



Artículo de revisión

Cirrosis hepática o falla hepática crónica agudizada: definición y clasificación

Cirrhosis or acute-on-chronic liver failure: definition and classification

Jorge Miño Bernal MD^a
Edna López Morales MD^b
Nelly Jazmín Sandino MD^c
Daniel Molano Franco MD^d

^a. Médico Emergenciólogo. Medicina Crítica y Cuidado Intensivo. Universidad del Valle, Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital Universitario. Cali, Colombia.

^b. Servicio de Urgencias, HGZ #57 IMSS, Estado de México, México DF.

^c. Unidad de Cuidados Intensivos, Clínica del Café Armenia, Quindío, Colombia.

^d. Cuidado Intensivo, Infecciones Nosocomiales, Cuidado Intensivo Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Clínica Cobos Medical Center, Bogotá DC, Colombia.

RESUMEN

Objetivo: la cirrosis se considera el estadio crónico e irreversible de la lesión hepática. Su etiología es diversa y abarca causas como las infecciones víricas, tóxicos como el alcohol, medicamentos, patologías autoinmunes y otras. **Discusión:** la descompensación de la cirrosis hepática es consecuencia de cambios fisiopatológicos que se dan con el tiempo como ascitis, peritonitis bacteriana espontánea, hemorragia del tubo digestivo, síndrome hepatorenal, encefalopatía hepática o hipertensión portopulmonar, mientras que la falla hepática crónica agudizada debe considerarse como una entidad que debe diferenciarse de la anterior, ya que es una falla multiorgánica de curso rápido, por lo regular en pacientes hospitalizados en unidad de cuidado intensivo, a menudo secundaria a desencadenantes como estados de choque. El clínico debe identificarlas para su abordaje y evaluación. **Conclusiones:** el método actual adecuado para estadificar esta entidad es el puntaje CLIFF SOFA, que evalúa la mortalidad a 28 y 90 días, permitiendo intervenciones adecuadas en cada caso.

Palabras clave: : cirrosis, falla hepática crónica agudizada, falla orgánica múltiple, puntaje CLIFF SOFA.

© 2022 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud -FUCS.

Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-D (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:
Fecha recibido: abril 28 de 2020
Fecha aceptado: agosto 10 de 2021

Autor para correspondencia:
Dr. Jorge Miño
jorgefernandoer@gmail.com

DOI
10.31260/RepertMedCir.01217372.1052

ABSTRACT

Objetivo: cirrhosis is considered the chronic and irreversible stage of liver injury. Its etiology is diverse and includes causes such as viral infection, toxic substances such as alcohol, drugs, autoimmune conditions and others. **Discussion:** decompensated cirrhosis is a consequence of pathophysiological changes that occur over time, such as ascites, spontaneous bacterial peritonitis, gastrointestinal hemorrhage, hepatorenal syndrome, hepatic encephalopathy or portopulmonary hypertension, while acute-on-chronic liver failure (ACLF) should be differentiated from cirrhosis, for it is a multiple organ failure of rapid clinical course, usually in patients in the intensive care unit, often secondary to precipitating events such as shock. The clinician must identify the difference between the two for an appropriate approach and evaluation. **Conclusion:** the current suitable method to stage this entity is the CLIFF SOFA score, which evaluates 28-day and 90-day mortality risk factors, allowing appropriate interventions in each case.

Keywords: cirrhosis, acute-on-chronic liver failure, multiple organ failure, CLIFF SOFA score

© 2022 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS.

This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

INTRODUCCIÓN

La cirrosis con sus múltiples etiologías se considera la etapa final del daño hepático crónico; se caracteriza por una fibrosis progresiva que destruye la arquitectura normal del hepatocito con el consecuente deterioro funcional del mismo. Esta patología genera cerca de un millón de muertes cada año a nivel mundial y durante su curso puede presentar diversos cuadros de descompensación o complicaciones como encefalopatía, ascitis, peritonitis bacteriana espontánea, várices esofágicas y síndrome hepatorenal entre otros.¹

La falla hepática crónica agudizada (ACLF) por su parte es una entidad clínica cada vez más reconocida a nivel mundial, que traduce un deterioro brusco de la función hepática sobre un hígado ya cirrótico a causa de una injuria intra o extrahepática, lo cual lleva a disfunción multiorgánica con una elevada mortalidad. Es importante diferenciar las entidades citadas con el objetivo de direccionar de forma idónea el abordaje terapéutico. A continuación exponemos el siguiente trabajo que nos permitirá conocer la fisiopatología de la cirrosis, su etiología y sus complicaciones, así como el comportamiento y clasificación de la ACLF.²

OBJETIVOS

Recordar al lector la fisiopatología de la cirrosis de tal manera que reconozca las diferencias entre las complicaciones de la cirrosis hepática y a la presencia de falla hepática crónica agudizada y resaltar la importancia de las escalas de evaluación de severidad, en especial la utilización de la puntuación CLIFF SOFA en el paciente con patología hepática.

Cirrosis hepática

Es el estadio avanzado del daño hepático crónico.

Se caracteriza por la fibrosis que causa distorsión de la arquitectura hepática normal con destrucción del tejido funcional, que se reemplaza por tejido nodular sin recuperación completa de la función hepática. Este proceso finaliza en falla hepática y muerte.¹

EPIDEMIOLOGÍA

La cirrosis hepática es la decimocuarta causa de muerte en el mundo, resultando en 1 millón de muertes anuales.² En el estudio UK General Practice Research Database³, se documentaron 3.660 casos de cirrosis hepática con una incidencia de 12,05 y 14,55 por 1000.00 pacientes en 1992 y 2001 respectivamente. La incidencia fue mayor en hombres con una razón de tasa de 1,52 (rango 1,42 – 1,63 e intervalo de confianza de 95%). La prevalencia de cirrosis en 2001 fue de 76,3 por 100.000 personas, lo cual estima que en Gran Bretaña habitan 30.000 personas con cirrosis hepática y se diagnostican por lo menos 7.000 casos nuevos anuales. No existen datos estadísticos de los casos de falla hepática crónica agudizada en pacientes críticamente enfermos, debido a que no hay uniformidad en los criterios diagnósticos de la misma.

ETIOLOGÍA

La lesión hepática puede ser secundaria a diferentes etiologías: infecciosa de tipo viral, tóxica, autoinmune, vascular, hereditaria o por factores químicos.⁴

Hepatitis viral: la infección por virus de hepatitis A rara vez progresa hacia falla hepática aguda, por lo que no se relaciona con cirrosis. El virus de hepatitis B es de tipo DNA que puede producir enfermedad hepática crónica y cirrosis,

y en ausencia de esta última condición puede asociarse con carcinoma hepatocelular. El virus de hepatitis C es un virus RNA que evoluciona a cirrosis en 15% de los casos.¹

Alcohol: su presentación se relaciona con el consumo diario durante 10 años de 20-40 g/día en mujeres, y 60-80 g/día en hombres. El alcoholismo crónico induce reacciones inflamatorias que aumentan la susceptibilidad para presentar carcinoma hepatocelular y cirrosis incluso en el curso de un año, o varios después de su suspensión. La lesión hepática típica al microscopio está dada por la presencia de cuerpos de Mallory y degeneración hialina, al parecer por un proceso inflamatorio crónico exagerado, sugerido por el hallazgo según algunos estudios de factor de necrosis tumoral en el plasma de estos pacientes.^{1,5,6}

La enfermedad por hígado graso no alcohólica: el espectro abarca la esteatohepatitis no alcohólica, que puede progresar hacia fibrosis y cirrosis. Su prevalencia se ha estimado entre 20% a 33% de la población adulta según criterios y país, ligada a factores dietarios y metabólicos, aumentando con las cifras de obesidad y diabetes, por lo que muchos de ellos, en especial con esteatosis grado 2 y 3, padecerán de cirrosis desde temprana edad en un futuro.⁷

Causas autoinmunes: son más frecuente en mujeres y en pacientes con hiperglobulinemia, encontrando cambios histológicos como perivenulitis y presencia de agregados linfoides.⁸ Se han identificado algunas entidades como la cirrosis biliar primaria caracterizada por la presencia de elevación de enzimas hepáticas de patrón obstructivo y anticuerpos antimitocondriales positivos; la colangitis esclerosante primaria que se asocia en un 80% con enfermedad inflamatoria intestinal y la hepatitis autoinmune que es una condición inflamatoria de etiología desconocida con la presencia de anticuerpos anti músculo liso (AntiSm). Al realizar el estudio serológico a estos pacientes la presencia de anticuerpos antinucleares sugieren su diagnóstico.⁸

Otras causas: enfermedad de Wilson, hemocromatosis, déficit de Alfa antitripsina y causas más raras como medicamentos (alfa metildopa, metotrexate, amiodarona), errores del metabolismo (enfermedades de depósito del glucógeno, tirosinemia hereditaria, mucopolisacaridosis), infecciosas (sífilis, esquistosomiasis) e intoxicaciones (tetracloruro de carbono, dimetilnitrosamina).¹

FISIOPATOLOGÍA

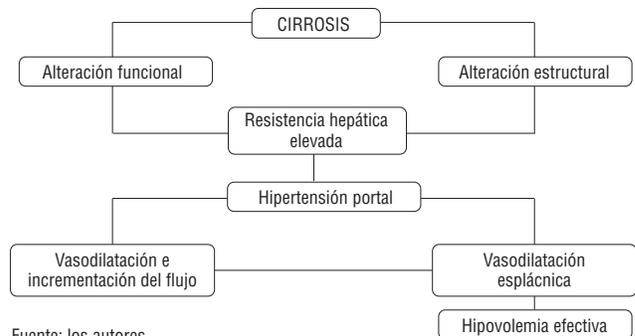
La transición de enfermedad hepática crónica a cirrosis hepática reúne fenómenos como fibrosis, angiogénesis, lesión parenquimatosa directa e incluso la presencia de trombosidad u oclusión vascular (**figura 1**).

Fibrosis: es una reacción de reparación como respuesta al daño e inflamación crónica mediada por citoquinas, siendo la matriz extracelular el sustrato con el que se intenta contener el daño mediado por las células estrelladas, con el aumento circulante de factores de crecimiento epidermoide

y de fibroblastos, entre otros.⁹ Este proceso conlleva a cambios microvasculares hepáticos, caracterizados por remodelamiento sinusoidal, formación de cortocircuito intrahepáticos (angiogénesis y pérdida de células parenquimatosas) y disfunción hepática endotelial.¹⁰

Angiogénesis: se origina a partir de sinusoides preexistentes en las zonas de colapso posnecrótico, sintetizándose más citoquinas, metaloproteinasas y factores de crecimiento con acción proangiogénica, en particular el derivado de las plaquetas (PDGF), el de crecimiento transformante Beta (TGF- β 1), el de crecimiento de fibroblastos (FGF) y el de crecimiento vascular endotelial (VEGF), que han demostrado tener un potente rol profibrinogénico y proangiogénico. Por otra parte, la neoangiogénesis se estimula en el tejido hepático debido a un aumento de la hipoxia tisular. Estos mecanismos están ligados directamente con las modificaciones anatómicas posteriores a fibrosis periportal con modificación vascular sinusoidal.¹⁰

Fibrosis e hipertensión portal: es la consecuencia más importante y frecuente de la cirrosis, resultado de un aumento de la resistencia vascular hepática debido a la distorsión de la arquitectura por tejido fibroso y presencia de nódulos. La disfunción endotelial cursa con insuficiente liberación de vasodilatadores como óxido nítrico secundaria a la baja actividad de la óxido nítrico sintetasa endotelial, debido a la insuficiente fosforilación oxidativa dependiente de proteína quinasa B, pérdida de cofactores, aumento de la acción dada por estrés oxidativo y aumento de producción de matriz extracelular, elevación de vasoconstrictores debido al estímulo adrenérgico, activación del tromboxano A2 y del sistema renina angiotensina aldosterona, endotelinas y hormona antidiurética.^{2,9}



Fuente: los autores.

Figura 1. Fisiopatología de la hipertensión pulmonar: alteraciones funcionales dadas por trombosidad y fibrosis, así como cambios estructurales como la contracción sinusoidal.

La vasodilatación esplácnica aparece como respuesta adaptativa a los cambios hemodinámicos de la cirrosis, tratando de compensar el aumento de la presión portal con un estado hiperdinámico sistémico; esta condición sumada a los factores anatómicos, el aumento de la presión portal, presencia de flujo sanguíneo colateral y la angiogénesis, son factores determinantes para que se presente sangrado

del tubo digestivo alto de origen varicoso.² Existen otros cambios y remodelaciones vasculares como anastomosis portales-centrales, dadas por cortos circuitos entre vasos aferentes y eferentes, trazando patrones de distribución irregulares, caracterizados por la contracción de células perivasculares (células estrelladas y miofibroblastos).⁴ El corto circuito es un factor determinante de encefalopatía hepática, que disminuye el metabolismo de primer paso de ciertos medicamentos, así como limitación de la función del sistema retículo endotelial. La fisiopatología de la hipertensión portal se resume en la (figura 1).

COMPLICACIONES DE LA CIRROSIS HEPÁTICA

La cirrosis conduce a alteraciones funcionales múltiples que terminan en procesos crónicos y progresivos que pueden llevar a descompensación de la enfermedad y determinan ingresos hospitalarios múltiples durante su curso. A continuación, se mencionan las complicaciones crónicas de esta entidad.¹⁰⁻¹²:

Várices esofágicas: como se mencionó, a medida que aumenta la presión portal se eleva el flujo en la circulación esplácnica, formando várices dilatadas en zonas con menor espesor de pared, por eso la mayoría se presentan en el esófago distal (90%). A pesar de las intervenciones tempranas no invasivas como la ligadura vía endoscópica, encaminadas a la mejoría en el manejo de la mortalidad, esta permanece alrededor de 30% y puede ser la manifestación inicial de la enfermedad.¹³

Ascitis: es la complicación más frecuente asociada con mal pronóstico y baja calidad de vida. Está causada por retención renal de sodio en respuesta a la vasodilatación esplácnica que ocurre en hipertensión portal (figura 2). La ascitis del paciente cirrótico presenta un gradiente de albúmina sérica-albúmina ascitis: (SAAG) menor de 1,1 g/dL.^{14,15}

Sepsis: el paciente cirrótico está predispuesto a una gran variedad de infecciones bacterianas, las más frecuentes son urinaria, peritonitis bacteriana espontánea y neumonía. Se estima que la sepsis es la causa de muerte de 25% de los cirróticos.¹³

Peritonitis bacteriana espontánea (PBE): alrededor de 10% de los pacientes con ascitis generan PBE siendo el segundo foco más frecuente después de la infección urinaria. Constituye un marcador de progresión de la enfermedad hepática y su reconocimiento temprano reduce la mortalidad de 20 hasta 90%. Su etiología está dada por la vasodilatación esplácnica, la alteración endotelial vascular intestinal y el lento tránsito intestinal que favorece la proliferación y translocación bacteriana que desencadenan la cascada inflamatoria, con aumento en la producción del factor de necrosis tisular y óxido nítrico estimulado por endotoxinas, empeorando en forma progresiva el epitelio intestinal y perpetuando el proceso de inflamación, respuesta inflamatoria sistémica, agudización y descompensación.¹⁴ Su diagnóstico se realiza por conteo de neutrófilos (mayor de 250/cc en líquido de ascitis).¹³

Disfunción renal: la lesión renal ocurre en pacientes cirróticos con mal pronóstico, siendo su frecuencia de 60% en los que ingresan a la unidad de cuidados intensivos (UCI). Su etiología se atribuye en un tercio de los casos a una causa renal intrínseca (acidosis tubular renal) y los dos tercios restantes son secundarios a hipoperfusión renal (de los cuales 45% mejoran con volumen clasificándose como azoemia prerrenal) y así como sepsis y falla renal inducida por medicamentos.¹⁵⁻¹⁸

El síndrome hepatorenal se caracteriza por insuficiencia renal funcional potencialmente reversible en pacientes con cirrosis, falla hepática avanzada e hipertensión portal, en ausencia de choque o una enfermedad renal parenquimatosa intrínseca. Se clasifica en dos tipos: síndrome hepatorenal

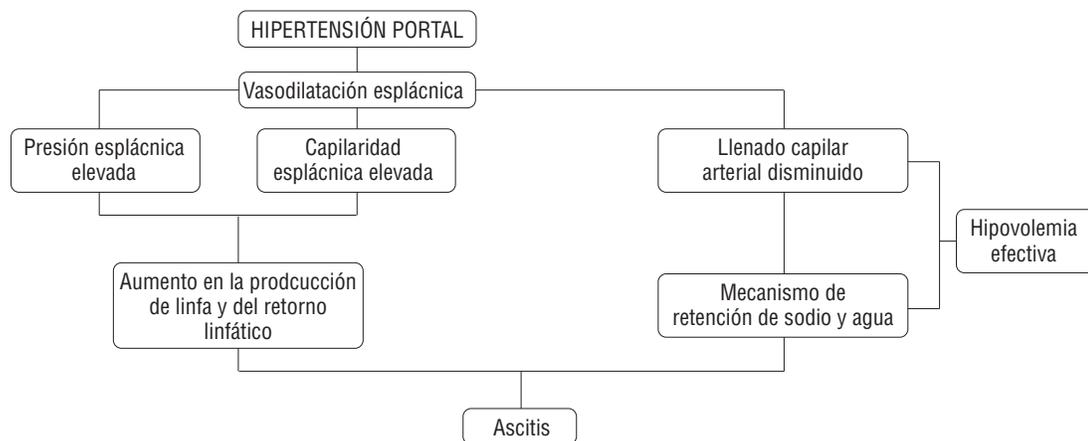


Figura 2. Fisiopatología de la ascitis: confluye la vía arterial, venosa y linfática. Fuente: los autores.

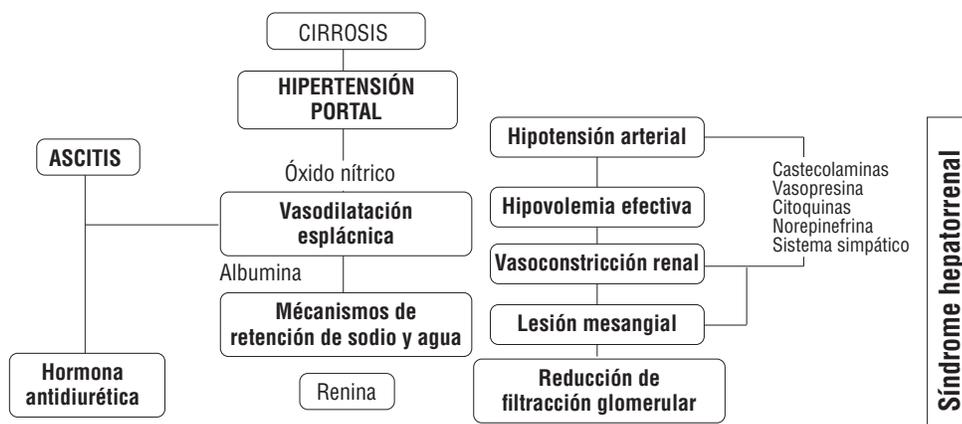


Figura 3. Mecanismos hormonales en el síndrome hepatorenal. Fuente: los autores.

tipo 1; caracterizado por aumento de la creatinina a 2,5 mg/dL, o la reducción de 50% de la tasa de filtración glomerular hasta 20 cc/minuto en menos de 2 semanas. En el tipo 2 hay alteración de la función renal que lleva a un valor de creatinina sérica mayor de 1,5 mg/dL, y criterios que no están incluidos en el tipo 1. Todo lo anterior es el producto de una serie de fenómenos hemodinámicos tempranos, cambios compensatorios que desencadenan cascadas y procesos neurohumorales que terminan en daño mesangial y capilar renal (**figura 3**).¹⁶⁻²⁰

Encefalopatía hepática: es otra complicación frecuente de cirrosis. Ocurre entre 30 y 40% de los pacientes, con alta tasa de recurrencia. Es un síndrome reversible con un amplio espectro de manifestaciones neuropsiquiátricas. La fisiopatología es compleja y poco comprendida en su totalidad, pero se relaciona con niveles elevados de amonio sérico, manganeso y la presencia de neurotóxicos que desencadenan edema neuronal.²¹ Estos niveles intermitentemente elevados son la causa de la recurrencia de encefalopatía, casi siempre facilitadas por procesos infecciosos, ingesta elevada de proteínas y sangrado del tubo digestivo alto.

Las manifestaciones iniciales están dadas por alteraciones sutiles en el ciclo sueño vigilia y después por cambios de la personalidad con presencia del conocido signo de asterixis.^{22,23} Existe además edema astrocitario, únicas células con la maquinaria suficiente (glutamina sintetasa) para eliminar amoniaco a partir del ciclo de la urea.^{24,25} La encefalopatía hepática se clasifica según el criterio de West Haven (**tabla 1**).

Síndrome hepatopulmonar: presenta marcada dilatación de los lechos vasculares llevando a alteraciones en la ventilación. Los signos clínicos típicos son disnea y síndrome platipnea-ortodesoxia (SPO), que consiste en aparición de hipoxemia relacionada con la postura erecta y mejorando con el decúbito. El diagnóstico se realiza mediante la triada clásica de hipoxemia, enfermedad hepática crónica y/o hipertensión portal, y vasodilatación pulmonar evidente.²⁶

Tabla 1. Grados de encefalopatía según West Haven

<p>Grado 0 Normal</p>	<p>Grado 2 Letargia o apatía Mínima desorientación temporal y/o espacial Discretos cambios de la personalidad Comportamiento inapropiado Dificultad para realizar restas simples</p>
<p>Grado 1 Trastorno leve de la conciencia Euforia o ansiedad Disminución de la atención Dificultad para realizar sumas simples</p>	<p>Grado 3 Somnolencia/semistupor con respuesta a estímulos verbales Intensa desorientación Confusión</p>
	<p>Grado 4 Coma</p>

Fuente: los autores.

Síndrome portopulmonar: afecta entre 2 y 5% de los pacientes cirróticos y se caracteriza por la presencia de hipertensión arterial pulmonar, definida por el aumento de la resistencia vascular pulmonar asociado con hipertensión portal, sus diferentes estadios se describen en la **tabla 2**.

Cardiomiopatía cirrótica: la cirrosis hepática se asocia a menudo con un síndrome de hipercirculación (aumento del gasto cardiaco y disminución de las resistencias vasculares periféricas).²⁷⁻²⁹ Gaduputi y col. demostraron que la resistencia vascular sistémica se correlaciona en forma inversa con los estadios de gravedad de la cirrosis hepática.³⁰ Evidencia reciente muestra que los pacientes cirróticos desarrollan enfermedad miocárdica subclínica con aumento

Tabla 2. Estadios de hipertensión portopulmonar

Estadio de hipertensión portopulmonar	Presión de arteria pulmonar mmhg
Leve	25 – 35
Moderada	35 – 44
Severa	Mayor a 44

Fuente: los autores.

de la fibrosis y de la masa miocárdica. Estos hallazgos conllevan a alteración del llenado ventricular con disfunción sistólica y diastólica.³¹ La cardiomiopatía se sospecha en paciente con alteraciones hemodinámicas. Figueiredo y col. proponen los siguientes criterios diagnósticos (**tabla 3**).^{28,29}

Tabla 3. Estadios de hipertensión portopulmonar

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE CARDIOPATÍA CIRRÓTICA
Definición: alteración en la respuesta contráctil al estrés, disfunción diastólica o anomalías electrofisiológicas en ausencia de una causa cardíaca conocida
Disfunción sistólica:
<ul style="list-style-type: none"> • Aumento del gasto cardíaco con el ejercicio o con estímulo farmacológico • Fracción de eyección en reposo menor de 55%
Disfunción diastólica:
<ul style="list-style-type: none"> • Tiempo de desaceleración mayor de 200 mseg • Tiempo de relajación isovolumétrica mayor de 80 mseg
Criterios adicionales
<ul style="list-style-type: none"> • Anormalidades electrofisiológicas • Respuesta a cronotrópicos alterada • Disincronía electromecánica • QT prolongado • Aurícula izquierda aumentada de tamaño • Masa miocárdica aumentada de tamaño • Elevación de Pro BNP y troponinas

Fuente: Figueiredo A, Romero-Bermejo F, Perdigoto R, Marcelino P. The end-organ impairment in liver cirrhosis: appointments for critical care, *Critical Care Research and Practice* 12 (2012)

FALLA HEPÁTICA CRÓNICA AGUDIZADA (ACFL)

Como se mencionó, es importante diferenciar esta entidad de la cirrosis descompensada. Es un proceso agudo secundario en la mayoría de los casos a injuria o causas extra hepáticas (infecciones), desencadena falla hepática aguda teniendo como sustrato un proceso inmunológico, inflamatorio y hemodinámico que conduce a hipertensión portal, edema y falla del hepatocito. Se caracteriza por el desarrollo de falla orgánica múltiple (hepática, renal, cerebral, hemodinámica, respiratoria, hematológica) en pacientes con cirrosis compensada o descompensada, comportándose según lo definen algunos autores en forma didáctica en forma similar al proceso y progresión de la sepsis.^{32,33} El número de órganos afectados se correlaciona con el grado de inflamación sistémica. La alteración de la función cardiovascular lleva a una mayor hipoperfusión orgánica; esto se suma a una distribución anormal del flujo circulatorio con disfunción celular. Un gradiente de presión portal mayor de 12 mm/Hg representa un umbral entre la falla hepática crónica y la agudización de la misma, llevando así a manifestaciones multisistémicas. Los cortos circuitos previamente explicados promueven el paso de una alta carga antigénica desde el intestino hacia la circulación portal, con liberación de moléculas inflamatorias, respuesta inmune innata y vasodilatadores, lo cual induce la compartimentalización del volumen sanguíneo en el lecho vascular esplácnico, que en combinación con baja presión

arterial conlleva a una respuesta simpática compensadora que resulta inefectiva, con posterior empeoramiento de las condiciones hemodinámicas.¹⁰ La disfunción circulatoria reduce la perfusión cerebral e incrementa el efecto inhibitorio del amoníaco en el contexto de la encefalopatía hepática, que puede ser rápidamente progresiva en esta entidad. La hipovolemia también reduce la perfusión renal, mediante vasoconstricción por acción de la endotelina 1, así como retención de sodio y agua por el sistema renina-angiotensina-aldosterona. En consecuencia: se establece un síndrome caracterizado por resistencias vasculares hiporreactivas, hipotensión, alto volumen sanguíneo circulante, alto gasto cardíaco y taquicardia. Por otra parte, se demuestra la presencia de disfunción autonómica que se correlaciona con la severidad de la enfermedad.³⁴ Durante el proceso inflamatorio, el malfuncionamiento hepatocelular y la disfunción de los mecanismos inmunes en los ganglios linfáticos mesentéricos muestran deficiencias en la capacidad bacteriostática y quimiotáctica en la fagocitosis de neutrófilos y la función efectora de las células inmune circulantes; esto se suma a la composición alterada de la microflora intestinal por la translocación de productos bacterianos: DNA bacteriano, lipopolisacáridos (LPS) o de microorganismos desde la luz intestinal hasta la circulación cambiando la flora intestinal con lesión de la barrera mucosa intestinal, aumento de la permeabilidad epitelial y alteración en la inmunidad intestinal.^{10,34} Los lipopolisacáridos (LPS) tienen alta afinidad del CD14 por el receptor LPS, con activación de citoquinas proinflamatorias (**figura 4**). La respuesta inflamatoria activa a los PAMPs (Patrones Moleculares Asociados con Patógenos), que son bioproductos de patógenos como lipopolisacáridos, lipoproteínas, DNA bacteriano y RNA de doble cadena, los cuales son reconocidos por receptores de reconocimiento de patrones (PRR).¹² Los fibroblastos, miofibroblastos y los pericitos perivasculares expresan una gran variedad de PRR y sus ligandos activan estos tipos de células, promoviendo su diferenciación hacia miofibroblastos productores de colágeno.³⁵ Existe activación de células T y de los factores inflamatorios como el de crecimiento transformante beta 1 (TFG-β), que es la citoquina más fibrogénica no solo en el hígado sino en órganos distales, el factor de crecimiento de tejido conectivo (CTGF), el de crecimiento similar a la insulina (IGF), serotonina, endotelina-1 y angiotensina II, que están implicadas en la fibrosis hepática. Muchos de estos factores se sintetizan en las células de Kupffer y de Ito.¹² La integrina une la matriz extracelular con células estrelladas, siendo las quinasas ligadas a integrinas las que estimulan las señales fibrogénicas. La cicatriz fibrótica resultante se caracteriza por aumento en la producción de constituyentes de la matriz extracelular, colágeno intersticial (tipo I, III, IV), proteoglicanos, laminina y fibronectina (**figura 5**).^{12,35}

La activación del sistema inmune por translocación bacteriana causa liberación de óxido nítrico y otras sustancias vasodilatadoras llevando al paciente a un estado hiperdinámico, con activación del eje renina-angiotensina-

aldosterona, sistema nervioso simpático, hormona antidiurética y formación de ascitis. Dado que la respuesta inflamatoria puede ocurrir por una lesión hepática aguda (hepatitis alcohólica aguda) o una interacción entre translocación bacteriana, inflamación local y disfunción

cardiovascular en pacientes cirróticos, es una característica común tanto en la cirrosis hepática descompensada como en la falla hepática crónica agudizada.³⁴ Todo este proceso fisiopatológico se resume en las **figuras 4 y 5**.

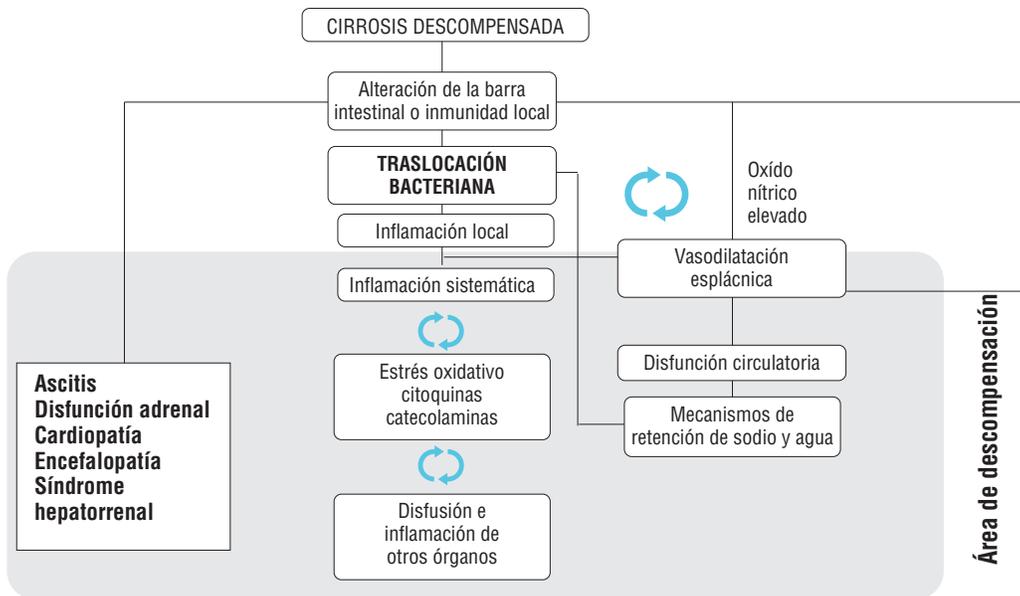


Figura 4. Los cambios en la barrera intestinal desencadenan translocación bacteriana y la cascada inflamatoria correspondiente como primer paso de la descompensación de la cirrosis. Fuente: los autores.

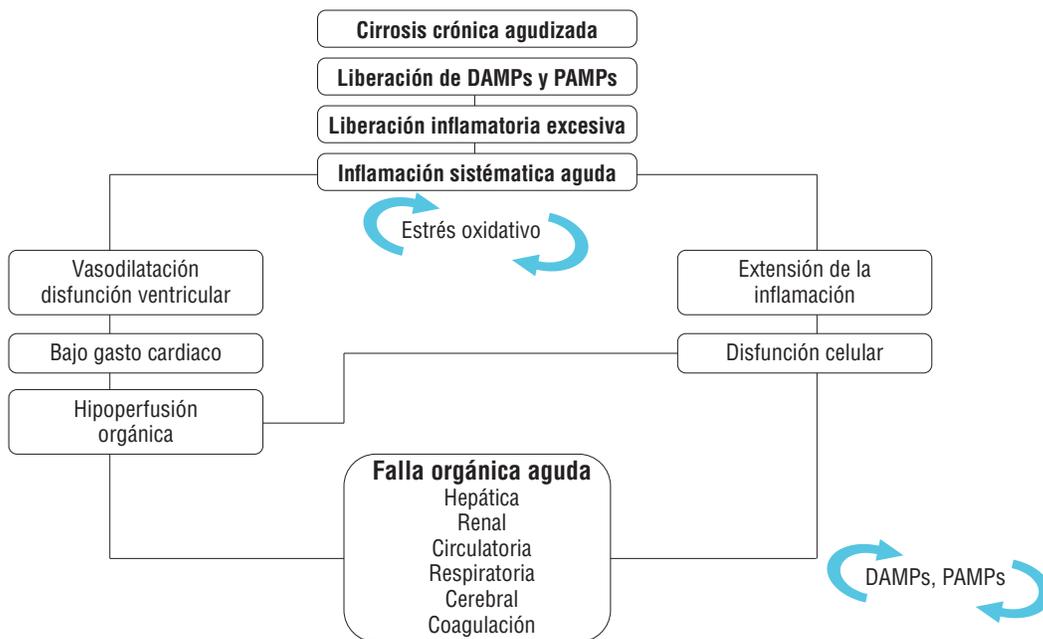


Figura 5. Falla hepática crónica agudizada: DAMPs (patrones moleculares asociados a patógenos) y PAMPs (patrones moleculares patógenos asociados). Fuente: los autores.

DIAGNÓSTICO, ESTATIFICACIÓN Y PRONÓSTICO

Aunque el diagnóstico de certeza en cirrosis hepática es la biopsia hepática (de elección en estadios tempranos), la presencia de alteraciones en los exámenes de laboratorio como trombocitopenia, elevación de nitrogenados y de bilirrubinas, hipoalbuminemia y prolongación de los tiempos de coagulación proveen información acerca de la función hepática y afectación de órganos blanco.³¹ El abordaje diagnóstico y los criterios de gravedad dependen del número de órganos afectados, esta valoración se puede realizar según escores de gravedad como el APACHE, el SOFA, o el CLIFF-SOFA.³⁶ que se correlacionan con la severidad de la respuesta proinflamatoria.³⁷ Una vez diagnosticada la enfermedad se debe realizar una estadificación con un puntaje que objetive el estado y pronóstico del paciente tanto en cirrosis como en falla hepática crónica agudizada. Varias escalas se utilizan para evaluar el pronóstico en pacientes con cirrosis. La primera propuesta conocida fue el puntaje de Child Pugh Turcotte que inicialmente planteaba parámetros básicos (bilirrubinas, ascitis, encefalopatía y estado nutricional) pero ha sido estudiada, revisada y complementada convirtiéndose en una herramienta de uso controvertido para evaluar severidad en pacientes con cirrosis hepática (**tabla 4**), permitiendo desarrollar trabajos de investigación basados en ese proceso inflamatorio y el compromiso de órganos. Un ejemplo de esto es el realizado por Abdel-Khalek EE y col.³³, donde la respuesta inflamatoria sistémica ocurre en pacientes con cirrosis en estadios avanzados, con empeoramiento del pronóstico. En una serie reportada por Abdel-Khalek y col. durante el seguimiento de 81 pacientes con cirrosis y SIRS, 12,2% murieron (OR:18), 7,3% presentaron sangrado del tubo digestivo de origen varicoso (OR: 2,8), 14,7% encefalopatía hepática (OR:3,7) y 4,4% síndrome hepatorenal tipo 1 (OR : 5,6). Sin embargo, como suele suceder en el ámbito médico se continuaron las investigaciones y como resultado se modificó la escala Child Pugh anteponiendo la puntuación MELD (Model for End Stage Liver Disease) que elimina parámetros subjetivos y valora pacientes candidatos para trasplante hepático, incluso en estadios de gravedad.

Tabla 4. Puntuación de Child Pugh

Puntos	1	2	3
Encefalopatía	No	Mínima	Avanzada
Ascitis	Ausente	Controlada	Refractaria
Bilirrubina (µmol/l)	<34	34-51	>51
Albúmina (g/l)	>35	28-35	<28
Protrombina (s)	<4	4-6	>6

Clase A: 5 – 6 puntos: enfermedad hepática menos severa; Clase B: 7 - 9 puntos: enfermedad hepática moderada; Clase C: enfermedad hepática.
Fuente: los autores.

Utiliza los parámetros de compromiso de otros sistemas como bilirrubina, creatinina e INR31,³⁸⁻⁴¹ haciendo más completa la evaluación. Como complemento de esta puntuación apareció la escala MELD-Na donde consideran que la natremia (valor de sodio sérico) tiene un factor pronóstico para mortalidad en pacientes con cirrosis candidatos a trasplante, así que varios grupos hoy reportan su uso.⁴²⁻⁴⁷

Continuando con esa diferenciación en la que se quiere enfatizar, los pacientes con cirrosis hepática hospitalizados por una descompensación aguda y falla orgánica están en alto riesgo de mortalidad, pero en el ámbito agudo, en especial en falla hepática crónica agudizada, debe enfocarse de otra manera con ayuda de otras escalas y teniendo en cuenta que puede comportarse hemodinámicamente como una sepsis, apareció la puntuación SOFA (evaluación secuencial de falla orgánica) para valorar y monitorizar la disfunción orgánica, así como para evaluar el pronóstico. Independiente de su valor inicial, el aumento del puntaje a las 48 horas de la admisión en la UCI predice mortalidad de al menos 50%.³⁶ Sin embargo otra escala propuesta por Moreau y col. definió ciertos criterios diagnósticos en falla orgánica múltiple, a la que se denomina CLIF-SOFA, mediante la cual se va a estimar o predecir la mortalidad de estos pacientes a 28 días (**tabla 6**).^{37,43} Ya mencionamos que la descompensación aguda se define como el desarrollo de una o más complicaciones de la enfermedad hepática. El estudio CANONIC fue diseñado para desarrollar una definición de falla hepática crónica agudizada e identificar pacientes cirróticos con alto riesgo de mortalidad a corto plazo. La tasa de mortalidad a 28 días de dicho estudio fue 14,5% cuando hay falla de un órgano, 32% en dos órganos y 78% en 3 órganos. El riesgo de mortalidad fue mayor cuando hubo compromiso renal. Los factores de riesgo que influyen en el aumento de la mortalidad a los 28 días se fundamentan en el compromiso de otros órganos, lo que orienta al examinador a identificarlos y de ser posible estadificar y corregir en lo posible. Según dicho estudio los factores de riesgo son: 1) falla de dos o más órganos; 2) falla renal (como falla de órgano único) y 3) falla de un órgano (no renal) más encefalopatía hepática. Según la caracterización de los pacientes, con estos hallazgos definimos 4 grupos de pacientes.

1. Sin falla hepática crónica agudizada comprometiendo 3 subgrupos: **a)** sin falla hepática; **b)** falla de órgano no renal (creatinina de 1,5 mg/dL y encefalopatía no hepática y **c)** falla cerebral con creatinina sérica normal. De los estudiados (77,4%), la mortalidad a los 28 días fue de 4,7% y a los 90 días 14%.

2. Falla hepática crónica agudizada tipo I: incluye tres subgrupos: **a)** pacientes con falla renal; **b)** pacientes con falla hepática, de coagulación, circulación o respiración que tienen creatinina sérica de 1,5 a 1,9 mg/dL, más encefalopatía leve a moderada y **c)** falla cerebral con creatinina sérica de 1,5 a 1,9 mg/dL. Del total de los pacientes (11%), la mortalidad a los 28 días fue del 22% y a los 90 días de 40,7%.

3. Falla hepática crónica agudizada tipo II: este grupo incluye pacientes con falla de 2 órganos. Del total de pacientes (8%), la mortalidad a 28 días fue 32% y a los 90 días de 52,3%.

4. Falla hepática crónica agudizada tipo III: este grupo

incluye falla de 3 o más órganos. Del total de pacientes (3,5%), la mortalidad a 28 días fue 76% y a los 90 días de 79,1%. Estos 4 grupos se resumen en la **tabla 5** con base en el puntaje SOFA score23 de 0 a 24.

Tabla 5. Puntaje CLIFF- SOFA

ORGANO /SISTEMA	Puntuación				
	0	1	2	3	4
Hígado (bilirrubinas)	<1,2	1,2 – 2,0	2,0 – 5,9	6,0- 11	>=12
Riñón (creatinina)	<1,2	1,2 – 1,9	2,0 – 3,4	3,5 – 4,9	>=5,0
Cerebral (grado de encefalopatía)	Sin encefalopatía	I	II	III	IV
Coagulación (INR)	<1,1	1,1 – 1,24	1,25 – 1,4	1,5- 2,5	>2,5 o Plaquetas < 20.000
Circulación (presión arterial media)	>=70	<70	Dopamina <= 5 Terlipresina o Dobutamina	Dopamina > 5 Epinefrina <=0,1 Norepinefrina <=0,1	Dopamina >15 Epinefrina >0,1 Norepinefrina >=0,1
Pulmonar (Pafi)	>400	301 - 400	201 - 300	101 – 200	<=100

Evalúa el grado de severidad según el compromiso multiorgánico. Mortalidad según score de ingreso del paciente: 0-1 puntos: mortalidad 0%; 2-3 puntos: mortalidad 6,4%; 4 -5 puntos: mortalidad 4,2%; 6 - 7 puntos: mortalidad 21,5%; 8 - 9 puntos: mortalidad 33,3%; 10-11 puntos: mortalidad 50%; 12 – 14%: 95,4%, >14 puntos: 95%. Fuente: los autores.

Otros estudios y reportes muestran que los niveles elevados de PCR con leucocitosis aumentan la severidad y la mortalidad de la falla hepática crónica agudizada, por lo que aparece el puntaje CLIF SOFA modificado denominado CLIF-C, que se caracteriza por ser dependiente del conteo de células blancas y edad. Este score es el resultado de $10 \times [0,33 \times \text{CLIF-SOFA} + 0,04 \times \text{edad} + 0,63 \times \text{Ln}(\text{leucocitos}) - 2]$.^{37,44} Algunos autores muestran evidencia de que el puntaje CLIFF-C en la unidad de cuidado intensivo, es mejor predictor de mortalidad a mediano y largo plazo en el contexto de falla hepática crónica agudizada, frente a las escalas MELD Y MELD-Na.⁴⁵

TRATAMIENTO Y CONSIDERACIONES SOBRE TRASPLANTE

El manejo de la falla hepática crónica agudizada se debe iniciar con el monitoreo en la unidad de cuidados intensivos, con soporte general y específico de órganos y sistemas (ventilación, hemodiálisis, fármacos y vasopresores). En algunos pacientes se decidirá tratar con interferón y rivabirina que pueden detener la progresión de la enfermedad y revierten la fibrosis en algunos casos.¹

El trasplante hepático es un tema controvertido ya que existen pocos datos en la literatura. En un estudio de 157 pacientes la presencia de falla hepática crónica agudizada no fue un predictor independiente de mortalidad postrasplante; incluso en los casos que tuvieron alta mortalidad a un año en la lista de espera. La supervivencia a un año postrasplante hepático es de 85% y a los 5 años de 80% en pacientes cuya etiología es hepatitis B.⁴⁸

La mayoría de países toma en cuenta el puntaje de MELD para asignar a un candidato para trasplante, sin tener en cuenta a los que tienen falla orgánica. Se propone el uso

del CLIF SOFA modificado, el cual mejora los criterios de selección reduciendo la probabilidad de muerte en pacientes en lista de espera, lo cual requiere una gran base de datos internacional para definir los criterios específicos de selección.^{48,49}

CONCLUSIONES

Es importante diferenciar la cirrosis descompensada de la falla hepática crónica agudizada debido a que la primera obedece a un proceso lento y progresivo, mientras la segunda es de curso rápido, casi siempre secundaria a causas extrahepáticas. Las tres características que comparten la cirrosis y la falla hepática agudizada son la disfunción multiorgánica, la reacción inflamatoria y la presencia de estrés, pero se podría concluir que son procesos moderados y paulatinos en pacientes con cirrosis con descompensación leve, y más severos y agudos en aquellos con falla hepática crónica agudizada.

La escala Child-Pugh es una herramienta de aproximación controvertida pero que permite recordar al clínico el compromiso orgánico múltiple de los pacientes con cirrosis. En el ámbito crónico en candidatos a trasplante hepático, son de mayor utilidad las puntuaciones MELD y MELD-Na. El concepto de falla hepática crónica agudizada se refiere a la presencia de falla orgánica múltiple, con o sin descompensación de cirrosis hepática, empleándose el puntaje CLIFF SOFA como un adecuado método predictor de mortalidad a 28 y 90 días.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no presentar conflictos de intereses.

REFERENCIAS

- Lefton H, Rosa A, Cohen M. Diagnosis and Epidemiology of Cirrhosis. *Med Clin N Am*. 2009;93(4):787-99, vii. doi: 10.1016/j.mcna.2009.03.002
- Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs JK. Liver cirrhosis. *Lancet*. 2014;383(9930):1749-61. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60121-5
- Fleming K, Aithal G, Solaymani-Dodaran M, Card T, West J. Incidence and prevalence of cirrhosis in the United Kingdom, 1992–2001: A general population-based study. *J Hepatol*. 2008;49(5):732-8. doi: 10.1016/j.jhep.2008.05.023
- Kamath P, Shah V. Overview of Cirrhosis In: Feldman V, Friedman LS, Brandt LJ, editors. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*. 11 ed. Philadelphia: Elsevier; 2016. p. 1254-60.e1
- Lucey MR, Mathurin P, Morgan TR. Alcoholic hepatitis. *N Engl J Med*. 2009;360(26):2758-69. doi: 10.1056/NEJMra0805786
- McClain CJ, Cohen DA. Increased tumor necrosis factor production by monocytes in alcoholic hepatitis. *Hepatology*. 1989;9(3):349-51. doi: 10.1002/hep.1840090302
- Thoma C, Day CP, Trenell MI. Lifestyle interventions for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease in adults: a systematic review. *J Hepatol*. 2012;56(1):255-66. doi: 10.1016/j.jhep.2011.06.010
- Stravitz RT, Lefkowitz JH, Fontana RJ, Gershwin ME, Leung PS, Sterling RK, et al. Autoimmune acute liver failure: proposed clinical and histological criteria. *Hepatology*. 2011;53(2):517-26. doi: 10.1002/hep.24080
- Páramo Hernández D, Otero Regino W, Pineda Ovalle L. Fibrogénesis hepática. *Rev Col Gastroenterol*. 2010;25(2):187–97
- Pinzani M, Rosselli M, Zuckermann M, Liver Cirrhosis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2011;25(2):281-290. doi: 10.1016/j.bpg.2011.02.009
- Bosch J, Garcia-Pagrin JC. Complications of cirrhosis. I. Portal hypertension. *J Hepatol*. 2000;32(1 Suppl):141-56. doi: 10.1016/S0168-8278(00)80422-
- Rockey D. Hepatic Fibrosis and Cirrhosis. In: McManus LM, Mitchell RN, editors. *Pathobiology of Human Disease: a dynamic encyclopedia of disease mechanisms* Elsevier; 2014. p. 1809–16.
- Bird TG, Ramachandran P, Thomson E. Decompensated liver cirrhosis. *Anaesthesia and Intensive Care Medicine*. 2015;16(4):180–185. <https://doi.org/10.1016/j.mpaic.2015.01.012>
- Soublett, J, Páez M, Aldana L. Cirrosis Hepática: características de la peritonitis bacteriana espontánea. *Gen*. 2017;71(2):68-73.
- A Arroyo V, Jimenez W. Complications of cirrhosis. II. Renal and circulatory dysfunction. Lights and shadows in an important clinical problem. *J Hepatol*. 2000;32(1 Suppl):157-70. doi: 10.1016/S0168-8278(00)80423-7
- Villanueva Bendek, I. (2004). Síndrome hepatorenal: Revisión de la literatura y análisis crítico de los criterios diagnósticos. *Rev Col Gastroenterol*. 2004;19(3):195-204.
- Erlly B, Carey WD, Kapoor B, McKinney JM, Tam M, Wang W. Hepatorenal syndrome: a review of pathophysiology and current treatment options. *Semin Intervent Radiol*. 2015;32(4):445-54. doi: 10.1055/s-0035-1564794
- Venkat D, Venkat KK. Hepatorenal syndrome. *South Med J*. 2010;103(7):654-661. doi: 10.1097/SMJ.0b013e3181e07751
- Belcher JM, Parikh CR, Garcia-Tsao G. Acute kidney injury in patients with cirrhosis: perils and promise. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(12):1550-8. doi: 10.1016/j.cgh.2013.03.018
- McCormick PA, Donnelly C. Management of hepatorenal syndrome. *Pharmacol Ther*. 2008;119(1):1-6. doi: 10.1016/j.pharmthera.2008.02.012
- Márquez-Aguirre AL, Canales-Aguirre AA, Gómez-Pinedo U, Gálvez-Gastélum FJ. Aspectos moleculares de la encefalopatía hepática. *Neurología*. 2010;25(4): 239-247. doi: 10.1016/j.nrl.2009.12.001
- Butterworth R. Complications of cirrhosis III. Hepatic encephalopathy. *J Hepatol*. 2000;32(1 Suppl):171-80. doi: 10.1016/S0168-8278(00)80424-9
- Butterworth R. Hepatic encephalopathy in alcoholic cirrhosis. *Handb Clin Neurol*. 2014;125:589-602. doi: 10.1016/B978-0-444-62619-6.00034-3
- Aguilar Reina J. Encefalopatía hepática. *Medicine*. 2022;11(11):652-659. doi: 10.1016/S0304-5412(12)70362-1
- Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, Tarter R, Weissenborn K, Blei AT. Hepatic encephalopathy—definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology*. 2002;35(3):716-21. doi: 10.1053/jhep.2002.31250
- Fallon MB, Abrams GA. Pulmonary dysfunction in chronic liver disease. *Hepatology*. 2000;32(4 Pt 1):859-65. doi: 10.1053/jhep.2000.7519
- Hernaez R, Solà E, Moreau R, Ginès P. Acute-on-chronic liver failure: an update. *Gut*. 2017;66(3):541-553. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312670
- Figueiredo A, Romero-Bermejo F, Perdigo R, Marcelino P. The end-organ impairment in liver cirrhosis: appointments for critical care. *Crit Care Res Pract*. 2012;2012:539412. doi: 10.1155/2012/539412
- Pudil R, Pelouch R, Praus R., Vašatová M, Hlek P. Heart failure in patients with liver cirrhosis. *Cor et Vasa*. 2013;55(4):e391-e396. <https://doi.org/10.1016/j.crvasa.2013.06.002>
- Gaduputi V, Abdulsamad M, Sakam S, Abbas N, Tariq N, Ihimoyan A. Systemic vascular resistance in cirrhosis: a predictor of severity?. *Hepat Med*. 2014;6:95-101. doi: 10.2147/HMER.S67036
- Poordad FF. Presentation and complications associated with cirrhosis of the liver. *Curr Med Res Opin*. 2015;31(5):925-37. doi: 10.1185/03007995.2015.1021905
- GarcíaTsao G, Parikh CR, Viola A.. Acute kidney injury in cirrhosis. *Hepatology*. 2008;48(6):2064-2077. doi: 10.1002/hep.22605
- Mookerjee RP, Stadlbauer V, Lidder S, Wright GA, Hodges SJ, Davies NA, Jalan R. Neutrophil dysfunction in alcoholic hepatitis superimposed on cirrhosis is reversible and predicts the outcome. *Hepatology*. 2007;6(3):831-840. doi: 10.1002/hep.21737
- Arroyo V, Garcia-Martinez R, Salvatella X. Human serum albumin, systemic inflammation, and cirrhosis. *J Hepatol*. 2014;61(2):396-407. doi: 10.1016/j.jhep.2014.04.012
- Abdel-Khalek E, El-Fakhry A, Helaly M, Hamed M, Elbaz O. Systemic inflammatory response syndrome in patients with liver cirrhosis. *Arab J Gastroenterol*. 2011;12(4):173-177. doi: 10.1016/j.ajg.2011.11.006
- Ferreira FL, Bota DP, Bross A, Melot C, Vincent JL. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *JAMA*. 2001;286(14):1754-8. doi: 10.1001/jama.286.14.1754

37. Moreau R, Jalan R, Gines P, Pavesi M, Angeli P, Cordoba J, Gerbes A. 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
38. Durand, F, Valla D. Assessment of the prognosis of cirrhosis: Child–Pugh versus MELD. *J Hepatol*. 2005;42 Suppl(1):S100-7. doi: 10.1016/j.jhep.2004.11.01
39. Onaca NN, Levy MF, Sanchez EQ, Chinnakotla S, Fasola CG, Thomas MJ, et al. A correlation between the pretransplantation MELD score and mortality in the first two years after liver transplantation. *Liver Transpl*. 2003;9(2):117-23. doi: 10.1053/jlts.2003.50027
40. Duan BW, Lu SC, Wang ML, Liu JN, Chi P, Lai W, et al. Liver transplantation in acute-on-chronic liver failure patients with high model for end-stage liver disease (MELD) scores: a single center experience of 100 consecutive cases. *J Surg Res*. 2013;183(2):936-943. doi: 10.1016/j.jss.2013.03.008
41. Ravindra BS, Surude R, Srinivas MG, Deviprasad S, Samarth A, Sawant, P. Comparison of CHILd, MELD and MELD-Na in Predicting Survival in Patients with Cirrhosis of Liver. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*. 2011;1(1):17. doi: 10.1016/S0973-6883(11)60037-6
42. Cooper GS, Bellamy P, Dawson NV, Desbiens N, Jr Fulkerson WJ, Goldman L, Landefeld CS. A prognostic model for patients with end-stage liver disease. *Gastroenterology*. 1997;113(4):1278-88. doi: 10.1053/gast.1997.v113.pm9322523
43. Jalan R, Saliba F, Pavesi M, Amorós A, Moreau R, Ginès P, Hopf C. Development and validation of a prognostic score to predict mortality in patients with acute-on-chronic liver failure. *J Hepatol*. 2014;61(5):1038-47. doi: 10.1016/j.jhep.2014.06.012
44. Stravitz RT. Acute-on-chronic liver failure—no longer an entity without definition. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol*. 2014;11:580–581. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2014.161>
45. Barosa R, Roque-Ramos L, Patita M, Nunes G, Fonseca J. CLIF-C ACLF score is a better mortality predictor than MELD, MELD-Na and CTP in patients with Acute on chronic liver failure admitted to the ward. *Rev. Esp. Enferm. Dig*. 2017;109(6): 399-405. <https://dx.doi.org/10.17235/reed.2017.4701/2016>
46. Cavallazzi R, Awe O, Vasu T, Hirani A, Vaid U, Leiby B, Kraft W, Kane G. Model for End-Stage Liver Disease score for predicting outcome in critically ill medical patients with liver cirrhosis. *Crit Care*. 2012;27(4):424.e1-6. doi: 10.1016/j.jccr.2011.11.014
47. Morimoto N, Okada K, Okita Y. The Model for End-Stage Liver Disease (MELD) Predicts Early and Late Outcomes of Cardiovascular Operations in Patients With Liver Cirrhosis. *Ann Thorac Surg*. 2013;96(5):1672–8. doi: 10.1016/j.athoracsur.2013.06.007
48. Lucidi V, Gusto T, Moreno C, Donckier V. Liver transplantation in the context of organ shortage: toward extension and restriction of indications considering recent clinical data and ethical framework. *Curr Opin Crit Care*. 2015;21(2):163–170. doi: 10.1097/MCC.0000000000000186
49. Jalan R, Pavesi M, Saliba F, Amorós A, Fernandez J, Holland-Fischer P, et al. The CLIF Consortium Acute Decompensation score (CLIF-C ADs) for prognosis of hospitalised cirrhotic patients without acute-on-chronic liver failure. *J Hepatol*. 2015;62(4):831-40. doi: 10.1016/j.jhep.2014.11.012

