicidad, sobreinfección por virus de la hepatitis, hepatitis alcohólica, hepatitis isquémica, trombosis portal...) o bien de forma indirecta (cirugía mayor, infecciones, hemorragia digestiva secundaria a hipertensión portal...). La consecuencia final es una descompensación grave de la hepatopatía crónica previamente compensada (Figura 1).

En algunos estudios se ha objetivado que hasta en un 43% de los pacientes no se llega a identificar el factor desencadenante de la IHCA, lo que indica la falta de conocimiento que existe sobre esta entidad en la actualidad<sup>8</sup>.

Se han propuesto tres mecanismos fisiopatológicos claves para el desarrollo de la IHCA: la disfunción del sistema inmune, la translocación bacteriana a nivel intestinal y la característica disfunción circulatoria presente en estos pacientes. Con respecto al primer mecanismo, de sobra es conocido el papel del hígado en la correcta funcionalidad del sistema inmune innato (las células de Kupffer suponen en torno al 85% de los macrófagos tisulares en el cuerpo humano), responsable de establecer la primera línea de defensa contra múltiples toxinas y microorganismos ajenos al organismo a través de una primera respuesta inflamatoria no específica, que puede ser alterada ante un empeoramiento de la función hepática<sup>9</sup>.

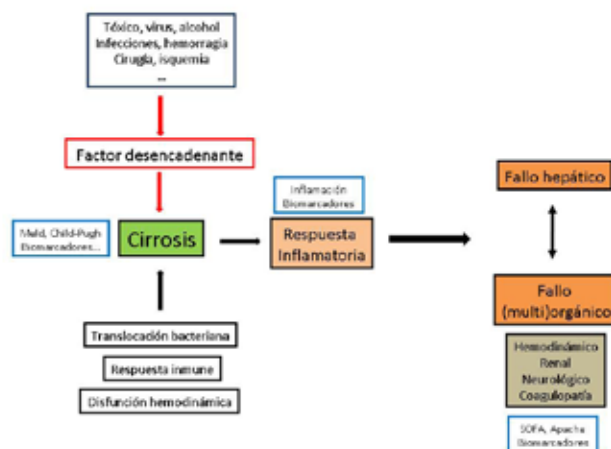


Figura 1: Fisiopatología de la IHCA

Figura 1 Fisiopatología de la insuficiencia hepática crónica reagudizada.

La translocación bacteriana es otro proceso habitual en pacientes cirróticos avanzados y consiste en el progreso de migración de microorganismos desde la luz intestinal hasta los ganglios linfáticos del mesenterio o a estructuras adyacentes, lo que condiciona un mayor riesgo de aparición de infecciones (sobre todo, peritonitis bacteriana espontánea)<sup>10</sup>. La hemorragia digestiva secundaria a varices esofágicas supone una descarga importante de proteínas y productos potencialmente tóxicos en el tubo digestivo, lo que favorece la translocación y, consecuentemente, el riesgo de infección y desarrollo de deterioro agudo de la función hepática<sup>11</sup>. Diferentes estrategias se han ensayado para intentar disminuir este riesgo, como el uso de antibióticos específicos (norfloxacino a dosis de 400 mg al día por vía oral o rifaximina a dosis de 1200 mg al día por vía oral)<sup>12</sup>.

La disfunción cardiocirculatoria de los enfermos con cirrosis e hipertensión portal es consecuencia de una circulación hiperdinámica, con un gasto cardíaco elevado y una disminución de las resistencias vasculares periféricas, lo que conlleva en muchas ocasiones a una hipoperfusión renal. A modo de compensación, se produce una activación del sistema nervioso simpático y del eje renina-angiotensina-aldosterona, produciéndose una retención de sodio y agua para intentar compensar esta hipovolemia efectiva<sup>13</sup>. A pesar de producirse con intención de compensación, estos mecanismos se retroalimentan entre sí ocasionando finalmente un mayor aumento de la presión portal, perpetuando esta situación en el tiempo. Cuando ocurre un desequilibrio causado por un factor estresante (hemorragia digestiva, infección de cualquier etiología, cirugía, hepatotoxicidad, etc.), se produce una nueva situación clínica inestable, que puede abocar a un fracaso multiorgánico rápidamente progresivo con un desenlace mortal en una elevada proporción de pacientes. Los eventos precipitantes que más se han estudiado en relación con el desarrollo de una IHCA han sido la cirugía y la sobreinfección viral por hepatitis<sup>14</sup>.

Las infecciones son una causa frecuente de IHCA que complican la historia natural de este proceso, elevando de forma considerable su morbimortalidad<sup>15</sup>. Casi el 50% de las admisiones totales de pacientes cirróticos en el hospital son causadas por un proceso infeccioso y en torno al 30% de los pacientes cirróticos ingresados pueden desarrollar una infección nosocomial. La infección es un factor precipitante común de encefalopatía hepática, disfunción renal y hemorragia digestiva<sup>16</sup>.

## Factores pronósticos

La IHCA tiene una mortalidad muy elevada (50-90 %)<sup>2</sup>. Establecer el pronóstico de este proceso a partir de estudios retrospectivos es difícil debido a la heterogeneidad y ambigüedad en las definiciones, diferentes etiologías y a la escasa fiabilidad de los datos recogidos en la mayoría de los trabajos.

Dos tipos de modelos pronósticos son los que se usan habitualmente en la práctica clínica. En un primer lugar, aquellos que evalúan la gravedad de la enfermedad, como el Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II y III y el Simplified Acute Physiology Score (SAPS) II y, en segundo término, los que se dedican a evaluar el número de órganos o sistemas

afectados, como el Multiple Organ Dysfunction Score (MODS) y el Sequential Organ Failure Assessment (SOFA). Se admite que los modelos pronósticos que se centran en determinar el pronóstico de la enfermedad hepática exclusivamente (Child-Pugh y MELD) tienen un valor limitado<sup>17</sup>. De hecho, una vez establecido el fallo multiorgánico extrahepático, la mortalidad viene determinada más por el grado de esta disfunción que por la gravedad de la hepatopatía de base en sí<sup>18</sup>. Como se ha demostrado en un estudio de cohortes reciente que reclutó pacientes cirróticos ingresados en Unidades de Cuidados Intensivos desde 2005 a 2008, la mortalidad en pacientes que presentaban menos de tres sistemas afectados se cifró en torno al 70%, mientras que los que presentaban tres o más sistemas afectados presentaban una mortalidad que ascendía al 89%<sup>19</sup>.

La búsqueda de marcadores determinantes de un diagnóstico precoz y por tanto un mejor tratamiento y pronóstico continúa. En una revisión sistemática realizada en 2011 dirigida a identificar los factores pronósticos que podrían establecerse para la IHCA se reclutaron 2382 estudios, de los cuales solo 19 se incluyeron en el análisis<sup>20</sup>. Se extrajeron 73 indicadores pronósticos clasificados en siete categorías: generales (edad, género, presencia de encefalopatía, hemorragia digestiva, ascitis, síndrome hepatorenal, bacteriemia...), virales (DNA VHB basal, HBeAg, mutante precore...), biomarcadores (bilirrubina total, INR, albúmina, ALT, recuento plaquetario, AFP, hemoglobina, triglicéridos...), hemodinámicos (gradiente de presión venosa hepática), histológicos (fibrosis, hialina de Mallory, apoptosis celular, colestasis, esteatosis, fibrosis pericelular...), sistemas de puntuación (MELD, Child-Pugh, APACHE II, SOFA, Glasgow Coma Scale, índice de Maddrey...) y terapéuticos (terapia antiviral, MARS, terapia sustitutiva renal...). Factores como la edad, encefalopatía hepática, nivel de bilirrubina sérica, puntuación MELD y el nivel de INR han sido propuestos como indicadores pronósticos a tener en cuenta para futuros estudios.

## Manifestaciones clínicas y fallo multiorgánico

El fracaso multiorgánico que sigue al deterioro de la función hepática es la característica principal de la IHCA. La insuficiencia hepática que conlleva se asocia con un deterioro importante de la función desintoxicante hepática, lo que se traduce en hiperbilirrubinemia, encefalopatía hepática y reducción de la síntesis hepática (hipoalbuminemia y coagulopatía), aunque las bases fisiopatológicas de este proceso permanecen en su mayor parte desconocidas. La consecuencia es un rápido desarrollo de un fallo multiorgánico con disfunción hemodinámica, insuficiencia renal, deterioro cognitivo y un aumento de la susceptibilidad a infecciones.

- **Disfunción hemodinámica:** La hipertensión portal de la cirrosis hepática da lugar a un aumento del flujo sanguíneo a este nivel y en todo el territorio esplácnico, compensado a su vez por una situación de circulación hiperdinámica<sup>13</sup>. Cualquier factor intercurrente puede alterar estos mecanismos, desencadenando un fallo circulatorio caracterizado por un empeoramiento de ese estado hiperdinámico, con perfusión tisular inadecuada y con la aparición de acidosis láctica por hipoperfusión periférica y un

fracaso funcional multiorgánico si no se llevan a cabo precozmente las medidas de soporte adecuadas<sup>21</sup>.

- **Disfunción renal:** La insuficiencia renal empeora de forma significativa el pronóstico en estos pacientes. La causa prerrenal es la más frecuente (60%) y es debida a una importante depleción de volumen tras un episodio de hemorragia digestiva de origen varicoso, ingestión excesiva de diuréticos, vómitos o diarrea. La vasoconstricción arteriolar renal se produce en los estadios avanzados de la cirrosis hepática constituyendo el síndrome hepatorenal, con unos criterios diagnósticos ampliamente aceptados en la actualidad<sup>22</sup>. Dos tipos de síndrome hepatorenal se distinguen clínicamente: el tipo I (de curso rápidamente progresivo y con una mortalidad de hasta el 80% en las primeras dos semanas) y el tipo II (que hace referencia a la disfunción renal que se presenta de forma crónica en pacientes con ascitis refractaria)<sup>23</sup>. Se ha comprobado que la circulación hiperdinámica característica de la cirrosis es esencial para mantener un volumen arterial efectivo y una correcta perfusión renal, al menos hasta el momento en que el gasto cardíaco disminuye; ya que es en este punto donde los mecanismos compensatorios desfallecen y se inicia el deterioro de la función renal<sup>24</sup>.

- **Disfunción cerebral:** La encefalopatía hepática ocurre en un tercio de los pacientes cirróticos a lo largo de su evolución y es consecuencia de un fracaso de la función cerebral en ausencia de causa orgánica<sup>25</sup>. El espectro clínico puede variar desde la agitación psicomotriz hasta un estado comatoso profundo y suele ser una manifestación común de la IHCA. Varios factores influyen en la aparición de este síndrome neurológico, entre ellos el deterioro agudo de la función hepática, la aparición de edema cerebral y un aumento secundario de la presión intracraneal<sup>26</sup>. La amoniemia es considerada un factor clave en esta entidad aunque no se ha encontrado una relación directa entre los niveles séricos de amonio y la gravedad de la encefalopatía hepática<sup>27</sup>. El pronóstico de los pacientes con encefalopatía hepática admitidos en UCI depende fundamentalmente de la presencia o no de fracaso multiorgánico asociado. En un estudio reciente se ha comprobado que la mortalidad de los pacientes con encefalopatía hepática aislada es del 10%, mientras que en los casos en que se asocia fracaso de otros órganos ésta puede ascender al 80%<sup>28</sup>. Otra consecuencia de la encefalopatía puede ser la broncoaspiración secundaria a la disminución del nivel de consciencia, seguida de neumonía, y que frecuentemente presenta una alta tasa de mortalidad.

- **Susceptibilidad a las infecciones:** En pacientes hospitalizados no cirróticos, la incidencia de infecciones bacterianas se sitúa en torno al 7%, tasa que contrasta con la que se da en pacientes cirróticos hospitalizados, donde puede alcanzar el 32-34%, e incluso el 45% en aquellos que ingresan por un episodio agudo de hemorragia digestiva. La hemorragia digestiva, insuficiencia hepática avanzada y la hipoalbuminemia son factores determinantes para la aparición de complicaciones infecciosas. Los procesos infecciosos que aparecen con mayor frecuencia van a ser, por orden, la peritonitis bacteriana espontánea (25%), las infecciones del tracto urinario (20%) y las infecciones respiratorias neumónicas (15%)<sup>29</sup>. A pesar de que la etiología bacteriana es la más conocida y frecuente, no hay que olvidar los procesos infecciosos de origen fúngico o viral.

## Tratamiento

El manejo de la IHCA consiste principalmente en contener el fracaso multiorgánico con medidas de soporte mientras se trata el factor precipitante o desencadenante y se recupera la función hepática deteriorada. Un adecuado soporte ventilatorio y hemodinámico con fluidoterapia intensiva y drogas vasoactivas junto al hepático con o sin dispositivos extrahepáticos como el MARS (Molecular Adsorbent Recirculating System) y sustitutivo renal (continuo o con hemodiálisis intermitente) será de importancia vital para mejorar el pronóstico<sup>30</sup>.

El manejo clínico debería llevarse a cabo de forma ideal en Unidades de Cuidados Intensivos, donde la vigilancia estrecha juega un papel fundamental en el tratamiento. El pronóstico general de los pacientes cirróticos ingresados en UCI es muy pobre, por lo cual es controvertida su admisión. La posibilidad de un trasplante hepático inminente es uno de los factores que más va a jugar a favor de estos pacientes. No obstante, varias series han demostrado unos resultados relativamente satisfactorios en cuanto a supervivencia en pacientes cirróticos críticos cuidadosamente seleccionados<sup>19</sup>. En general, los pacientes cirróticos con una función hepática conservada (MELD inferior a 15) deberían ser subsidiarios de admisión en una Unidad de Cuidados Intensivos. Por el contrario, pacientes cirróticos con una mala función hepática (MELD por encima de 30), fracaso de tres o más órganos y sin posibilidad para trasplante hepático tienen una elevada mortalidad que hace dudar de la efectividad del manejo intensivo por su evolución fatal en la inmensa mayoría de los casos<sup>20</sup>. La individualización de cada paciente es, pues, una cuestión importante a considerar en este proceso.

## Conclusiones

La IHCA es una entidad clínica que representa actualmente un reto importante para el manejo clínico diario por la falta de homogeneidad y ambigüedad de su definición actual, su elevada prevalencia, morbimortalidad y la escasez de tratamientos específicos (a excepción, por supuesto, del trasplante hepático), que se limitan a un soporte intensivo mientras se identifica y trata el factor desencadenante. A pesar de lo anterior, varios puntos parecen clave: la presencia de un factor desencadenante, un deterioro rápidamente progresivo de la función hepática asociado a un fallo de otros órganos y sistemas, una mortalidad elevada a corto plazo y una potencial reversibilidad del proceso. Son necesarios más y mejores estudios específicos para arrojar luz sobre esta entidad, sobre todo en cuanto a su fisiopatología, factores diagnósticos, pronósticos y futuras posibles dianas terapéuticas.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Mathers CD, Loncar D. Projections of Global Mortality and Burden of Disease from 2002 to 2030. *PLoS Med* 2006; 3(11): e442. doi:10.1371/journal.pmed.0030442.
2. Katoonzadeh A, Laleman W, Verslype C, Wilmer A, Maleux G, Roskams T, Nevens F. Early features of acute-on-chronic alcoholic liver failure: a prospective cohort study. *Gut*. 2010; 59(11):1561-9.

3. Olson JC, Kamath PS. Acute-on-chronic liver failure: concept, natural history, and prognosis. *Curr Opin Crit Care* 2011; 17(2):165-9.
4. Wendon JA, Kramer DJ, Arroyo V, Jalan R, Garcia-Tsao G, Kamath PS. Intensive care of the patient with cirrhosis. *Hepatology*, 2011; 54: 1864-1872.
5. Sarin SK, Kumar A, Almeida JA, Chawla YK, Fan ST, Garg H, de Silva HJ, Hamid SS, Jalan R, Komolmit P, Lau GK, Liu Q, Madan K, Mohamed R, Ning Q, Rahman S, Rastogi A, Riordan SM, Sakhuja P, Samuel D, Shah S, Sharma BC, Sharma P, Takikawa Y, Thapa BR, Wai CT, Yuen MF. Acute-on-chronic liver failure: consensus recommendations of the Asian Pacific Association for the study of the liver (APASL). *Hepatology*. 2009; 3(1):269-82.
6. Sen S, Williams R, Jalan R. The pathophysiological basis of acute-on-chronic liver failure. *Liver* 2002; (22):2:5-13.
7. Kim WR, Brown RS Jr, Terrault NA, Terrault NA, El-Serag H. Burden of liver disease in the United States: summary of a workshop. *Hepatology* 2002; 12:227-242.
8. Moreau R, Jalan R, Gines P, Pavesi M, Angeli P, Cordoba J, Durand F, Gustot T, Saliba F, Domenicali M, Gerbes A, Wendon J, Alessandria C, Laleman W, Zeuzem S, Trebicka J, Bernardi M, Arroyo V; CANONIC Study Investigators of the EASL-CLIF Consortium. Acute-on-Chronic Liver Failure Is a Distinct Syndrome That Develops in Patients With Acute Decompensation of Cirrhosis. *Gastroenterology* 2013; 144(7):1426-1437.
9. Leber B, Mayrhauser U, Rybczynski M, Stadlbauer V. Innate immune dysfunction in acute and chronic liver disease. *Wien Klin Wochenschr* 2009; 121:732-744.
10. Garcia-Tsao G: Gut microflora in the pathogenesis of the complications of cirrhosis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2004; 18:353-372.
11. Pascual S, Such J, Esteban A, Zapater P, Casellas JA, Aparicio JR, Girona E, Gutierrez A, Carnices F, Palazon JM, Sola-Vera J, Perez-Mateo M. Intestinal permeability is increased in patients with advanced cirrhosis. *Hepatogastroenterology* 2003; 50:1482-1486.
12. Vlachogiannakos J, Saveriadis AS, Viazis N, Theodoropoulos I, Foudoulis K, Manolakopoulos S, Raptis S, Karamanolis DG: Intestinal decontamination improves liver haemodynamics in patients with alcohol-related decompensated cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29:992-999.
13. Laleman W, Landeghem L, Wilmer A, Fevery J, Nevens F: Portal hypertension: from pathophysiology to clinical practice. *Liver Int* 2005; 25:1079-1090.
14. Moreno RP, Metnitz B, Adler L, Hoechtl A, Bauer P, Metnitz PG. SAPS 3 Investigators. Sepsis mortality prediction based on predisposition, infection and response. *Intensive Care Med* 2008; 34:496-504.
15. Linderoth G, Jepsen P, Schonheyder HC, et al. Short-term prognosis of community-acquired bacteremia in patients with liver cirrhosis or alcoholism: a population-based cohort study. *Alcohol Clin Exp Res* 2006; 30: 636-641.
16. Borzio M, Salerno F, Piantoni L, et al. Bacterial infection in patients with advanced cirrhosis: a multicentre prospective study. *Dig Liver Dis* 2001; 33:41-48.
17. Rajiv Jalan, Vanessa Stadlbauer, Sambit Sen, Lisa Cheshire, Yu-Mei Chang and Rajeshwar P Mookerjee. Role of predisposition, injury, response and organ failure in the prognosis of patients with acute-onchronic liver failure: a prospective cohort study. *Critical Care* 2012; 16:R-227.
18. Aggarwal A, Ong JP, Younossi ZM, Nelson DR, Hoffman-Hogg L, Arroliga AC. Predictors of mortality and resource utilization in cirrhotic patients admitted to the medical ICU. *Chest* 2001; 12:1489-1497.
19. Das V, Boelle PY, Galbois A et al. Cirrhotic patients in the medical intensive care unit: early prognosis and long-term survival. *Crit. Care Med* 2010; 38:2108-2116.
20. Wlodzimirow KA, Eslami S, Abu-Hanna A, Nieuwoudt M, Chamuleau RA. A systematic review on prognostic indicators of acute on chronic liver failure and their predictive value for mortality. *Liver Int.* 2013; 33(1):40-52.
21. Schmidt LE, Sorensen VR, Svendsen LB, Hansen BA, Larsen FS. Hemodynamic changes during a single treatment with the molecular adsorbents recirculating system in patients with acute-on-chronic liver failure. *Liver Transpl.* 2001; 1034-1039.
22. Moreau R, Lebrec D. Acute kidney injury: new concepts. Hepatorenal syndrome: the role of vasopressors. *Nephron. Physiol.* 2008; 109:73-79.
23. Salerno F, Gerbes A, Gines P, Wong F, Arroyo V. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gut* 2007; 1310-1318.
24. Cárdenas A, Ginès P. Acute-on-chronic liver failure: the kidneys. *Curr Opin Crit Care* 2011; 17:184-189.
25. Bleck TP, Smith MC, Pierre-Louis SJ, Jares JJ, Murray J, Hansen CA. Neurologic complications of critical medical illnesses. *Crit. Care Med.* 1993; 21:98-103.
26. Jalan R, Dabos K, Redhead DN, Lee A, Hayes PC. Elevation of intracranial pressure following transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt for variceal haemorrhage. *J Hepatol* 1997; 27:928-933.
27. Shawcross DL, Sharifi Y, Canavan JB, Yeoman AD, Abeles RD, Taylor NJ, et al. Infection and systemic inflammation, not ammonia, are associated with grade 3/4 hepatic encephalopathy, but not mortality in cirrhosis. *J Hepatol* 2011; 54:640-649.
28. Fichet J, Mercier E, Genee O et al. Prognosis and 1-year mortality of intensive care unit patients with severe hepatic encephalopathy. *J. Crit. Care* 2009; 24:364-370.
29. Fernandez J, Navasa M, Gomez J et al. Bacterial infections in cirrhosis: epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis. *Hepatology* 2002; 35:140-148.
30. Pere Ginès, Javier Fernández, François Durand, Faouzi Saliba. Management of critically-ill cirrhotic patients. *Journal of Hepatology* 2012; S13-S24.