



RÉSUMÉS EM CASES

Épisode 148 – Urgences hépatiques partie 1 ; Insuffisance hépatique aiguë, encéphalopathie hépatique, syndrome hématorénal, interprétation des bilans hépatiques & médicaments à éviter

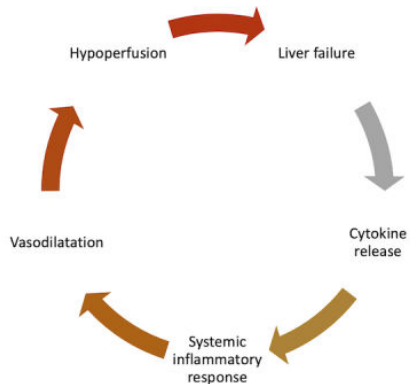
Avec Dr Walter Himmel et Dr Brian Steinhart

Préparé par Anton Helman et Jennifer He, novembre 2020

Traduction libre par Juliette Lacombe, janvier 2023

Insuffisance hépatique aiguë

Les patients souffrant d'insuffisance hépatique aiguë peuvent progresser vers une défaillance multi organique si le traitement n'est pas instauré rapidement. La libération de cytokines dans l'insuffisance hépatique et la nécrose déclenche une réponse inflammatoire systémique, provoquant une vasodilatation et une hypoperfusion.



Les patients atteints de cirrhose hépatique sont plus à risque d'**infections bactériennes** en raison de l'affaiblissement du système immunitaire, de l'**hypertension portale** due à l'augmentation du débit veineux portal et de la résistance hépatique, de **thromboses** dues à des altérations complexes des facteurs de coagulation et à l'hypoalbuminémie, et des **hémorragies** dues à l'hypertension portale et à une coagulopathie. Les patients atteints d'hépatopathie peuvent présenter une diminution de la gluconéogenèse (entraînant une **hypoglycémie**), une diminution du métabolisme des lactates (entraînant une **acidose métabolique**) et une diminution du métabolisme de l'ammoniac (entraînant une **hyperammonémie**). Tous ces éléments doivent être pris en considérations dans la prise en charge à l'urgence des patients atteints d'insuffisance hépatique aiguë.

Déclencheurs de décompensation chez les patients atteints de maladie hépatique : Recherchez attentivement les infections

Les **infections** sont un déclencheur commun à haut risque d'insuffisance hépatique aiguë chez les patients atteints de maladie hépatique chronique et peuvent se présenter de manière frustrante, comme chez le patient immunodéprimé. L'urgentiste doit alors procéder à la recherche approfondie d'une infection sous-jacente. La **pneumonie**, le **SDRA** et la **septicémie** sont les diagnostics les plus courants chez les patients atteints de maladie hépatique terminale admis aux soins intensifs. Ces patients présentent également un risque élevé d'**infections urinaires**, de **C. Diff** et de **péritonite bactérienne spontanée**. Le seuil de traitement de la septicémie doit être bas.

Les autres déclencheurs courants sont la **consommation d'alcool**, l'**intoxication à l'acétaminophène**, les **effets indésirables médicamenteux**, les **traumatismes**, les **saignements gastro-intestinaux** et les **troubles électrolytiques**. Les déclencheurs subtils courants comprennent la **constipation** (l'augmentation du temps de transit intestinal augmente le taux d'ammoniac) et la **malnutrition**.

Causes d'insuffisance hépatique aiguë en l'absence d'hépatopathie connue

L'**ischémie hépatique** due à un choc (« foie de choc ») est une cause fréquente d'insuffisance hépatique aiguë à l'urgence, où le traitement vise la cause sous-jacente du choc.

Les **pathologies courantes provoquant une insuffisance hépatique aiguë fulminante** doivent être considérées :

- Toxicité de l'acétaminophène
- Lésion hépatique d'origine médicamenteuse
- Maladies hépatiques virales
- Maladies auto-immunes
- Toxicité des champignons
- Maladie de Wilson

***Perle** : Comme le recommande l'Association pour l'étude des maladies du foie, mesurez le taux d'acétaminophène chez tous les patients souffrant d'insuffisance hépatique aiguë (sachant qu'une prise « thérapeutique » n'exclut pas une toxicité à l'acétaminophène) et fixez un seuil bas pour débiter le NAC en cas de suspicion de toxicité à l'acétaminophène.*

Fausse croyance : une fausse croyance fréquente est que les patients souffrant d'insuffisance hépatique aiguë auront la jaunisse. La jaunisse peut ne pas être présente malgré une insuffisance hépatique aiguë sévère décompensée.

Traitement de l'insuffisance hépatique aiguë à l'urgence

Hypoperfusion/vasodilatation - nos experts recommandent des **produits sanguins** pour le patient en état de choc secondaire à une hémorragie, **une réanimation liquidienne avec du NS** pour le patient en insuffisance hépatique qui ne saigne pas, et d'envisager l'administration

d'albumine IV chez les patients avec un syndrome hépatorénal, une encéphalopathie hépatique et un faible taux d'albumine, chez les patients qui ont subi une paracentèse avec retrait de >5L et ceux atteints de péritonite bactérienne.

Infections bactériennes – débiter rapidement des **antibiotiques** chez les patients avec une insuffisance hépatique aiguë suspectée d'être déclenchée par une infection.

Hypoglycémie - un piège fréquent dans la prise en charge des patients atteints d'insuffisance hépatique aiguë est le traitement inadéquat de l'hypoglycémie. Le maintien d'une glycémie normale peut prévenir la cétose de jeûne, l'acidocétose et l'acidose lactique. Un bolus de dextrose à 50 % peut ne pas constituer un traitement adéquat en raison de l'épuisement des réserves de glycogène ; une perfusion d'entretien de D10W ou D25W doit être administrée après le bolus.

Hyperammonémie - les taux d'ammoniac ne sont pas fiables et peuvent être trompeurs ; les patients souffrant d'insuffisance hépatique aiguë et d'encéphalopathie hépatique doivent être présumés avoir des taux d'ammoniac élevés et être traités par lactulose et/ou PEG et rifaximine en conséquence.

Démystifier les enzymes hépatiques et les tests de la fonction hépatique en urgences hépatiques

Enzymes hépatiques (AST, ALT, PALc, GGT) et tests de la fonction hépatique - **LFT** (INR, PTT, albumine, bilirubine) sont des termes qui sont souvent utilisés à tort de manière interchangeable. La principale différence entre les enzymes hépatiques et les LFT est que les premières mesurent le degré de mort cellulaire/insultes subies par le foie, tandis que les seconds concernent la capacité de synthèse du foie - le métabolisme hépatique.

Enzymes hépatiques

Les lésions des hépatocytes entraînent une nécrose et provoquent une élévation des transaminases. L'ALT est la plus spécifique pour une pathologie hépatique. La PALc se trouve dans les os et le foie et est généralement élevée dans les maladies biliaires obstructives. Une GGT élevée, proportionnelle à une PALc élevée, peut aider à distinguer une maladie hépatique d'une maladie osseuse.

Le degré d'élévation des enzymes hépatiques peut aider à orienter le diagnostic différentiel :

- Élévation légère : jusqu'à 5x la normale – stéatose hépatique, cirrhose hépatique en phase terminale, maladie hépatique infiltrante
- Élévation modérée : 5-10x la normale - maladies hépatiques liées à l'alcool, maladies hépatocellulaires et cholestatiques chroniques
- Élévation sévère : >15 x la normale - insuffisance hépatique aiguë y compris hépatite virale, toxicité à l'acétaminophène, foie de choc, HELLP

Le rapport communément connu de 2:1 AST:ALT est suggestif d'une maladie alcoolique du foie, avec la réserve que d'autres conditions telles que la NASH, l'hépatite C et la rhabdomyolyse peuvent avoir un rapport d'enzymes hépatiques similaire.

Perle : dans la cholestase, la première enzyme à augmenter est souvent l'ALT, qui précède l'élévation de la PALc.

Classe de maladie hépatique	Taux d'AST et d'ALT	Taux de PALc	Taux de bilirubine	Taux d'albumine	Temps de thrombine
Pathologies hépatocellulaires aiguës	Élévation marquée	N à élevé, <3x la normale	élevé	N	N; INR > 1,5 indique une lésion sévère
Pathologies hépatocellulaires chroniques	Élévation modérée	N à élevé <3x la normale	N ou élevé	N ou diminué	N ou prolongé (ne va pas se corriger avec de la vitamine K IV)
Cholestase aiguë	N ou élévation marquée	N à élevé	N à élevé	N	N
Cholestase chronique	N à modérément élevé	Élevé >4x normale	Élevé	N ou diminué	N ou prolongé (peut se corriger avec l'administration de vitamine K)
Infiltrative	N ou modérément élevé	Élevé > 4x normale	N ou élévation légère	N	N ou changements modérés

LFTs

Albumine - l'hypoalbuminémie se retrouve non seulement chez les patients atteints d'une maladie du foie, mais aussi chez ceux qui présentent un syndrome néphrotique, une entéropathie avec perte de protéines, une insuffisance cardiaque et une malnutrition.

INR - si l'INR est élevé chez de nombreux patients atteints d'une maladie du foie et peut aider à prédire le pronostic, un patient atteint d'une maladie hépatique avec un INR élevé n'est pas nécessairement exposé à un risque accru d'hémorragie, et un INR élevé chez un patient atteint d'une maladie hépatique n'exclut pas la possibilité d'une thrombose.

Bilirubine - le taux de bilirubine conjuguée sérique ne s'élève pas tant que le foie n'a pas perdu 50 % de sa capacité d'excrétion ; bien qu'une bilirubine élevée puisse suggérer une mauvaise fonction hépatique, elle

ne peut pas distinguer une maladie hépatocellulaire, cholestatique ou infiltrative du foie et peut être normale ou élevée dans chaque cas.

Le **score MELD** stratifie la gravité de la maladie hépatique au stade terminal pour la planification de la transplantation et tient compte de la créatinine, l'INR, la bilirubine, le sodium et la thérapie de remplacement rénal. Il est peu sensible, mais ses composantes sont utiles à l'urgence pour avoir une idée générale de la gravité de la maladie.

Médicaments à ajuster ou à éviter chez les patients avec hépatopathie et en urgences hépatiques

La susceptibilité aux effets indésirables des médicaments augmente avec l'altération de la fonction hépatique. En général, éviter les **sédatifs** (benzodiazépines, opioïdes, antihistaminiques, antiémétiques) chez les patients atteints d'une maladie hépatique grave.

Opioïdes

Aucun opioïde n'est idéal chez le patient avec hépatopathie. La morphine a des métabolites toxiques qui peuvent d'avantage s'accumuler chez ces patients ; l'hydromorphone a une élimination altérée. Si des opioïdes sont nécessaires, nos experts recommandent **le fentanyl par voie IV** et **l'hydromorphone par voie orale** à des doses plus faibles avec un intervalle plus long entre les doses (par exemple, hydromorphone 0,5 mg PO q 8h) au congé. Envisagez la kétamine IV comme une alternative aux opioïdes.

Acétaminophène

Une fausse croyance est que l'acétaminophène est strictement contre-indiqué chez tous les patients souffrant d'une maladie hépatique. Lorsque la maladie est légère, il est généralement sécuritaire de prescrire de l'acétaminophène à faible dose (500 mg q 6 h, 2 g maximum/24h). L'acétaminophène doit être évité chez les patients

atteints d'une maladie hépatique grave et chez ceux qui consomment activement de l'alcool.

AINS

- Les AINS peuvent provoquer une insuffisance rénale et un syndrome hépatorénal chez les patients atteints d'une maladie hépatique, en plus de déclencher des saignements gastro-intestinaux
- Les AINS doivent être évités chez les patients souffrant de cirrhose et d'insuffisance hépatique aiguë, mais peuvent être envisagés à faible dose ou sur une courte période chez les patients souffrant d'une maladie hépatique légère

Benzodiazépines

Les benzodiazépines doivent généralement être évitées chez les patients atteints d'une maladie hépatique grave et les doses doivent être réduites chez les patients atteints d'une maladie hépatique légère. Les patients souffrant d'encéphalopathie hépatique, même légère, sont très sensibles aux médicaments GABAergiques. L'exception, bien sûr, est le sevrage alcoolique. Le lorazépam est la benzodiazépine de choix pour le sevrage alcoolique chez les patients atteints d'une maladie hépatique grave - voir **l'épisode 87** (Sevrage alcoolique et delirium Tremens) pour plus de détails.

Médicaments antiépileptiques

La carbamazépine et l'acide valproïque sont contre-indiqués chez les patients atteints d'une maladie hépatique grave et la phénytoïne doit être utilisée avec prudence. Selon l'avis d'experts, si les valeurs d'ALT dépassent 5 fois la limite supérieure de la normale (ou des élévations moins importantes associées à une élévation de la bilirubine ou à tout symptôme associé d'hépatite), la phénytoïne doit être interrompue. L'antiépileptique de choix chez les patients atteints d'une maladie hépatique est le **lévétiracetam**.

Antiémétiques

Les antiémétiques sédatifs doivent être évités chez les patients atteints d'une maladie hépatique grave. Le métoclopramide et l'ondansétron nécessitent une réduction significative de la dose chez les patients cirrhotiques.

Antibiotiques

Alors que la plupart des antibiotiques sont sans danger pour les patients avec hépatopathie, les macrolides, la ciprofloxacine, la nitrofurantoïne, le triméthoprime-sulfaméthoxazole doivent être évités, et l'amoxicilline/acide clavulanique peut provoquer une insuffisance hépatique même à des doses thérapeutiques.

Médicaments cardiaques

Les médicaments tels que les bêta-bloquants, le diltiazem et l'amiodarone sont métabolisés par un métabolisme de premier passage. Si vous introduisez ces médicaments, commencez doucement.

Perle : si vous prescrivez un médicament qui peut causer de la constipation, envisagez un laxatif concomitant pour diminuer le temps de transit dans le tube digestif et minimiser le risque d'encéphalopathie hépatique.

Sédatifs à éviter chez les patients avec hépatopathie

- Les patients atteints d'encéphalopathie hépatique présentent une stimulation excessive GABA, ils sont donc très sensibles aux médicaments GABAergiques (par exemple, les benzodiazépines ou les barbituriques).
- L'administration de benzodiazépines ou de barbituriques à un patient atteint d'encéphalopathie hépatique risque d'induire un état stuporeux/comateux prolongé.

Encéphalopathie hépatique : Un diagnostic d'exclusion

Étape 1 : Éliminer les autres causes d'altération de l'état de conscience (AEC), notamment la septicémie, l'insuffisance rénale, le sevrage alcoolique et l'hématome sous-dural.

Étape 2 : Évaluer et traiter les précipitants courants de l'encéphalopathie hépatique, notamment :

- Médicaments - non-conformité/utilisation de diurétiques/benzodiazépines
- Hémorragie gastro-intestinale
- Hypokaliémie
- Alcalose
- Déplétion volémique
- Septicémie

Étape 3 : Établir le diagnostic

Après avoir exclu les autres causes d'AEC, recherchez un astérixis (non spécifique - également observée dans l'insuffisance rénale) et des signes de cirrhose.

- L'inversion du rythme de sommeil peut contribuer à confirmer le diagnostic d'encéphalopathie hépatique.
- En général, plus le patient est altéré, plus la maladie est grave.

Étape 4 : Corriger l'hyperammoniémie présumée (sans avoir besoin d'un taux d'ammoniac sérique)

- Lactulose 20 g (30 ml) PO, titré ad 3-4 selles molles par jour (réduit la mortalité, les complications graves).
- Si le patient est NPO, 4L en 4h de polyéthylène glycol (PEG) par TNG (résolution plus rapide de l'encéphalopathie hépatique par rapport au lactulose dans 2 petits ECR) ou lavement de lactulose avec 1-3 L de solution à 20%

Étape 5 : Remplacer les déficits en liquide et en glucose

- Le NS est le cristalloïde de choix de nos experts pour le remplacement des liquides en cas d'encéphalopathie hépatique.
- Envisagez l'administration d'albumine chez les patients dont le taux d'albumine sérique est faible, étant donné les faibles données probantes d'un ECR indiquant que l'albumine peut améliorer l'évolution de l'encéphalopathie hépatique
- Un bolus de dextrose à 50 % peut ne pas constituer un traitement adéquat de l'hypoglycémie en raison de l'épuisement des réserves de glycogène ; des perfusions d'entretien de D10W ou D25W doivent être administrées après le bolus de D50W

Étape 6 : Traitez l'hypokaliémie, même la plus légère

- L'hypokaliémie contribue à l'hyperammoniémie en diminuant l'excrétion d'ammoniac ; on pense que la correction de l'hypokaliémie permet de diminuer les taux d'ammoniac chez les patients atteints d'encéphalopathie hépatique

Étape 7 : Évaluez et traitez l'œdème cérébral.

- L'œdème cérébral est la cause la plus fréquente de décès chez les patients atteints d'encéphalopathie hépatique en raison de l'accumulation rapide d'ammoniac
- L'œdème cérébral peut être cliniquement subtil ; en cas de suspicion, maintenez la tête du lit élevée à 45 degrés et envisagez l'administration d'une solution saline hypertonique (20 ml de NaCl à 30 % visant un taux de Na sérique compris entre 145 et 150 mmol/L).

Étape 8 : Envisagez la rifaximine

- Rifaximine 400-550 mg PO BID - cet antibiotique n'est pas absorbé par l'intestin, éradique l'E. Coli qui produit de l'ammoniac et est utilisé pour le maintien à long terme des patients atteints d'encéphalopathie hépatique récurrente

Perle : Inversion du rythme circadien : Pourrait-il s'agir d'une encéphalopathie hépatique ? Il s'agit d'un patient qui est debout toute la nuit et qui dort le jour. Il n'est pas sensible ou spécifique à 100 % pour le diagnostic, mais peut contribuer à étayer un diagnostic d'encéphalopathie hépatique.

Le mythe de l'ammoniac

La recommandation no 1 de **Choisir avec Soins Canada – Hépatologie** est la suivante : « ne pas doser l'ammoniac sérique pour diagnostiquer ou prendre en charge l'encéphalopathie hépatique ». Des taux élevés d'ammoniac n'ajoutent aucune valeur diagnostique ou pronostique chez les patients chez qui on soupçonne une encéphalopathie hépatique. L'encéphalopathie peut précéder l'augmentation des taux d'ammoniac.

Piège : un piège courant consiste à exclure une encéphalopathie hépatique avec un taux d'ammoniac normal ; les taux d'ammoniac peuvent être normaux ou presque normaux dans l'encéphalopathie hépatique ; ceux-ci peuvent être trompeurs.

Perle : une astuce pour provoquer l'astérisis chez un patient incapable de suivre les consignes consiste à placer son avant-bras sur la civière et à forcer la dorsiflexion du poignet pour provoquer l'astérisis.

Syndrome hépatorénal : Un autre diagnostic d'exclusion

Le syndrome hépatorénal entraîne un taux de mortalité de plus de 50 % en l'absence de transplantation hépatique. Il s'agit d'un diagnostic d'exclusion.

Il est difficile de diagnostiquer le syndrome hépatorénal à l'urgence, car les critères de diagnostic sont les suivants :

1. Cirrhose avec ascite

2. Créatinine > 132 umol/L
3. Aucune amélioration de la créatinine sérique après 2 jours d'arrêt des diurétiques et d'expansion du volume d'albumine
4. Absence de choc
5. Absence de médicaments néphrotoxiques
6. Absence de maladie rénale parenchymateuse (pas de protéinurie > 500 mg/jour, microhématurie ou anomalie à l'échographie rénale).

Les patients ont généralement un **débit urinaire réduit, une créatinine élevée, un faible taux de sodium urinaire et peu ou pas de sédiments urinaires.**

De nombreux patients hépatiques prennent des diurétiques qui peuvent modifier l'excrétion du sodium. Bien qu'un faible taux de sodium urinaire soit typique du syndrome hépatorénal, il ne peut être interprété avec précision qu'après plusieurs jours d'arrêt des diurétiques, longtemps après que le patient a quitté l'urgence.

Indice clinique : suspecter un syndrome hépatorénal chez un patient souffrant d'une maladie du foie et dont le statut volumique ne s'améliore pas avec des liquides ou de l'albumine **Attention** : la diurèse excessive, la sous-utilisation de l'albumine et la sous-réalisation de la paracentèse augmentent le risque de syndrome hépatorénal.

Prise en charge du syndrome Hépatorénal à l'urgence

- Il s'agit d'une maladie complexe – demandez de l'aide à vos collègues en gastroentérologie et des soins intensifs
- Évitez de donner des diurétiques et des benzodiazépines
- Remplacez le faible taux d'albumine sérique par de l'albumine IV à 1,5 g/kg
- Prenez en charge l'hypotension de façon agressive car ces patients sont très significativement vasodilatés ; envisager l'administration de norépinéphrine.

- Discuter de l'administration d'octréotide et/ou de midodrine avec le médecin traitant
- Déterminer si le patient est un candidat à la transplantation hépatique sur la base du **score MELD**

Points à retenir pour les urgences hépatiques : Insuffisance hépatique aiguë, encéphalopathie hépatique, syndrome hépatorénal, interprétation des tests hépatiques et médicaments à éviter

- Ayez un seuil bas pour doser le taux d'acétaminophène chez le patient avec hépatopathie
- Le sepsis est un déclencheur courant de l'insuffisance hépatique aiguë et peut être subtil - en cas de doute, traitez en fonction de votre suspicion clinique
- Médicaments d'urgence nécessitant un ajustement de la dose ou à éviter chez le patient avec hépatopathie : AINS, opioïdes, acétaminophène, benzodiazépines, antiépileptiques (sauf le levetiracetam), macrolides, B-bloquants, amiodarone
- Recherchez une hypoglycémie chez les patients avec hépatopathie et commencez une perfusion de D10W après avoir corrigé l'hypoglycémie
- Les taux d'ammoniac sérique ne sont pas fiables et peuvent être trompeurs ; supposez des taux d'ammoniac élevés chez le patient suspecté d'encéphalopathie hépatique et traitez-le avec du lactulose et/ou du polyéthylène glycol et de la rifaximine
- L'administration d'albumine par voie intraveineuse doit être envisagée chez le patient présentant une insuffisance hépatique aiguë, un syndrome hépatorénal et une encéphalopathie hépatique.
- Certains patients atteints d'encéphalopathie hépatique développent un œdème cérébral, qui peut être subtil ; maintenez la tête du lit à 45 degrés et administrez une solution saline hypertonique en cas de signes cliniques d'œdème cérébral

Références

1. Montrief T, Koyfman A, Long B. Acute liver failure: A review for emergency physicians. *Am J Emerg Med.* 2019;37(2):329-337.
2. Bernal W, Wendon J. Acute liver failure. *N Engl J Med.* 2013;369(26):2525-34.
3. Lee WM, Stravitz RT, Larson AM. Introduction to the revised American Association for the Study of Liver Diseases Position Paper on acute liver failure 2011. *Hepatology.* 2012;55(3):965-7.
4. Lee WM, Stravitz RT, Larson AM. Introduction to the revised American Association for the Study of Liver Diseases Position Paper on acute liver failure 2011. *Hepatology.* 2012;55(3):965-7.
5. Montrief T, Koyfman A, Long B. Acute liver failure: A review for emergency physicians. *Am J Emerg Med.* 2019;37(2):329-337.
6. Lewis JH, Stine JG. Review article: prescribing medications in patients with cirrhosis - a practical guide. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;37(12):1132-56.
7. Lewis JH. The rational use of potentially hepatotoxic medications in patients with underlying liver disease. *Expert Opin Drug Saf.* 2002;1(2):159-72.
8. Lewis JH, Stine JG. Review article: prescribing medications in patients with cirrhosis - a practical guide. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;37(12):1132-56.
9. Mazoit JX, Sandouk P, Zetlaoui P, Scherrmann JM. Pharmacokinetics of unchanged morphine in normal and cirrhotic subjects. *Anesth Analg.* 1987;66(4):293-8.
10. Soleimanpour H, Safari S, Shahsavari nia K, Sanaie S, Alavian SM. Opioid Drugs in Patients With Liver Disease: A Systematic Review. *Hepat Mon.* 2016;16(4):e32636.
11. Chandok N, Watt KD. Pain management in the cirrhotic patient: the clinical challenge. *Mayo Clin Proc.* 2010;85(5):451-8.
12. Woreta TA, Alqahtani SA. Evaluation of abnormal liver tests. *Med Clin North Am.* 2014;98(1):1-16.
13. Giannini EG, Testa R, Savarino V. Liver enzyme alteration: a guide for clinicians. *CMAJ.* 2005;172(3):367-79.
14. Woreta TA, Alqahtani SA. Evaluation of abnormal liver tests. *Med Clin North Am.* 2014;98(1):1-16.
15. Shakil AO, Kramer D, Mazariegos GV, Fung JJ, Rakela J. Acute liver failure: clinical features, outcome analysis, and applicability of prognostic criteria. *Liver Transpl.* 2000;6(2):163-9.
16. Fouad YM, Yehia R. Hepato-cardiac disorders. *World J Hepatol.* 2014;6(1):41-54.
17. Montrief T, Koyfman A, Long B. Acute liver failure: A review for emergency physicians. *Am J Emerg Med.* 2019;37(2):329-337.
18. Lockwood AH. Blood ammonia levels and hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis.* 2004 Dec;19(3-4):345-9.
19. Vilstrup H, et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. *Hepatology.* 2014 Aug;60(2):715-35.
20. Nassar Junior AP, Farias AQ, D' Albuquerque LA, et al. Terlipressin versus norepinephrine in the treatment of hepatorenal syndrome: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014;9(9):e107466.
21. Salerno F, Navickis RJ, Wilkes MM. Albumin treatment regimen for type 1 hepatorenal syndrome: a dose-response meta-analysis. *BMC Gastroenterol* 2015;15: 167.
22. Bohra A, Worland T, Hui S, Terbah R, Farrell A, Robertson M. Prognostic significance of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis treated with current standards of care. *World J Gastroenterol.* 2020;26(18):2221-2231.
23. Gluud LL, Vilstrup H, Morgan MY. Non-absorbable disaccharides versus placebo/no intervention and lactulose versus lactitol for the prevention and treatment of hepatic encephalopathy in people with cirrhosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;(5):CD003044.
24. Kimer N, Krag A, Møller S, et al. Systematic review with meta-analysis: the effects of rifaximin in hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;40(2): 123-32.
25. Long B, Koyfman A. The emergency medicine evaluation and management of the patient with cirrhosis. *Am J Emerg Med.* 2018;36(4):689-698.
26. Murphy N, Auzinger G, Bernal W, Wendon J. The effect of hypertonic sodium chloride on intracranial pressure in patients with acute liver failure. *Hepatology.* 2004;39(2):464-70.
27. Sharma BC, Singh J, Srivastava S, et al. Randomized controlled trial comparing lactulose plus albumin versus lactulose alone for treatment of hepatic encephalopathy. *J Gastroenterol Hepatol* 2017;32(6):1234-9.