

# Rol del lactato en pacientes con falla hepática

## Lactate Role in in Patients with Liver Failure

Recibido: 16 Febrero 2021 | Aceptado: 27 Abril 2021

CARMEN YANETTE SUÁREZ QUINTERO

Profesora del Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana. Gastroenterología-Hepatología, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3841-1484>

CARLOS ERNESTO LOMBO MORENO<sup>a</sup>

Estudiante de la Especialización en Medicina Interna, Facultad de Medicina Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6392-7554>

### RESUMEN

Desde finales del siglo XX, se han estudiado las concentraciones de lactato como marcador pronóstico en los pacientes críticamente enfermos y como meta en su reanimación. En pacientes con enfermedad hepática, se dificulta la interpretación de las cantidades de lactato, dado su mecanismo de producción fisiopatológico. Sin embargo, existe evidencia sobre la relación del lactato y mortalidad en el paciente con la enfermedad hepática aguda o crónica en el paciente críticamente enfermo. Además, se ha postulado el lactato como predictor de beneficio de trasplante hepático y marcador pronóstico temprano posterior al trasplante hepático. De acuerdo con lo anterior, es relevante el estudio y la adecuada interpretación del lactato en los pacientes con enfermedad hepática.

### Palabras clave

hiperlactatemia; fallo hepático; sepsis; enfermedad crítica; trasplante de hígado.

### ABSTRACT

Since the end of the 20<sup>th</sup> century, the lactate levels have been studied as a prognostic marker in critically ill patients and as a goal in their resuscitation. In patients with liver disease, the interpretation of lactate levels presents some difficulty given its pathophysiological production mechanism. However, there is evidence on the relationship between lactate levels and mortality in patients with acute or chronic liver disease in critically ill patients. In addition, lactate has been postulated as a predictor of benefit from liver transplantation and an early prognostic marker after liver transplantation. Thus, the study and adequate interpretation of lactate in patients with liver disease is relevant.

### Keywords

hyperlactatemia; liver failure; sepsis; critical care; liver transplantation.

<sup>a</sup> Autor de correspondencia: [carloslombom@javeriana.edu.co](mailto:carloslombom@javeriana.edu.co)

*Cómo citar:* Suárez Quintero CY, Lombo Moreno CE. Rol del lactato en pacientes con falla hepática. Univ. Med. 2021;62(3). <https://doi.org/10.11144/Javeriana.umed62-3.lact>

### Introducción

Desde los estudios de Weil (1-3), se ha utilizado la concentración sérica del lactato como marcador de la perfusión en pacientes críticamente enfermos (4). En 1983 se propone (5), basándose en el estudio de Orringer et al. (6), que la disminución en la concentración de lactato en

el cuerpo humano era un fenómeno que se desarrollaba rápidamente y que, por lo tanto, la medida repetida del lactato podría servir como un indicador de la respuesta a la terapia instaurada.

Múltiples estudios observacionales en pacientes septicémicos han evaluado con buenos resultados el lactato como estrategia de reanimación (7). En un estudio con pacientes con lactato  $\geq 3$  meq/L por cualquier etiología (excepto falla hepática) hospitalizados en unidades de cuidado intensivo (UCI), una reducción del 20% del lactato a las 2 horas redujo el riesgo de mortalidad y de estancia en la UCI (8). Por lo tanto, su uso está avalado en la práctica clínica actual (9). Sin embargo, los estudios que utilizan la depuración de ácido láctico como meta de reanimación no han identificado como subgrupo a los pacientes con enfermedad hepática.

Esta población requiere un abordaje especial, ya que el hígado es responsable del 60% de la depuración del lactato. Además, dado que este órgano es vulnerable a la disfunción circulatoria secundaria causada por sepsis, es relevante la contribución del daño hepático a la hiperlactatemia (10). Por otra parte, la hiperlactatemia persistente puede ser difícil de interpretar, porque es posible que los pacientes con enfermedad hepática crónica tengan hiperlactatemia sin presencia de hipoperfusión (11,12). Por tal razón, la siguiente revisión plantea evaluar el papel del ácido láctico en pacientes con falla hepática. De forma secuencial, se presenta la fisiopatología de la hiperlactatemia, el papel de la hiperlactatemia en el paciente hospitalizado en la UCI con falla hepática, el papel de la hiperlactatemia en pacientes con choque séptico y falla hepática y, finalmente, el papel del lactato como predictor de requerimiento de trasplante hepático y de respuesta a este.

## Metodología

Se realizó una búsqueda bibliográfica en las plataformas PubMed, Cochrane y Scopus con los términos MeSH: “Lactic Acid” AND “Liver

Failure” AND “adult”, de la cual se obtuvieron 49 resultados. Se seleccionaron los artículos en los que los términos MeSH aparecían en el título o en el resumen. Dentro de las referencias de los artículos, se incluyeron adicionalmente aquellos en los que los términos de búsqueda aparecieron en el título.

## Fisiopatología

Una persona sana produce al día 1500 mmol de lactato al día y mantiene una concentración sérica normal menor de 1 meq/l (13). La producción de lactato se lleva a cabo desde el metabolismo como parte de la glucólisis celular. Este lactato producido es metabolizado principalmente por los hepatocitos a través del ciclo de Cori (14). En caso de que la célula aumente sus requerimientos energéticos, se iniciaría el proceso de glucólisis. Sin embargo, este proceso requiere dinucleótido de adenina y nicotinamida (NAD+) como aceptador de electrones. Este compuesto precisa que se recicle a través del NAD reducido. Una manera de suplir este NAD+ es a través de la transferencia de electrones de este NAD+ al piruvato. De tal manera, se da la formación de lactato utilizando la lactato deshidrogenasa (15).

La hiperlactatemia se produce de varias condiciones patológicas, dentro de las que se encuentran la falla hepática y la enfermedad renal, esto debido a que estos órganos se encargan de la depuración del lactato. Los pacientes con cirrosis hepática presentan una depuración del lactato 3 veces más lenta comparada con controles sanos al ser sometidos a actividad física (16). Sin embargo, no se descartan otros posibles mecanismos de hiperlactatemia asociados, dentro de los que se encuentra la glucólisis acelerada en la región esplácnica (17,18).

Las concentraciones de lactato, además de ser un subproducto del mecanismo de producción energético celular, también están relacionadas con los procesos patológicos secundarios a la enfermedad hepática. Es conocido que el lactato elevado se correlaciona con la

severidad de la encefalopatía hepática (19). Sin embargo, aunque existe una relación entre hiperlactatemia y encefalopatía hepática (20), no es claro cuál antecede a la otra. Una de las hipótesis formuladas respecto a la relación entre hiperlactatemia y encefalopatía hepática es que los pacientes con concentraciones elevadas de amonio presentan inhibición de la enzima  $\alpha$ -cetoglutarato deshidrogenasa. Esta inhibición afecta el proceso de oxidación de la glucosa, aumenta la concentración del lactato y altera, de esta manera, las fuentes energéticas disponibles para uso por parte del cerebro (21). Además, el tratamiento con terlipresina en pacientes con falla hepática aguda ha evidenciado mejoría de la perfusión cerebral y disminución en la concentración del lactato. Ello sugiere que la falla hepática aguda precede a la hiperlactatemia (22).

### Hiperlactatemia y falla hepática en el paciente hospitalizado en la unidad de cuidado intensivo

La depuración del lactato se asocia de forma inversamente proporcional con la mortalidad en pacientes críticamente enfermos. Por tal razón, se ha recomendado en pacientes con choque séptico utilizar el lactato como guía en la reanimación (23). En pacientes con diagnóstico previo de cirrosis, insuficiencia hepática aguda sobre crónica (IHAC) o insuficiencia hepática aguda, el lactato ha demostrado su utilidad como marcador pronóstico, como meta de tratamiento y como guía en la toma de decisiones.

El lactato es útil para predecir la mortalidad en pacientes cirróticos críticamente enfermos. Pacientes con cirrosis quienes ingresaron a la UCI con hiperlactatemia presentaban mayores tasas de mortalidad a los 28 días. Además, la depuración del lactato menor al 30 % en 12 horas y la persistencia de hiperlactatemia a 24 horas predecían de manera más precisa la mortalidad a 28 días con un área bajo la curva del 78 % (24). Otro uso del lactato en pacientes cirróticos se asocia con la medición de la glucosa ya que, en combinación, se han estudiado como predictores

de disfunción hepática y renal y como predictores de mortalidad (25).

En pacientes con IHAC hay una elevada incidencia de mortalidad. Pacientes que tenían concentraciones elevadas de lactato (entre 3 y 10,3 mg/dl) al ingreso a la UCI presentaron una mayor mortalidad durante su estancia en este servicio (OR: 1,08; IC95 %: 1,01-1,15) (26). Por otra parte, disminuyó la mortalidad de aquellos pacientes con una mayor depuración del lactato. En pacientes hospitalizados en UCI por cirrosis o por IHAC, aproximadamente, por cada 10 % de descenso en la depuración del lactato en las primeras 24 horas, se observaba una disminución de la mortalidad intrahospitalaria del 15 % (27).

En pacientes con falla hepática aguda inducida por acetaminofén, el lactato también ha demostrado su utilidad como predictor de mortalidad. Sin embargo, aunque la hiperlactatemia aumenta la sensibilidad de los criterios del King College para trasplante hepático, reduce la especificidad de estos criterios a una cifra inferior al 50 %, por lo que no se ha incluido como parte de estos (28). El lactato también se ha asociado con un peor pronóstico en pacientes con falla hepática fulminante de otras causas (29,30); no obstante, su utilidad no solo es evidente como marcador pronóstico, sino para definir qué tipo de tratamiento seguir. En pacientes con falla hepática fulminante, las concentraciones de lactato menores a 3 mg/dl asociadas con otras variables de evaluación hemodinámica y neurológica se han vinculado con la pertinencia de uso de terapia MARS (por su nombre en inglés *Molecular Adsorbent Recirculating System*), para evitar así trasplantes hepáticos no requeridos (31). Además, existen otros modelos pronósticos, como el BiLE (bilirrubina, lactato y etiología), cuya sensibilidad es del 79 % y su especificidad es del 84 % para predecir muerte o requerimiento de trasplante hepático (32).

El lactato también es útil en pacientes con enfermedad hepática severa secundaria a embarazo (ya sea por esteatosis asociada al embarazo o hipertensión arterial/eclampsia). Aunque esta enfermedad tiene usualmente un pronóstico favorable, un punto de corte del

lactato mayor a 2,8 mg/dl al ingreso es predictor de muerte o trasplante hepático en estas pacientes (sensibilidad del 73 % y especificidad del 75 %) (33). También se ha investigado en el contexto de hemorragia de vías digestivas altas de origen variceal, donde la hiperlactatemia se asocia con mayor mortalidad (34). Además, el lactato se ha utilizado, junto con la glucosa, como predictor de disfunción hepática y renal en pacientes cirróticos (25).

Cabe aclarar que la mayoría de los estudios mencionados tienen una gran cantidad de sesgos secundarios a sus características retrospectivas o falta información respecto a la etiología de cirrosis o falla hepática aguda causante del ingreso a UCI. Se requieren estudios prospectivos para validar el lactato como marcador pronóstico en diferentes grupos de pacientes críticos.

### **Hiperlactatemia en pacientes con enfermedad hepática y choque séptico**

Un subgrupo de pacientes críticos que requieren especial atención es el grupo de pacientes con falla hepática y choque séptico asociado, debido a la dificultad para interpretar la hiperlactatemia en ellos.

Pacientes con falla hepática aguda podrían tener una mayor susceptibilidad para el desarrollo de infecciones bacterianas. Ello, comparados con controles sin enfermedad hepática, se asocian con una circulación hiperdinámica, mayores concentraciones de lactato y una actividad elevada del sistema renina-angiotensina-aldosterona al desarrollar choque séptico (35). Aunque estos resultados fueron reportados en un estudio retrospectivo donde es posible que los pacientes con falla hepática aguda se encontraran con una mayor afectación por su choque séptico, es posible que estos pacientes tuvieran una menor respuesta fisiológica al mismo agente nocivo. Además, se evidenció una mayor mortalidad en el grupo de pacientes con enfermedad hepática (90 % vs. 47 %). En cuanto a pacientes con cirrosis avanzada, estos también presentan una mayor mortalidad, al desarrollar choque séptico comparado con

controles sin cirrosis avanzada (36 % vs. 21 %). La hiperlactatemia y la neumonía se asociaron con este desenlace (36). De acuerdo con lo anterior, independientemente de la causa fisiológica que explique la hiperlactatemia, las cantidades elevadas de lactato tanto en pacientes con falla hepática aguda como en crónica se relacionan con una mayor mortalidad en pacientes con choque séptico.

### **El lactato como predictor y pronóstico pre y postrasplante**

El lactato puede ser útil para determinar qué pacientes se beneficiarían del trasplante hepático. Aunque usualmente se utiliza el puntaje del *Model End stage Liver Disease* (MELD) (37), un estudio retrospectivo evidenció que pacientes en presencia del síndrome de distrés respiratorio agudo o con un lactato mayor a 5 mmol/L presentaban una supervivencia a un año del 33 %, comparado con un 82 % de supervivencia de quienes no presentaban ninguno de los anteriores (38). Por otra parte, existen estudios en los cuales el lactato se incluye dentro del puntaje MELD y logra una mayor predicción en la mortalidad a 30 días, con un área bajo de la curva del 71 % utilizando MELD vs. un 80 % utilizando MELD más lactato (39).

Además, el lactato podría ser útil para evaluar la respuesta del paciente al trasplante hepático. En pacientes evaluados en el momento inmediatamente posterior al trasplante, las concentraciones de lactato se relacionan con una mortalidad a 30 días con un área bajo de la curva del 77 %. Sin embargo, la escala MELD posoperatoria fue superior con una área bajo la curva de 81 % (40). Por otra parte, pacientes con depuración del lactato en las primeras 6 horas menor al 25 % predicen una mala respuesta inicial del injerto, con una sensibilidad del 95 % y una especificidad del 89 %, siendo superior a las escalas CHILD-Pugh y MELD (41).

## Conclusión

Aunque la interpretación de las concentraciones de lactato en pacientes con enfermedad hepática representa una dificultad para el médico clínico, en el contexto del paciente crítico existe una relación entre estas y la mortalidad del paciente con falla hepática aguda o crónica, principalmente en pacientes con choque séptico. El lactato también es útil para determinar qué pacientes podrían beneficiarse de trasplante hepático y para predecir la mortalidad postrasplante; incluso el lactato como complemento dentro de otras escalas de clasificación (BiLE o MELD más lactato) en estudios retrospectivos ha evidenciado una mejoría en las características operativas de estas escalas. Sin embargo, dado que estos resultados están basados en estudios retrospectivos y con un tamaño de muestra bajo, no es posible realizar una recomendación para su uso sistemático. Por todo lo anterior, el uso del lactato como marcador pronóstico y como meta de reanimación es un tema de interés tanto en hepatología como en el contexto de la UCI.

## Conflicto de intereses

No se reportan conflictos de intereses.

## Agradecimientos

Al servicio de Gastroenterología del Hospital Universitario San Ignacio.

## Referencias

1. Broder G, Weil MH. Excess lactate: an index of reversibility of shock in human patients. *Science*. 1984; (80). <https://doi.org/10.1126/science.143.3613.1457>
2. Weil MH, Afifi AA. Experimental and clinical studies on lactate and pyruvate as indicators of the severity of acute circulatory failure (shock).

*Circulation*. 1970;41(6):989-1001. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.41.6.989>

3. Peretz DI, Mcgregor M, Dossetor JB. Lactic acidosis: a clinically significant aspect of shock. *Can Med Assoc J*. 1964;90(11):673-5.

4. Vincent JL, De Backer D. Circulatory shock. *N Engl J Med*. 2013;369(18):17-26-34. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1208943>

5. Vincent JL, Dufaye P, Berre J, Leeman M, Degaute JP, Kahn RJ. Serial lactate determinations during circulatory shock. *Crit Care Med*. 1983;11(6):449-51. <https://doi.org/10.1097/00003246-198306000-00012>

6. Orringer CE, Eustace JC, Wunsch CD, Gardner LB. Natural history of lactic acidosis after grand-mal seizures. *N Engl J Med*. 1977;297(15):796-9. <https://doi.org/10.1056/nejm197710132971502>

7. Vincent J-L, Quintairos E Silva A, Couto L Jr, Taccone FS. The value of blood lactate kinetics in critically ill patients: A systematic review. *Crit Care*. 2016;20(1):257. <https://doi.org/10.1186/S13054-016-1403-5>

8. Jansen TC, Van Bommel J, Schoonderbeek FJ, et al. Early lactate-guided therapy in intensive care unit patients: A multicenter, open-label, randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010. <https://doi.org/10.1164/rccm.200912-1918OC>

9. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Sleeswijk Visser SJ, van der Klooster JM, Lima AP, et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med*. 2004;182(6):752-61. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000117317.18092.E4>

10. Hernández G, Bellomo R, Bakker J. The ten pitfalls of lactate clearance in sepsis. *Intensive Care Med*.

2019;45(1):82-5. <https://doi.org/10.1007/s00134-018-5213-x>

11. Alegría L, Vera M, Dreyse J, Carpio D, Henriquez C, Gajardo D, et al. A hypoperfusion context may aid to interpret hyperlactatemia in sepsis-3 septic shock patients: a proof-of-concept study. *Ann Intensive Care*. 2017;7(1):29. <https://doi.org/10.1186/s13613-017-0253-x>

12. Hernández G, Luengo C, Bruhn A, Kattan E, Friedman G, Ospina-Tascon GA, et al. When to stop septic shock resuscitation: clues from a dynamic perfusion monitoring. *Ann Intensive Care*. 2014;4:30. <https://doi.org/10.1186/s13613-014-0030-z>

13. Nichol AD, Egi M, Pettila V, Bellomo R, French C, Hart G, et al. Relative hyperlactatemia and hospital mortality in critically ill patients: A retrospective multi-centre study. *Crit Care*. 2010;14(1):R25. <https://doi.org/10.1186/cc8888>

14. Levy B. Lactate and shock state: the metabolic view. *Curr Opin Crit Care*. 2006;12(4):315-21. <https://doi.org/10.1097/01.ccx.0000235208.77450.15>

15. García-Álvarez M, Marik P, Bellomo R. Stress hyperlactataemia: present understanding and controversy. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2(4):339-47. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(13\)70154-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(13)70154-2)

16. Almenoff PL, Leavy J, Weil MH, Goldberg NB, Vega D, Rackow EC. Prolongation of the half-life of lactate after maximal exercise in patients with hepatic dysfunction. *Crit Care Med*. 1989;17(9):870-3. <https://doi.org/10.1097/00003246-198909000-00004>

17. Jeppesen JB, Mortensen C, Bendtsen F, Møller S. Lactate metabolism in chronic liver disease. *Scand J Clin Lab Invest*.

2013;73(4):293-9. <https://doi.org/10.3109/00365513.2013.773591>

18. Clemmesen JO, Hoy CE, Kondrup J, Ott P. Splanchnic metabolism of fuel substrates in acute liver failure. *J Hepatol*. 2000;33(6):941-8. [https://doi.org/10.1016/S0168-8278\(00\)80126-9](https://doi.org/10.1016/S0168-8278(00)80126-9)

19. Yao H, Sadoshima S, Fujii K, et al. Cerebrospinal fluid lactate in patients with hepatic encephalopathy. *Eur Neurol*. 1987;27(3):182-7. <https://doi.org/10.1159/000116153>

20. Tofteng F, Larsen FS. Monitoring extracellular concentrations of lactate, glutamate, and glycerol by in vivo microdialysis in the brain during liver transplantation in acute liver failure. *Liver Transplant*. 2002;8(3):302-5. <https://doi.org/10.1053/jlts.2002.32283>

21. Lai JC, Cooper AJ. Brain alpha-ketoglutarate dehydrogenase complex: kinetic properties, regional distribution, and effects of inhibitors. *J Neurochem*. 1986;47(5):1376-86. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.1986.tb00768.x>

22. Eefsen M, Dethloff T, Frederiksen HJ, Hauerberg J, Hansen BA, Larsen FS. Comparison of terlipressin and noradrenalin on cerebral perfusion, intracranial pressure and cerebral extracellular concentrations of lactate and pyruvate in patients with acute liver failure in need of inotropic support. *J Hepatol*. 2007;47(3):381-6. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2007.04.015>

23. Levy MM, Evans LE, Rhodes A. The surviving sepsis campaign bundle: 2018 update. *Crit Care Med*. 2018;46(6):997-1000. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000003119>

24. Drolz A, Horvatits T, Rutter K, Landahl F, Roedl K, Meersseman P, et al. lactate improves prediction of short-term mortality in critically ill patients

- with cirrhosis: a multinational study. *Hepatology*. 2019;69(1):258-69. <https://doi.org/10.1002/hep.30151>
25. Freire Jorge P, Wieringa N, de Felice E, van der Horst ICC, Oude Lansink A, Nijsten MW. The association of early combined lactate and glucose levels with subsequent renal and liver dysfunction and hospital mortality in critically ill patients. *Crit Care*. 2017;21(1):1-11. <https://doi.org/10.1186/s13054-017-1785-z>
26. Cardoso FS, Abraldes JG, Sy E, Ronco JJ, Bagulho L, Mcphail MJ, et al. Lactate and number of organ failures predict intensive care unit mortality in patients with acute-on-chronic liver failure. *Liver Int*. 2019;39(7):1271-80. <https://doi.org/10.1111/liv.14083>
27. Gao F, Huang XL, Cai MX, Lin MT, Wang BF, Wu W, et al. Prognostic value of serum lactate kinetics in critically ill patients with cirrhosis and acute-on-chronic liver failure: a multicenter study. *Aging (Albany NY)*. 2019;11(13):4446-62. <https://doi.org/10.18632/aging.102062>
28. Schmidt LE, Larsen FS. Prognostic implications of hyperlactatemia, multiple organ failure, and systemic inflammatory response syndrome in patients with acetaminophen-induced acute liver failure. *Crit Care Med*. 2006;34(2):337-43. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000194724.70031.B6>
29. MacQuillan GC, Seyam MS, Nightingale P, Neuberger JM, Murphy N. Blood lactate but not serum phosphate levels can predict patient outcome in fulminant hepatic failure. *Liver Transplant*. 2005;11(9):1073-9. <https://doi.org/10.1002/lt.20427>
30. Du WB, Pan XP, Li LJ. Prognostic models for acute liver failure. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2010;9(2):122-8.
31. Novelli G, Rossi M, Ferretti G, et al. Predictive criteria for the outcome of patients with acute liver failure treated with the albumin dialysis molecular adsorbent recirculating system. *Ther Apher Dial*. 2009;13(5):404-412. <https://doi.org/10.1111/j.1744-9987.2009.00759.x>
32. Hadem J, Stiefel P, Bahr MJ, Pugliese F, Ruberto F, Lai Q, et al. Prognostic Implications of Lactate, Bilirubin, and Etiology in German Patients With Acute Liver Failure. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6(3):339-45. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2007.12.039>
33. Westbrook RH, Yeoman AD, Joshi D, Heaton ND, Quaglia A, O'Grady JG, et al. Outcomes of severe pregnancy-related liver disease: Refining the role of transplantation. *Am J Transplant*. 2010;10(11):2520-2526. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2010.03301.x>
34. Chandnani S, Rathi P, Udgirkar SS, Sonthalia N, Contractor Q, Jain S. Clinical utility of risk scores in variceal bleeding. *Arq Gastroenterol*. 2019;56(3):286-93. <https://doi.org/10.1590/s0004-2803.201900000-54>
35. Tsai MH, Chen YC, Lien JM, Tian YC, Peng YS, Fang JT, et al. Hemodynamics and metabolic studies on septic shock in patients with acute liver failure. *J Crit Care*. 2008;23(4):468-72. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2008.04.006>
36. Okonkwo E, Rozario N, Heffner AC. Presentation and outcomes of end stage liver disease patients presenting with septic shock to the emergency department. *Am J Emerg Med*. 2020;38(7):1408-13. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2019.11.039>
37. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: liver transplantation. *J*

Hepatology. 2016;64(2):433-85. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.10.006>

38. Michard F, Teboul JL. Predicting fluid responsiveness in ICU patients: a critical analysis of the evidence. *Chest*. 2002;121(6):2000-8. <https://doi.org/10.1378/chest.121.6.2000>

39. Cardoso NM, Silva T, Basile-Filho A, Mente ED, Castro-E-Silva O. A new formula as a predictive score of post-liver transplantation outcome: postoperative MELD-lactate. *Transplant Proc*. 2014;46(5):1407-12. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2013.12.067>

40. Basile-Filho A, Nicolini EA, Auxiliadora-Martins M, Silva Jr O de CE. The use of perioperative serial blood lactate levels, the APACHE II and the postoperative MELD as predictors of early mortality after liver transplantation. *Acta Cir Bras*. 2011;26(6):535-40. <https://doi.org/10.1590/s0102-86502011000600021>

41. Wu JF, Wu RY, Chen J, Ouyang B, Chen MY, Guan XD. Early lactate clearance as a reliable predictor of initial poor graft function after orthotopic liver transplantation. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2011;10(6):587-92. [https://doi.org/10.1016/S1499-3872\(11\)60100-8](https://doi.org/10.1016/S1499-3872(11)60100-8)