

# Hepatopatía crónica: sangrado vs. trombosis

## Chronic hepatopathy: bleeding vs. thrombosis

Natalia Aristizábal Henao, MD,<sup>1</sup> Camilo Alberto Madrid Muñoz, MD,<sup>1</sup> Juan Carlos Restrepo Gutiérrez, MD, MSc, PhD.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Residente Tercer Año Medicina Interna Universidad Pontificia Bolivariana, Facultad de Medicina. Medellín, Colombia.

<sup>2</sup> Médico Internista Hepatólogo. Unidad de Hepatología y Trasplante de Hígado. Hospital Pablo Tobón Uribe. Profesor Titular, Facultad de Medicina y Grupo de Gastrohepatología de la Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

Fecha recibido: 05-10-11  
Fecha aceptado: 11-10-11

### Resumen

Las alteraciones de la coagulación en pacientes con enfermedad hepática crónica son frecuentes; aunque clásicamente se ha descrito como un fenómeno de "autoanticoagulación" los cambios en la hemostasia son amplios y difusos, incluyen alteraciones en sustancias procoagulantes y anticoagulantes, modificaciones hemodinámicas, disfunción endotelial y alteraciones plaquetarias, que son responsables de diferentes presentaciones clínicas, desde el extremo de eventos hemorrágicos hasta trombóticos. Dado lo complejo de estas alteraciones, las pruebas de laboratorio se correlacionan poco con los eventos clínicos.

El manejo de estos pacientes es controversial; en la actualidad no tenemos métodos objetivos que nos indiquen hacia qué lado de la balanza se encuentra el paciente con enfermedad hepática crónica (sangrado vs. trombosis); adicionalmente, en la literatura médica no se encuentran guías de manejo en esta población especial, más aún teniendo en cuenta que el riesgo de trombosis pone de manifiesto la necesidad de considerar el uso de tromboprolifaxis.

### Palabras clave

Enfermedad hepática crónica, sangrado, hemorragia, coagulopatía y trombosis.

### Abstract

Coagulation alterations in patients with chronic liver disease occur frequently, although they are usually described as auto-anticoagulation phenomena. Changes in hemostasis are broad and diffuse. They include changes in procoagulant and anticoagulant substances, hemodynamic modifications, endothelial dysfunction and platelet malfunction which are the causes of different clinical conditions varying from hemorrhaging to thrombosis. Given the complexity of these alterations, laboratory tests do not correlate well with the clinical events.

Treatment for these patients has been controversial. Currently we do not have objective methods for determining the hemostatic balance between bleeding and thrombosis in patients with chronic liver disease. In addition to this, the medical literature does not include guidelines for dealing with this special population. Also, the risk of thrombosis indicates the need to consider the use of thromboprophylaxis.

### Key words

Chronic liver disease, bleeding, hemorrhaging, coagulopathy and thrombosis.

## INTRODUCCIÓN

El hígado juega un papel fundamental en el proceso de coagulación, anticoagulación y fibrinólisis, de ahí que sus alte-

raciones patológicas tengan serias implicaciones en todas estas funciones.

El reconocimiento de las alteraciones de la coagulación en pacientes con hepatopatía crónica se hace cada vez más

importante, considerando la incidencia y prevalencia creciente de esta entidad clínica acompañada de frecuentes eventos de sangrado y trombosis. Desafortunadamente, existe una pobre correlación entre estudios de laboratorio y la evidencia clínica de sangrado, el cual resulta desproporcionado sobre todo posterior a procedimientos invasivos como biopsias hepáticas. Estos sangrados clínicamente relevantes resultan ser de difícil control.

Pretendemos en esta revisión identificar los mecanismos fisiopatológicos responsables de la alteración en la hemostasia en los pacientes con hepatopatía crónica, reconocer sus implicaciones clínicas y presentar las recomendaciones de manejo a la luz de la evidencia.

## EPIDEMIOLOGÍA

La enfermedad hepática crónica cobra cada vez más importancia. En Estados Unidos, en el año 2006, se reportaron 112.000 hospitalizaciones y 27.000 muertes por esta causa, lo que da una tasa de 9,2 muertes por 100.000 habitantes (1).

Tradicionalmente, a la hepatopatía crónica se le ha atribuido un estado de "autoanticoagulación" (2, 3); sin embargo, las alteraciones en la coagulación en este caso parecen ser más complejas (4-6); datos recientes reportan una incidencia de tromboembolismo venoso (TEV) de 0,5 a 1,9% en estos pacientes (7).

## HEMOSTASIA EN HEPATOPATÍA CRÓNICA

Si bien cualquier entidad que afecte la funcionalidad del hígado potencialmente tiene repercusiones en la coagulación, las alteraciones de la hemostasia se hacen más evidentes en la enfermedad hepática avanzada, tanto sobre las sustancias procoagulantes como anticoagulantes. Ocurren cambios en los procesos de coagulación, fibrinólisis y función plaquetaria (8, 9).

Las principales alteraciones de laboratorio encontradas en los pacientes con hepatopatía crónica son (10):

- Tiempo de protrombina (PT) prolongado 88%.
- Tiempo parcial de tromboplastina (PTT) prolongado 71%.
- Trombocitopenia 37%.
- Disminución de fibrinógeno 15%.

Algunos estudios muestran que los pacientes con sangrado variceal tienen anomalías más significativas en el sistema hemostático que los que no sangran (11-13). A pesar de esto, los riesgos relativos calculados para sangrado digestivo solo resultan significativos con los bajos recuentos de plaquetas (10), lo que implica que en estos pacientes las pruebas de laboratorio se correlacionan poco con los eventos clínicos (14), sugiriendo que existen mecanismos fisi-

patológicos adicionales capaces de producir los cambios complejos en el sistema de coagulación en pacientes con enfermedad hepática crónica.

Estudios de casos y controles han intentado determinar si en el plasma de los pacientes cirróticos hay un imbalance a favor de sustancias procoagulantes (15), demostrando que pacientes con cirrosis presentan una generación de trombina aumentada al compararlos con los controles sanos con o sin trombomodulina, lo que evidencia además resistencia a esta última, potente factor anticoagulante. Los pacientes con hepatopatía crónica muestran además valores aumentados de factor VIII y niveles disminuidos de anticoagulantes naturales como la proteína C y antitrombina III (ATIII); estas alteraciones se hacen más evidentes a medida que la enfermedad hepática se hace más severa (15).

De esta manera, la hipercoagulabilidad del plasma de pacientes con cirrosis parece ser el resultado de los niveles aumentados del factor VIII y la disminución de las concentraciones de proteína C, hallazgos típicos en los pacientes con cirrosis. Estas alteraciones podrían explicar el riesgo de tromboembolismo venoso en pacientes con hepatopatía crónica (15).

## COAGULACIÓN

En términos generales, en enfermedades hepáticas crónicas hay disminución de factores procoagulantes, excepto de factor VIII y von Willebrand (VWF); pero al mismo tiempo hay disminución de anticoagulantes naturales como ATIII y proteína C (8, 16).

El primer factor de la coagulación que disminuye es el VII debido a su vida media corta, sus valores en sangre son inversamente proporcionales al grado de cirrosis. En hepatopatía aguda disminuye además II, V y X y en crónica se adiciona pérdida de IX y XI. Los niveles de fibrinógeno son normales en la enfermedad hepática estable, pero disminuyen a medida que empeora la severidad de la hepatopatía (7).

Considerando las alteraciones en la hemostasia anteriormente enunciadas en el paciente con enfermedad hepática crónica, no resulta sorprendente pensar que la medición del TP aislada es inadecuada para considerar el estado de coagulación de estos individuos. El TP solo mide tiempo de formación de trombina considerando los factores procoagulantes pero sus reactivos desconocen el papel de la trombomodulina y la activación de la proteína C que también está alterada en estos pacientes, presentándose entonces formación de trombina aun en presencia de trombomodulina (8, 16). Teniendo en cuenta lo anterior, el INR resulta inadecuado y es de resaltar que está validado con mediciones de sujetos que reciben antagonistas de la vitamina K. Sus reactivos no están diseñados para los pacientes con

hepatopatía crónica. Sin embargo, el INR hace parte de los principales puntajes de severidad de la enfermedad (8, 16).

## PLAQUETAS

En condiciones normales las plaquetas tienen una función dual en el proceso de coagulación, participan en la hemostasia primaria con su adhesión a la pared vascular por interacción con VWF y en la generación de la trombina (1). La adhesión a la pared vascular por la interacción de plaquetas con VWF, permite posteriormente la agregación plaquetaria y formación de un coágulo blando primario. Las plaquetas participan en la generación de la trombina por unión a su superficie de factores de la coagulación activados.

Pacientes con enfermedad hepática crónica presentan trombocitopenia, niveles altos de VWF y disminución de ADAMS 13 (7).

Debido a las alteraciones en el VWF y ADAMS 13, niveles tan bajos como 60.000 plaquetas/mm<sup>3</sup> son funcionales y mantienen la generación de la trombina. Sin embargo, el conteo plaquetario se relaciona directamente con la generación de trombina (7). La trombocitopenia ocurre por:

- Esplenomegalia
- Depresión de la médula ósea
- Disminución de trombotocitopenia
- Destrucción plaquetaria por mediación inmune.

## FIBRINÓLISIS

Es el proceso responsable de la conversión de plasminógeno en plasmina, con lo cual se destruye el coágulo y se favorece el sangrado. Se ha postulado que los pacientes con hepatopatía crónica padecen un estado de hiperfibrinólisis, basados en mediciones de componentes individuales, no en el balance de todo el sistema (7). Sin embargo, en estudios clínicos la participación de la hiperfibrinólisis en el sangrado no es tan clara (3).

Tenemos entonces hasta este momento en el paciente con hepatopatía crónica alteraciones que favorecen el sangrado y la trombosis (tabla 1); del grado de insuficiencia hepática dependerá que el balance se incline a un lado u otro (2).

Es así como la tendencia al sangrado en pacientes con enfermedad hepática no se explica únicamente por las alteraciones en la hemostasia; en los casos de enfermedad descompensada las alteraciones hemodinámicas, como la hipertensión portal, la disfunción endotelial, las sustancias similares a la heparina liberadas durante infecciones bacterianas y la falla renal explican parte de los eventos hemorrágicos (8, 16-19).

La reducción de los factores procoagulantes en pacientes con cirrosis es compensada por la reducción de factores

anticoagulantes, lo cual equilibra de nuevo la situación. Estos hallazgos ayudan a clarificar la fisiopatología de la hemostasia en cirrosis, sugiriendo que el sangrado es mediado por factores adicionales y que las pruebas convencionales de laboratorio no reflejan completamente el estado de coagulación de estos pacientes. En conclusión, la generación de la trombina es normal en cirrosis (20). Sin embargo, la generación de la trombina también depende de la función plaquetaria; la trombocitopenia severa (recuento plaquetario menor de 50,000/mm<sup>3</sup>) puede limitar la generación de la trombina en pacientes con cirrosis (21). Estos hallazgos justifican la transfusión plaquetaria en caso de trombocitopenia severa de alto riesgo de sangrado que van a ser llevados a cirugía o biopsia hepática (3, 21), no estaría indicado el uso de plasma fresco congelado (PFC), el cual no está exento de riesgo de complicaciones (21).

**Tabla 1.** Factores que alteran coagulación en los pacientes con hepatopatía crónica.

Procoagulantes	Anticoagulantes
Aumento de VWF	Trombocitopenia
Disminución de ADAMS 13	Disminución de factores de la coagulación excepto VIII
Disminución antitrombina III	Disminución de fibrinógeno
Disminución proteína C	Aumento de activadores del plasminógeno
Aumento de factor VIII	Disminución de inhibidores de la plasmina
Disminución de plasminógeno	

A pesar del riesgo conocido de sangrado en pacientes con enfermedad hepática crónica, disponemos de pocos datos clínicos acerca del manejo. No existen guías médicas de tratamiento o prevención de sangrado en esta población de pacientes (2). Existen centros que plantean una estrategia de esperar y actuar, haciendo referencia al uso de componentes sanguíneos solo en caso de evidenciar sangrado, mientras que otros defienden las transfusiones profilácticas, pero la eficacia de estas últimas no ha sido demostrada (22).

Otras opciones terapéuticas a considerar en un paciente con hepatopatía crónica y sangrado incluyen el factor VIIa recombinante, concentrados de protrombina, agentes antifibrinolíticos y desmopresina (2). Aunque el factor VIIa es muy efectivo en normalizar el TP prolongado en pacientes con enfermedad hepática (23), ensayos clínicos controlados han fallado en mostrar eficacia de esta droga para reducir pérdidas sanguíneas durante cirugía hepática en pacientes con cirrosis (24-26), o sangrado variceal (27) y, algunos datos sugieren que este medicamento podría tener un potencial trombogénico (28). La experiencia con el uso de concentrados de protrombina en hepatopatía crónica

es limitada (2). Agentes antifibrinolíticos como el ácido tranexámico han mostrado disminuir el sangrado durante el trasplante hepático (29), faltan estudios que demuestren su utilidad en la prevención de pérdidas sanguíneas de forma espontánea o en otro tipo de procedimientos. La desmopresina ha mostrado mejorar hemostasia primaria en parámetros de laboratorio (30), pero hay pocos datos de su eficacia clínica (2).

Considerando lo anteriormente expuesto es claro que el uso de TP y TPP como pruebas de laboratorio aisladas para evaluar la hemostasia en pacientes con hepatopatía crónica no es adecuado (3). No disponemos actualmente de estudios de laboratorio que permitan evaluar en forma simultánea el balance entre factores procoagulantes y anticoagulantes in vivo (20).

Es posible calcular el índice de trombina generada en presencia de trombomodulina / trombina generada en ausencia de trombomodulina, el cual tiene una correlación negativa con niveles de proteína C y positiva con niveles factor VIII. No es claro cuál es su significado clínico (8). Entre mayor sea el índice, mayor será el grado de alteración hemostática que favorece un estado procoagulante y su valor se incrementa a medida que aumenta la severidad de la hepatopatía (8).

La tromboelastografía en un estudio dinámico evalúa el proceso de formación del trombo. Ha sido usado como guía de soporte transfusional durante trasplante. No es claro si su resultado predice aparición de complicaciones trombóticas o hemorrágicas en cirrosis (16).

## TROMBOSIS EN HEPATOPATÍA CRÓNICA

No todas las alteraciones en la hemostasia del paciente con hepatopatía favorecen el sangrado. El riesgo trombótico aumentado explica la trombosis frecuente del sistema venoso portal, siendo de mayor riesgo los pacientes con trombofilias (8, 31-33). Se genera un estado procoagulable además en los casos de hígado graso, esteatohepatitis no alcohólica (NASH) y síndrome metabólico (8).

Como se ha mencionado anteriormente, los pacientes con hepatopatía crónica tienen resistencia parcial a la trombomodulina, explicada por un incremento en los niveles de factor VIII, la reducción de la depuración del VWF, la proteína relacionada con el receptor de LDL y de los niveles de la proteína C por producción hepática disminuida (8).

El factor VIII es uno de los más potentes activadores para la generación de trombina. La disminución de la depuración del factor VIII está mediada por dos mecanismos; por un lado los altos niveles de VWF que lo unen en plasma y lo protegen de la degradación por proteasas; y por otro lado la proteína relacionada con el receptor de LDL que es la encargada de su captación para degradación

intracelular está inadecuadamente expresada en pacientes con cirrosis (8).

La fibrosis en la enfermedad hepática crónica es consecuencia del estado procoagulable, un proceso conocido como extinción parenquimatosa producido por isquemia focal (34), en el que además participan proteasas de la coagulación por medio de la activación de las células estrelladas (35-37); se ha descrito que pacientes con estados de hipercoagulabilidad como factor V de Leiden tienen fibrosis hepática acelerada. Los mecanismos propuestos incluyen la aparición de microtrombos en venas hepáticas y porta, efectos celulares de la trombina mediados por receptores en las células estrelladas y activación plaquetaria (8). La expresión de los receptores de trombina en células estrelladas aumenta a medida que empeora la enfermedad hepática y se sabe que la activación plaquetaria favorece la progresión de fibrosis, por un mecanismo con mediación inmune evidenciado en modelos animales con hepatitis viral (8).

## TROMBOSIS DE LA VENA PORTA

Su prevalencia aumenta con la severidad de la enfermedad (38), se presenta en el 1% de los pacientes con cirrosis compensada y hasta en el 25% de los candidatos a trasplante hepático. El mecanismo de trombosis parece estar mediado principalmente por disminución de proteína C, influye además la reducción de la velocidad del flujo y las anomalías de la pared vascular (8).

A medida que empeora la severidad de la hepatopatía se encuentran valores más bajos de anticoagulantes naturales; sin embargo, al ajustar factores de confusión, no parecen ser predictores de trombosis venosa de la porta. El único predictor es la reducción de la velocidad de flujo portal (39). El desarrollo de trombosis venosa portal en estos pacientes está asociado en forma independiente con disminución de proteína C, S y aumento en los niveles de dímero D (40), no es claro si estos cambios son factores de riesgo o consecuencia directa del evento trombótico agudo.

El uso de warfarina como anticoagulante no es ideal por ser antagonista de la vitamina K, lo cual puede causar antagonismo de la poca proteína C disponible, e incrementar el riesgo de trombosis (8).

## TROMBOSIS ARTERIAL

Pacientes con enfermedad hepática crónica no están libres de la aterotrombosis. No es claro si existe un riesgo aumentado de enfermedad coronaria y accidente cerebrovascular (ACV) en estos casos (8).

Eventos arteriales como la oclusión de la arteria hepática posterior a trasplante hepático empeora el pronóstico y

parece estar relacionado con un estado hipercoagulable en el postoperatorio (41). Deben realizarse estudios clínicos controlados que evalúen si está indicado o no el uso de antiplaquetarios como profilaxis primaria.

Una mayor frecuencia de eventos tromboticos arteriales se han encontrado en pacientes con NASH (2); hallazgos similares han sido reportados recientemente en pacientes con hepatopatía de origen alcohólico (42).

## TROMBOSIS VENOSA PERIFÉRICA

Los pacientes con enfermedad hepática avanzada no están autoanticoagulados como antes se pensaba y pueden presentar eventos tromboticos aun con pruebas de laboratorio que sugieran riesgo de sangrado.

El riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes con hepatopatía crónica es difícil de determinar por naturaleza retrospectiva de los estudios. La mayor incidencia de trombosis se explica por el aumento de la expectativa de vida y cambios en el estilo de vida marcados por la inactividad física (8).

Cuando se comparan con pacientes no cirróticos, en cirrosis hay mayor incidencia de eventos tromboticos (43), pero esta es menor si se compara con falla renal, falla cardíaca y cáncer (44).

La incidencia de eventos tromboticos en pacientes cirróticos se encuentra entre 0,9% y 1,8% (44). En pacientes hospitalizados los datos reportados van del 0,5% (45) al 6,3% (1). Dos tercios de los casos se manifiestan como TVP, 20% como TEP y en el 15% se encuentran formas combinadas (45).

El conteo plaquetario, la severidad de la enfermedad hepática subyacente y otros factores de riesgo trombotico clásicos no son buenos predictores de TVP / TEP en esta población. La albúmina es un predictor independiente de riesgo trombotico en cirróticos, probablemente refleja la disminución en la producción proteica que incluye además anticoagulantes naturales (44, 45). No hay diferencias estadísticamente significativas en la presencia de eventos tromboticos de acuerdo a los valores de INR basales de pacientes con hepatopatía (1).

Preocupa que hasta en el 75% de los pacientes con enfermedad hepática crónica que presenta trombosis venosa no se usara tromboprofilaxis (1). Por lo tanto, la tromboprofilaxis estándar debe extenderse a pacientes con hepatopatía crónica, al menos cuando estén expuestos a situaciones de alto riesgo trombotico, como son hospitalizaciones, inmobilizaciones prolongadas o procedimientos quirúrgicos mayores (1, 46). Al revisar las guías de tromboprofilaxis existentes, la enfermedad hepática crónica no se considera un factor de riesgo de trombosis (47).

Para el tratamiento de los eventos tromboticos en pacientes con hepatopatía, las únicas recomendaciones que se encuentran para esta población de pacientes incluyen el inicio de anticoagulantes orales a bajas dosis y la duración del tratamiento se encuentra guiada por la causa subyacente (49). No hay diferenciación de metas de INR en anticoagulación ni sugerencias de uso de otro tipo de anticoagulante, considerando la dificultad de monitorear antagonistas de la vitamina K si partimos de valores de TP prolongados y lo impredecible que puede resultar la acción de la heparina dado que su mecanismo de acción involucra de forma directa la antitrombina III, disminuida en esta población (2). Se necesitan estudios de eficacia y seguridad con el uso de inhibidores directos de la trombina y del factor Xa en estas circunstancias.

En pacientes con trombosis e hipertensión portal se deben sopesar riesgos y beneficios de la terapia anticoagulante considerando la posibilidad de recurrencia de la trombosis y el sangrado varicela; los datos de los estudios realizados a la fecha son contradictorios. Se debe tamizar y tratar las várices esofágicas según las guías de manejo de cirrosis (48). En pacientes con cirrosis bien compensada y trombosis venosa de la porta aguda o crónica, hay datos muy limitados de la utilidad de la tamización de trombofilias y los beneficios de la anticoagulación. Deberá individualizarse cada caso (49, 50).

## CONCLUSIÓN

La hepatopatía crónica no es solo un estado clínico de hipocoagulabilidad. Los cambios en la hemostasia incluyen alteraciones procoagulantes y anticoagulantes lo que explica porqué el sangrado clínicamente evidente no depende solo de cambios en la coagulación sino además de modificaciones hemodinámicas, disfunción endotelial, infección bacteriana y falla renal. Adicionalmente, hay un riesgo de trombosis que pone de manifiesto la necesidad de considerar el uso de tromboprofilaxis en estos pacientes y de revisar las guías de anticoagulación en esta población especial.

## REFERENCIAS

1. Ousama Dabbagh, Aabha Oza, Sumi Prakash, Ramez Sunna, Timothy M Saettele. Coagulopathy does not protect against Venous Thromboembolism in Hospitalized Patients with Chronic Liver Disease. *Chest* 2010; 137(5): 1145-1149.
2. Ton Lisman, Stephen H Caldwell, Andrew K Burroughs, Patrick G Northup, Marco Senzolo R, Todd Stravitz, Armando Tripodi, James F Trotter, Dominique-Charles Valla, Robert J Porte. Hemostasis and thrombosis in patients with liver disease: The ups and downs. *Journal of Hepatology* 2010; 53: 362-371.

3. Armando Tripodi. The coagulopathy of chronic liver disease: Is there a causal relationship with bleeding? No. *European Journal of Internal Medicine* 2010; 21: 65-69.
4. Stefania Basili, Valeria Raparelli, Francesco Violi. The coagulopathy of chronic liver disease: Is there a causal relationship with bleeding? Yes. *European Journal of Internal Medicine* 2010; 21: 62-64.
5. Reverter JC. Abnormal hemostasis tests and bleeding in chronic liver disease: are they related? Yes. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 717-20.
6. Senzolo M, Burra P, Cholongitas E, Burroughs AK. New insights into the coagulopathy of liver disease and liver transplantation. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 7725-36.
7. Giuseppe Lippi, Giovanni Targher, Emmanuel J. Favaloro, Massimo Franchini. Venous Thromboembolism in Chronic Liver Disease. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis* 2011; 37(1).
8. Armando Tripodi, Pier Mannuccio Mannucci. The Coagulopathy of Chronic Liver Disease. *N Engl Med* 2011; 365: 147-56.
9. Bosch J, Reverter JC. The coagulopathy of cirrhosis: myth or reality? *Hepatology* 2005; 41: 434-5.
10. Sohail Ahmed Siddiqui, Mubashir Ahmed, Muhammad Hanif Ghani, Muhammad Anwar Memon, Ghulam Mustafa, Muhammad Aslam Ghori. Coagulation abnormalities in patients with chronic liver disease in Pakistan. *JPM* 2011; 61: 363.
11. Violi F, Leo R, Basili S, Ferro D, Cordova C, Balsano F. Association between prolonged bleeding time and gastrointestinal hemorrhage in 102 patients with liver cirrhosis: results of a retrospective study. *Haematologica* 1994; 79: 61-65.
12. Violi F, Ferro D, Basili S, Quintarelli C, Saliola M, Alessandri C, et al. Hyperfibrinolysis increases the risk of gastrointestinal hemorrhage in patients with advanced cirrhosis. *Hepatology* 1992; 15: 672-676.
13. Tacke F, Fiedler K, Trautwein C. A simple clinical score predicts high risk for upper gastrointestinal hemorrhages from varices in patients with chronic liver disease. *Scand J Gastroenterol* 2007; 42: 374-382.
14. Basili S, Ferro D, Leo R, Juliano L, Alessandri C, Cordova C, et al. Bleeding time does not predict gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis. The CALC Group. Coagulation Abnormalities in Liver Cirrhosis. *J Hepatol* 1996; 24: 574-80.
15. Armando Tripodi, Massimo Primignani, Veena Chantarangkul, Alessandra Dellera, Marigrazia Clerici, Roberto De Franchis, Massimo Colombo, Pier Mannuccio Mannucci. An Imbalance of Pro- vs. Anti-Coagulation Factors in Plasma from Patients with Cirrhosis. *Gastroenterology* 2009; 137: 2105-2111.
16. Alexander Hodge, Philip Crispin. Coagulopathy in liver disease: The whole is greater than the sum of its parts. *J Gastroenterol. Hepatol* 2010; 25: 116-121.
17. Sharara AI, Rockey DC. Gastroesophageal variceal hemorrhage. *N Engl J Med* 2001; 345: 669-681.
18. Montalto P, Vlachogiannakos J, Cox DJ, Pastacaldi S, Patch D, Burroughs AK. Bacterial infection in cirrhosis impairs coagulation by a heparin effect: a prospective study. *J Hepatol* 2002; 37: 463-470.
19. Senzolo M, Coppell J, Cholongitas E, Riddell A, Triantos CK, Perry D, et al. The effects of glycosaminoglycans on coagulation: a thromboelastographic study. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2007; 18: 227-236.
20. Armando Tripodi, Francesco Salerno, Veena Chantarangkul, Marigrazia Clerici, Massimo Cazzaniga, Massimo Primignani, Pier Mannuccio Mannucci. Evidence of Normal Thrombin Generation in Cirrhosis despite Abnormal Conventional Coagulation Tests. *Hepatology* 2005; 41: 553-558.
21. Armando Tripodi, Massimo Primignani, Veena Chantarangkul, Marigrazia Clerici, Alessandra Dell'Era, Federica Fabris, Francesco Salerno, Pier Mannuccio Mannucci. Thrombin Generation in Patients with Cirrhosis: The Role of Platelets. *Hepatology* 2006; 44: 440-445.
22. Segal JB, Dzik WH. Paucity of studies to support that abnormal coagulation test results predict bleeding in the setting of invasive procedures: an evidence-based review. *Transfusion* 2005; 45: 1413-1425.
23. Bernstein DE, Jeffers L, Erhardtson E, Reddy KR, Glazer S, Squiban P, et al. Recombinant factor VIIa corrects prothrombin time in cirrhotic patients: a preliminary study. *Gastroenterology* 1997; 113: 1930-1937.
24. Lodge JP, Jonas S, Oussoultzoglou E, Malago M, Jayr C, Cherqui D, et al. Recombinant coagulation factor VIIa in major liver resection: a randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial. *Anesthesiology* 2005; 102: 269-275.
25. Lodge JP, Jonas S, Jones RM, Olausson M, Mir-Pallardo J, Soefelt S, et al. Efficacy and safety of repeated perioperative doses of recombinant factor VIIa in liver transplantation. *Liver Transplant* 2005; 11: 973-979.
26. Planinsic RM, van der MJ, Testa G, Grande L, Candela A, Porte RJ, et al. Safety and efficacy of a single bolus administration of recombinant factor VIIa in liver transplantation due to chronic liver disease. *Liver Transplant* 2005; 11: 895-900.
27. Bosch J, Thabut D, Albillos A, Carbonell N, Spicak J, Massard J, et al. Recombinant factor VIIa for variceal bleeding in patients with advanced cirrhosis: a randomized, controlled trial. *Hepatology* 2008; 47: 1604-1614.
28. O'Connell KA, Wood JJ, Wise RP, Lozier JN, Braun MM. Thromboembolic adverse events after use of recombinant human coagulation factor VIIa. *JAMA* 2006; 295: 293-298.
29. Boylan JF, Klinck JR, Sandler AN, Arellano R, Greig PD, Nierenberg H, et al. Tranexamic acid reduces blood loss, transfusion requirements, and coagulation factor use in primary orthotopic liver transplantation. *Anesthesiology* 1996; 85: 1043-1048.
30. Agnelli G, Parise P, Levi M, Cosmi B, Nenci GG. Effects of desmopressin on hemostasis in patients with liver cirrhosis. *Haemostasis* 1995; 25: 241-247.

31. Valla DC. Thrombosis and anticoagulation in liver disease. *Hepatology* 2008; 47: 1384-93.
32. Okuda K, Ohnishi K, Kimura K, et al. Incidence of portal vein thrombosis in liver cirrhosis. An angiographic study in 708 patients. *Gastroenterology* 1985; 89: 279-86.
33. Amitrano L, Brancaccio V, Guardascione MA, et al. Inherited coagulation disorders in cirrhotic patients with portal vein thrombosis. *Hepatology* 2000; 31: 345-8.
34. Wanless IR, Wong F, Blendis LM, Greig P, Heathcote EJ, Levy G. Hepatic and portal vein thrombosis in cirrhosis: possible role in development of parenchymal extinction and portal hypertension. *Hepatology* 1995; 21: 1238-1247.
35. Fiorucci S, Antonelli E, Distrutti E, Severino B, Fiorentina R, Baldoni M, et al. PAR1 antagonism protects against experimental liver fibrosis. Role of proteinase receptors in stellate cell activation. *Hepatology* 2004; 39: 365-375.
36. Scotton CJ, Krupiczkoj MA, Konigshoff M, Mercer PF, Lee YC, Kaminski N, et al. Increased local expression of coagulation factor X contributes to the fibrotic response in human and murine lung injury. *J Clin Invest* 2009; 119: 2550-2563.
37. Calvaruso V, Maimone S, Gatt A, Tuddenham E, Thursz M, Pinzani M, et al. Coagulation and fibrosis in chronic liver disease. *Gut* 2008; 57: 1722-1727.
38. Tsochatzis EA, Senzolo M, Germani G, Gatt A, Burroughs AK. Systematic review: portal vein thrombosis in cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 366-374.
39. Maria Assunta Zocco, Enrico Di Stasio, Raimondo De Cristofaro, Marialuisa Novi, Maria Elena Ainora, Francesca Ponziani, Laura Riccardi, Stefano Lancellotti, et al. Thrombotic risk factors in patients with liver cirrhosis: Correlation with MELD scoring system and portal vein thrombosis development *Journal of Hepatology* 2009; 51: 682-689.
40. Zhang Donglei, Hao Jianyu, Yang Ning. Protein C and D-dimer are related to portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2010; 25: 116-121.
41. Lisman T, Porte RJ. Hepatic artery thrombosis after liver transplantation: more than just a surgical complication? *Transplant Int* 2009; 22: 162-164.
42. Kadayifci A, Tan V, Ursell PC, Merriman RB, Bass NM. Clinical and pathologic risk factors for atherosclerosis in cirrhosis: a comparison between NASH related cirrhosis and cirrhosis due to other aetiologies. *J Hepatol* 2008; 49: 595-599.
43. Sogaard KK, Horvath-Puho E, Gronbaek H, Jepsen P, Vilstrup H, Sorensen HT. Risk of venous thromboembolism in patients with liver disease: a nationwide population-based case-control study. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 96-101.
44. David Gulley, Evgenia Teal, Attaya Suvannasankha Naga Chalasani, Suthat Liangpunsakul. Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism in Cirrhosis Patients. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 3012-3017.
45. Patrick G Northrup, Matthew M. McMahon, Parker Ruhl, Scott E. Altschuler, Agata Volk-Bednarz, Stephen H Caldwell, Carl L Berg. Coagulopathy does not Fully Protect Hospitalized Cirrhosis Patients from Peripheral Venous Thromboembolism. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1524-1528.
46. Senzolo M, Sartori MT, Lisman T. Should we give thromboprophylaxis to patients with liver cirrhosis and coagulopathy? *HPB (Oxford)* 2009; 11: 459-464.
47. Charles W. Francis, M.D. Prophylaxis for Thromboembolism in Hospitalized Medical Patients. *N Engl J Med* 2007; 356: 1438-44.
48. Jack Hirsh, Gordon Guyatt, Gregory W. Albers, Robert Harrington, Holger J Schünemann. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133: 71S-105S.
49. Andrés Cárdenas, Pere Gines. Management of patients with cirrhosis awaiting liver transplantation. *Gut* 2011; 60: 412e421.
50. Laurie D DeLeve, Dominique Charles Valla, Guadalupe Garcia Tsao. Vascular Disorders of the Liver. *Hepatology* 2009.