

ALTERACIONES DE LA HEMOSTASIA EN LA CIRROSIS HEPÁTICA

ALTERATIONS OF HEMOSTASIS IN LIVER CIRRHOSIS

I. Llamas-Bellido, C. Molina-Maldonado, M. Estévez-Escobar

APES Hospital de Poniente. El Ejido. Almería.

Resumen

La cirrosis hepática va ligada a importantes alteraciones hematológicas afectando a los mecanismos de hemostasia primaria, coagulación y fibrinólisis. En los últimos años, se ha demostrado que las alteraciones se asocian no solo a eventos hemorrágicos sino también trombóticos, dentro de un equilibrio hemostático rebalanceado. Los parámetros analíticos clásicos para medir la coagulación no reflejan, en el paciente cirrótico, la verdadera situación de la hemostasia, ni el riesgo de trombosis o hemorragia. Todo esto ha llevado a que cambien las recomendaciones en relación con el riesgo trombótico, en especial en la hospitalización, y a que se proponga un abordaje terapéutico precoz en la trombosis portal. En la presente revisión, se analizan los fenómenos fisiopatológicos hematológicos observados en este área, la interpretación de los resultados analíticos habituales, y los fenómenos clínicos asociados, así como su abordaje recomendado.

Palabras clave: cirrosis, coagulación hemostasia, trombosis, anticoagulación, hemorragia.

Abstract

Cirrhosis of the liver is linked to important haematological alterations affecting the mechanisms of primary haemostasis, coagulation and fibrinolysis. In recent years, it has been shown that the alterations are associated not only with hemorrhagic but also thrombotic events, within a rebalanced hemostatic balance. The classical analytical parameters for measuring coagulation do not reflect, in the cirrhotic patient, the true situation of the hemostasis, nor the risk of thrombosis or hemorrhage. All this has led to a change in recommendations regarding thrombotic risk, especially in hospitalisation, and to the proposal of an early therapeutic approach to portal thrombosis. In this review, we analyze the pathophysiological hematological phenomena observed in this area, the interpretation of the usual analytical results, and the associated clinical phenomena, as well as their recommended approach.

Keywords: cirrhosis, coagulation hemostasis, thrombosis, anticoagulation, bleeding.

Introducción

La cirrosis hepática va ligada a importantes alteraciones hematológicas afectando a los mecanismos de hemostasia primaria, coagulación y fibrinólisis. Durante mucho tiempo, se ha pensado que la trombocitopenia e hipertensión portal (HTP) junto con el déficit de factores procoagulantes conferían un riesgo hemorrágico aumentado a esta enfermedad, explicando así la prolongación de tiempo de protrombina y tiempo parcial de tromboplastina activado (TP y TTPA) típica de estos pacientes. Recientemente, con evidencia

CORRESPONDENCIA

Matías Estévez Escobar
APES Hospital de Poniente.
04700 El Ejido (Almería).
matiasesteveze@gmail.com

Fecha de envío: 25/02/2018
Fecha de aceptación: 08/04/2018

aportada por la literatura y práctica clínica, se pone de manifiesto un desbalance entre factores procoagulantes y anticoagulantes lo cual genera un equilibrio dinámico de forma neta pudiendo resultar en una coagulación normal o incluso con presencia de mayor riesgo de fenómenos trombóticos bajo determinadas circunstancias¹.

Fisiología de la Hemostasia

El mecanismo de la hemostasia comprende aquellos procesos fisiológicos que van encaminados a detener el sangrado de un vaso lesionado. En ella participan tanto elementos celulares como humorales y se podría dividir en tres subprocesos interrelacionados:

El primero de ellos es la hemostasia primaria, la cual se inicia con la interacción plaquetaria y del colágeno de la superficie subendotelial expuesto a través de receptores, conllevando finalmente a la formación del trombo plaquetario. Este proceso está mediado por la adherencia de proteínas plasmáticas, siendo la más importante de ellas el factor de Von Willebrand (FvW). El FvW desempeña funciones fundamentales para el inicio de la coagulación ya que facilita la adhesión plaquetaria a la pared del vaso, participa en la agregación plaquetaria y es la proteína portadora del factor VIII inhibiendo su degradación. Una vez se produce la unión entre FvW, plaquetas y colágeno vascular de la matriz extracelular, se produce la activación plaquetaria en la cual se liberan los gránulos cuyo contenido favorece el reclutamiento y agregación plaqueta para la síntesis del trombo plaquetario.

La coagulación (o hemostasia secundaria) consiste en la formación de puentes entrecruzados de fibrina por los factores de coagulación.

El proceso se inicia con la exposición del factor tisular (FT) al factor VII formándose así un complejo activo que activa a su vez a los factores IX y X. La activación del factor X da paso a la vía común de la coagulación la cual cataliza la conversión de protrombina (o factor II) a trombina. A este paso se puede llegar bien a través de la vía extrínseca (o del factor tisular), descrita anteriormente o por la intrínseca (o de contacto), la cual podría resumirse como la amplificación y regulación de la génesis de trombina a través de la activación secuencial de los factores XII, XI y IX.

La vía común de la coagulación se inicia con la activación del factor X que junto con el factor V activado, iones de calcio y fosfolípidos producen la conversión del fibrinógeno en fibrina. Con la activación del factor XIII se forman puentes insolubles de la misma originando finalmente coágulos estables de fibrina.

En condiciones normales, la génesis de trombina está regulada por un sistema anticoagulante en el cual participan la antitrombina, la proteína C (activada por la interacción entre la trombina y su receptor, la trombomodulina), la proteína S (que actúa como cofactor de la anterior) y el inhibidor de la vía del factor tisular. La antitrombina ejerce su función anticoagulante, por un lado, mediante la inhibición directa de la trombina, y por otro, indirectamente, a través de la inhibición de los factores IX, X y XI. Con la activación de la proteína C y S se inhibe la formación

de trombina al inhibir a los factores V y VIII activados. El equilibrio entre estos dos sistemas es el responsable de que no haya una formación patológica de trombina, formación excesiva de coágulos ni sangrado no controlado.

El depósito de fibrina también conlleva la activación del sistema fibrinolítico, otro sistema que inhibe la excesiva formación de coágulos. El principal efector es la plasmina, regulada por dos activadores: activador tisular del plasminógeno (t-PA) y uroquinasa. La plasmina separa la fibrina en productos de degradación solubles. Los anti-activadores, entre ellos inhibidores específicos del t-PA o el inhibidor alfa-2-antiplasmina, también regulan el sistema con actividad anti fibrinolítica, creando así un balance entre factores pro y anti-fibrinolíticos necesario para prevenir la generación incontrolada de plasmina y la hipo o hiperfibrinolisis.

Alteraciones de las Hemostasia en la cirrosis hepática

En la hepatopatía crónica hay una serie de alteraciones que hacen que lo anterior no se cumpla de manera efectiva. Los múltiples cambios en los mecanismos relacionados con la hemostasia que pueden tanto promoverla como inhibirla se pueden explicar por numerosos motivos. Por una parte, hay una reducción en la capacidad de síntesis del hígado causando un descenso de la mayoría de factores implicados en el proceso de la coagulación (tanto pro como anticoagulantes) y de la fibrinólisis. La coagulación intravascular que se produce en enfermedades crónicas (en las que la cirrosis está incluida), además, consume plaquetas y factores procoagulantes.

Por otra parte, la activación sistémica de las células endoteliales liberan factores hemostáticos como el óxido nítrico y el FvW aunque también factor VIII y t-PA.

Por último, en los casos con esplenomegalia secundaria a la HTP, se produce el secuestro esplénico de las plaquetas donde se destruyen. No es el único mecanismo para el déficit plaquetario, ya que también se produce menos trombopoyetina hepática, además de producirse una alteración funcional cualitativa de las mismas.

En la cirrosis hepática, pues, el normal equilibrio entre elementos pro y anti-coagulantes se ve amenazado por las alteraciones a nivel de la hemostasia primaria, coagulación y fibrinólisis las cuales repercuten en las vías pro y antihemostática². Las alteraciones típicamente ligadas a la hepatopatía crónica se resumen en la **Tabla 1**.

Como se menciona anteriormente, estos eventos desembocan en un "re-balance" adaptado a las nuevas circunstancias, el cual goza de menor estabilidad que aquel presente en sujetos sanos lo cual podría explicarse en parte por una reducción de los factores tanto pro como anticoagulantes así como por la perturbación de la coagulación asociada a procesos concurrentes de estos pacientes como infecciones, hemorragia, encefalopatía o fallo renal³. Todos estos cambios pueden tener repercusión clínica incrementando el riesgo de eventos hemorrágicos y trombóticos en el paciente cirrótico. Se ha comprobado, además, que la magnitud de dichas alteraciones va en consonancia con el grado

de insuficiencia hepática tal y como indica el estudio de casos y controles realizado por A. Tripodi *et al.*⁴ donde se comparan los niveles de diversos factores pro y anticoagulantes en el suero de sujetos sanos y cirróticos estadificados según Child-Pugh. Se observó, al cuantificar los factores implicados, que las alteraciones en los factores que conducían a un estado hiper o hipocoagulante eran tanto mayores cuanto mayor era el Child-Pugh.

Tabla 1. Alteraciones de elementos de la hemostasia típicamente asociadas a cirrosis hepática.

	Mecanismos pro-hemorrágicos (anti-hemostáticos)	Mecanismos pro-trombóticos (pro-hemostáticos)
Hemostasia primaria	<ul style="list-style-type: none"> • Trombocipenia • Alteración de la función plaquetaria • Déficit de trombopoyetina • Incremento de óxido nítrico y prostaciclina 	<ul style="list-style-type: none"> • Incremento FvW • Déficit ADAMTS13
Coagulación	<ul style="list-style-type: none"> • Descenso de factores II, V, VII, IX, X, XI • Déficit de vitamina K • Disfibrinogenemia 	<ul style="list-style-type: none"> • Incremento de factor VIII • Descenso de proteína C y S, antitrombina cofactor II de la heparina
Fibrosis	<ul style="list-style-type: none"> • Niveles bajos de α2-antiplasmina, factor XIII y TAFI • Niveles altos de t-PA 	<ul style="list-style-type: none"> • Niveles bajos de plasminógeno

A continuación, iremos desglosando los diferentes elementos implicados en la alteración de la hemostasia en la hepatopatía crónica, y las herramientas con las que contamos para su medición.

Hemostasia primaria

En el paciente cirrótico, existe una menor cantidad de plaquetas debido, como ya se ha señalado, a una mayor destrucción de las mismas por alteraciones en la hemodinámica y por el hiperesplenismo acompañante a la HTP, así como por una reducción de síntesis hepática de trombopoyetina, hormona fundamental para el proceso de la trombopoyesis o génesis plaquetaria. Además de la alteración en número, existe una alteración en su función de adhesión. En los primeros estudios, se puso de manifiesto que hasta un 40% de los pacientes cirróticos presentan, en efecto, un mayor tiempo de hemorragia o sangría siendo más prolongado que en sujetos sanos y proporcional al grado de disfunción hepática⁵ (>10 minutos). Subsiguientes estudios utilizaron la desmopresina, fármaco similar a la vasopresina utilizado en la enfermedad de Von Willebrand para normalizar el tiempo de sangría, pero observaron que no servía para acortarlo en la cirrosis; con lo que no parece por lo tanto un parámetro que refleje claramente la agregación plaquetaria desaconsejándose hoy por hoy su uso para medir las alteraciones funcionales de la hemostasia primaria en estos pacientes.

En el seno de un descenso en el número y función de las plaquetas, se produce un aumento del FvW que actúa preservando de forma compensatoria un estado normal de la

función plaquetaria⁶. Este hecho se ha puesto de manifiesto en experimentos in vitro que demuestran la adhesión plaquetaria a superficies trombogénicas usando flujo sanguíneo en condiciones de trombocitopenia cirrótica donde la adhesión plaquetaria está de hecho estimulada por los altos niveles de FvW presentes en el plasma. Además, la proteasa ADAMTS13 al encontrarse disminuida promovería la actividad de este factor al disminuir la proteólisis del mismo, aunque esta hipótesis todavía requiere confirmación⁷.

Hemostasia secundaria: hipocoagulabilidad

En cuanto a la coagulación, el déficit de síntesis hepática de procoagulantes se asocia a un déficit también de antitrombóticos. Para valorar la coagulación, nos valemos de diferentes parámetros de laboratorio, entre ellos el tiempo de protrombina (TP) con sus valores derivados (International Normalized Ratio, INR), que miden la actividad de la vía extrínseca y común, y el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA) que lo hace con la vía intrínseca y común de la coagulación. De forma tradicional se han usado e incorporado a las guías de práctica clínica valores arbitrarios de TP como punto de corte para reemplazar de manera profiláctica los factores de coagulación previa realización de procedimientos invasivos potencialmente hemorrágicos mediante transfusión. Se ha visto que el TP, no obstante, no parece predecir claramente el riesgo hemorrágico⁸, dado que refleja el déficit de factores procoagulantes, pero sin balancearlo con el de anticoagulantes, en especial la Proteína C. La génesis de trombina se ve inhibida por la trombomodulina, proteína presente en el endotelio vascular que actúa como el principal activador de la proteína C. El plasma y reactantes usados para medir el TP no contienen trombomodulina por lo que este test sería válido para medir la cantidad de trombina generada en función de los factores procoagulantes pero no la trombina inhibida por los factores anticoagulantes, siendo este último valor infraestimado especialmente al no poder cuantificar de manera exacta la actividad de la proteína C que no se activa completamente en ausencia de la trombomodulina. Para suplir esta carencia, se determinó el test de generación de trombina (TGA), el cual se basa en la activación de la coagulación por pequeñas cantidades de factor tisular y fosfolípidos cargados negativamente. De este modo se puso de manifiesto que, en los pacientes cirróticos compensados, se produce una cantidad normal de trombina en presencia de trombomodulina, siendo equiparable a la producida por sujetos sanos⁹. La generación y destrucción de trombina mediada por los factores pro y anticoagulantes respectivamente se recoge como una curva enfrentando tiempo y trombina generada, siendo el área bajo la curva, potencial endógeno de trombina (ETV), un índice de la cantidad de trombina generada conforme al balance entre factores pro y anticoagulantes dando así una medida más fiable del estado de la coagulación.

Ante esta múltiple interacción pobremente expresada en el TP, se ha observado en ensayos clínicos en pacientes con hemorragia que la administración de factores procoagulantes, en concreto factor VII-activado, puede alargar el TP aunque el efecto en este parámetro de laboratorio no se correlaciona con un beneficio clínico, no produciendo de este modo un mayor control en pacientes con hemorragia por varices o sometidos a hepatectomía^{10,11}. El uso de plasma fresco congelado (PFC) en este contexto podría parecer razonable ya que proporciona factores pro y anticoagulantes frente a la sola administración de factor

VII activado. No existen, no obstante, estudios aleatorizados que apoyen su uso preferente, y de hecho se ha realizado un estudio *in vitro* donde se objetiva una normalización del TP tras infusión de 15 mL/Kg PFC sin afectación de TGA¹². Estos resultados ofrecen dudas acerca de la transfusión de PFC en estos pacientes a las dosis anteriores, siendo dosis mayores peligrosas por la sobrecarga de líquidos consecuente y empeoramiento de la HTP.

Volviendo a los parámetros clásicos de medición, de todos es sabido que el INR es una variable de suma relevancia al formar parte de la escala MELD, que establece la prioridad en lista de espera de trasplante hepático (LETH). Además de sus limitaciones referidas para medir la hemostasia real del paciente, este índice presenta variabilidad en función de la tromboplastina usada en cada laboratorio como reactivo. En un estudio sobre pacientes cirróticos en LETH se analizó la variabilidad en la medición de bilirrubina, creatinina e INR según distintas metodologías¹³. Se obtuvo la mayor variabilidad en el INR, con valores que oscilaban en un 26% suponiendo esto un 20% de diferencia en la puntuación MELD. Para resolverlo, se han propuesto nuevos sistemas de estandarización^{14,15} pendientes de validación para su uso generalizado para pacientes con cirrosis (INR-liver) y aquellos que tomen anticoagulantes orales (INR-VKA).

Por último, es importante hacer una mención especial a la vitamina K, un importante cofactor para la carboxilación de los factores II, VII, IX y X. Esta vitamina liposoluble, en casos de déficit por malabsorción, colestasis o desnutrición, recupera rápidamente sus niveles si es administrada de forma exógena a dosis de 10 mg diarios durante 1-2 días. Esto no es así en los pacientes cirróticos en los que se produce una falta de síntesis de factores, no de vitamina K en sí, por lo que su uso no estaría justificado al demostrarse¹⁶ que no modifica los parámetros de la coagulación ni niveles de factores.

Hemostasia secundaria: hipercoagulabilidad

Se observa una incidencia del 0,5% de fenómenos tromboembólicos en los cirróticos ingresados independientemente de su estado de coagulación expresado mediante INR¹⁷. Ello responde a distintos mecanismos, no siendo uno de ellos la síntesis de trombina la cual se ha demostrado que es normal en presencia de trombomodulina lo cual se ve reflejado en el ratio de potencial endógeno de trombina con/sin trombomodulina obtenido, mayor en pacientes con cirrosis o con déficit puro de proteína C, haciendo sospechar una resistencia a la acción de esta sustancia anticoagulante endógena típica de los pacientes con cirrosis¹⁸. Sí parece que podría influir el aumento de la ratio F.VIII (aumentado)/proteína C (disminuida) frecuente en estos pacientes. Este índice se postula como uno de los más fiables predictores de hipercoagulabilidad en la cirrosis al observarse en estudios *in vitro*¹⁹ una atenuación de la hipercoagulabilidad al aportar la proteína C deficiente en esta entidad y explicando en parte el status procoagulante de estos pacientes.

Fibrinólisis

Además de los mecanismos previamente expuestos, contamos con la fibrinólisis, mediada por la plasmina (plasminógeno activado), que es capaz de disolver la fibrina. En esta fase de la

hemostasia se obtiene un equilibrio mediado por los agentes pro-fibrinolíticos como el activador tisular del plasminógeno entre otros, frente a la acción de los inhibidores del activador del plasminógeno como el Inhibidor de la Plasmina. Existe una alteración del normal equilibrio de la fibrinólisis, paralelamente a la del equilibrio en la coagulación, y en ausencia de test de laboratorio que mida la actividad fibrinolítica global, se han realizado estudios con mediciones puntuales de los factores descritos, siendo el Inh de la fibrinólisis activado por la trombina (TAFI) el más estudiado, aunque con resultados contradictorios en cuanto a la implicación de su déficit en el riesgo hemorrágico, dado que aparentemente dicho déficit se suple con el incremento de elementos de acción opuesta.

El uso de fármacos que inhiben la fibrinólisis para reducir el riesgo de hemorragia, como la aprotinina o el ácido tranexámico, demostraron en un metaanálisis²⁰ que reducían los requerimientos transfusionales en el contexto de trasplante hepático o cirugía hepática sin aumentar el riesgo de trombosis, pero en el resto de situaciones su uso no está justificado dado que su beneficio solo ha sido reportado en series de casos, escasas, y en su mayoría muy antiguas²¹.

Otros elementos que alteran la coagulación en la cirrosis

Comorbilidad

A estas alteraciones de la hemostasia propias de la cirrosis se suman las posibles alteraciones genéticas o adquiridas que pueden repercutir en el riesgo hemorrágico y trombótico sin estar necesariamente ligadas a la cirrosis.

En cuanto a las genéticas, la medición de antitrombina, proteínas C y S no son de utilidad en el cirrótico, ya que de por sí estarán disminuidos, y en un reciente metaanálisis²² parecen no tener relación con el riesgo de desarrollo de eventos trombóticos.

Ante pacientes con antecedentes familiares de trombosis venosa, sí que tiene utilidad descartar polimorfismos del Factor V (como el Factor V de Leiden), del Gen de la Protrombina y la expresión elevada de F.VIII, debido a que éstos sí han demostrado utilidad para la estratificación del riesgo de eventos trombóticos.

En caso de sospecha de síndrome antifosfolípido no se deberían solicitar test diagnósticos basados en la coagulación debido a la alteración basal de los mismos en la cirrosis, siendo mejor herramienta diagnóstica la presencia de anticardiolipina y antib2glicoproteína.

Sumado a lo anterior existen circunstancias adquiridas que se asocian tradicionalmente con un mayor riesgo trombótico, entre las cuales, algunas son comunes en el cirrótico, como los episodios frecuentes de hospitalización, la inmovilización (especialmente si se asocian encefalopatía, ascitis o sarcopenia), los elevados niveles estrogénicos, la edad avanzada y la más frecuente aparición de tumores, especialmente hepatocarcinoma.

Situaciones especiales según etiología de la cirrosis

Existen causas concretas de hepatopatía que pueden agravar, per sé, el desequilibrio hemostático, como ocurre con el consumo enólico. Éste, además de inhibir directamente la agregación plaquetaria, suele acompañarse de déficits nutricionales que pueden disminuir la maduración de megacariocitos, aumentando la plaquetopenia. En sentido opuesto, puede disminuir la fibrinólisis, lo que promovería la trombogénesis.

En enfermedades colestásicas como la colangitis biliar primaria y la colangitis esclerosante primaria, se ha evidenciado un *status* procoagulante en relación a una disminución de la capacidad fibrinolítica y aumento de factores de coagulación y de homocisteína. Algo similar sucede en el caso de la esteatohepatitis, donde el ratio Factor VIII / proteína se ve incrementado.

Como factor de origen extrínseco son de especial mención las infecciones, ya que además de la gravedad que de por sí confieren en el paciente, pueden fomentar tanto la trombosis por enlentecimiento de flujo portal y activación de factores asociados al endotelio a través de la presencia de endotoxinas, como la hemorragia por liberación de heparinoides endógenos y citoquinas proinflamatorias que disminuyen la agregación plaquetaria y aumentan la capacidad fibrinolítica.

Riesgo de hemorragia en la cirrosis hepática

En la actualidad, como se ha expuesto ampliamente, la cirrosis no ha de ser considerada una situación de alto riesgo hemorrágico sino de especial equilibrio hemostático, en el que además las alteraciones del tradicional perfil analítico de coagulación no han de traducir necesariamente un mayor riesgo de hemorragia.

Esto es algo que venía observándose particularmente en los pacientes sometidos a trasplante en los que el procedimiento quirúrgico no iba ligado a mayores eventos hemorrágicos en consonancia con las alteraciones de plaquetas e INR, y que se ha podido demostrar en diversos estudios en los que el riesgo global hemorrágico no supera el 3%, incluyendo a pacientes con disfunción hepática avanzada y sometidos a procedimientos de mediano y alto riesgo²³. En el estudio de Napolitano *et al.* se analizaron 852 procedimientos en 363 pacientes, observándose un evento por cada 36 pacientes, pero al analizar éstos no se estableció una relación entre éstos y el número de plaquetas, el INR o el grado de disfunción hepática²⁴.

Dos de los estudios²⁵ analizaron de forma retrospectiva un total de más de 6.000 biopsias hepáticas, obteniéndose un riesgo de hemorragia de aproximadamente 6 de cada 1.000 procedimientos, observándose en el segundo de ellos que el mayor riesgo se relacionaba con la asociación de plaquetopenia e INR elevado, sin constituir el INR alterado de forma aislada un factor que favoreciera los episodios hemorrágicos²⁶.

En el estudio prospectivo realizado por Shah *et al.* sobre 380 pacientes, se produjeron tres hemorragias significativas, todas

ellas en pacientes Child C sometidos a procedimientos de alto riesgo y con inestabilidad clínica entendida como fallo renal o sepsis asociada a plaquetopenia y coagulopatía²⁷. Pacientes de similar perfil analítico pero que no asociaban ese factor de inestabilidad no sufrieron episodios hemorrágicos, y tampoco ninguno de los sometidos a procedimientos de bajo riesgo como paracentesis o ligadura de varices.

De acuerdo a éstas y otras observaciones, se ha estratificado el riesgo hemorrágico según el procedimiento, viéndose que algunas prácticas como la paracentesis o las extracciones dentarias presentan bajo riesgo independientemente de la trombopenia y la coagulopatía, con lo que no requieren medidas específicas. En el resto de procedimientos, se recomienda hacer un minucioso análisis de riesgos y beneficios, y con una baja evidencia que lo justifique, transfusión profiláctica de plaquetas por debajo de 50.000 al interpretarse como signo predictivo de sangrado, pero no administración de plasma fresco ni factores dado que no obtiene beneficios clínicos.

A pesar de esto, dado el escaso respaldo de estudios aleatorizados controlados en las recomendaciones de manejo, existe un uso excesivo de hemoderivados, con hasta un 30% de pacientes cirróticos hospitalizados que reciben plaquetas o derivados plasmáticos²⁸.

Se ha propuesto el uso de algoritmos basados en los test viscoelásticos como la tromboelastografía y la tromboelastometría, los cuales analizan el tiempo de formación del trombo considerando elementos plasmáticos y celulares de forma global, para establecer un posible punto de corte a partir del cual indicar o no transfusión previa a procedimientos en diversos ensayos pero aún sin resultados generalizables²⁹.

Riesgo de eventos trombóticos en pacientes hospitalizados

Centrándonos ahora en la cirrosis como condición protrombótica, y en particular en el riesgo de tromboembolismo durante la hospitalización, la incidencia y prevalencia de eventos tromboembólicos (TVP o TEP), son difíciles de estimar por variabilidad en las series analizadas, pero se podría cifrar su incidencia según las series más numerosas en un 0,5% anual en comparación con el 0,1-0,2% registrado en la población general, aunque algunas series lo sitúan hasta en un 6,3%. Su prevalencia, en la mayor cohorte analizada³⁰, es de un 0,6-0,9%.

Se ha comprobado, en un estudio retrospectivo de más de 600.000 pacientes cirróticos ingresados, que presentaban un mayor riesgo frente a los pacientes no cirróticos encamados³¹. Al subanalizar por rangos de edad, se comprobó que dicho incremento se debía a una mayor aparición de trombosis en pacientes por debajo de los 45 años compensados y descompensados, equiparándose el riesgo trombótico en pacientes mayores compensados no siendo significativa la diferencia en aquellos descompensados.

Además se ha identificado la TVP como factor responsable de hasta un incremento del 52% en estancia hospitalaria prolongada

y costes asociados³². Sí que se ha demostrado que la cirrosis es una condición que incrementa el riesgo de mortalidad a los treinta días en pacientes con eventos tromboembólicos siendo hasta más del doble en el TEP de pacientes cirróticos que sanos³³.

Además, existen evidencias de que el tratamiento profiláctico anticoagulante es seguro en pacientes ambulatorios. Esto también se observó en pacientes cirróticos hospitalizados³⁴, en quienes se empleó heparina fraccionada cada ocho horas, o bien enoxaparina o bien dalteparina cada 24 horas. Se produjeron solo nueve eventos hemorrágicos (2,5%), de los cuales solo uno fue mortal, si bien no llegó a determinarse el origen del sangrado al no realizarse estudio endoscópico. No se demostraron diferencias en las características de los pacientes que sangraron con el resto en cuanto a características basales como edad, MELD, recuento plaquetario o albúmina.

Las guías de recomendación dejan claro que, en pacientes de riesgo hospitalizados (que incluyen pacientes con neoplasias, antecedentes trombóticos, movilidad reducida al menos tres días, mayores de 70 años, obesos, entre otros) la profilaxis con heparina es una medida eficaz³⁵, pero los estudios en los que se basan excluyen de forma sistemática a los pacientes con hepatopatía crónica por el estatus anticoagulante que tradicionalmente se le atribuye. Es por esto que la aplicabilidad en pacientes cirróticos no tiene respaldo evidente, y de hecho tanto en documentos de consenso como en revisiones con recomendaciones de expertos, se sugiere que no se considere al paciente cirrótico como exento de riesgo de trombosis, y que se apliquen similares criterios que en el resto de población hospitalizada para determinar si se administra profilaxis con heparina, solo advirtiendo que se evite en pacientes con mayor riesgo hemorrágico aunque sí usando otras medidas como las medias de compresión o la compresión neumática intermitente, aunque sin especificarlo a falta de estudios aleatorizados que lo concreten³⁶.

Concretamente, la guía EASL para el manejo de enfermedades vasculares en hepatopatía sugiere, con un grado C de evidencia³⁷, que las mayores precauciones se tomen en pacientes con varices esofágicas no tratadas, basándose en una deducción razonable, y si el recuento plaquetario es <50.000, ateniéndose a las conclusiones de un estudio español multicéntrico (al que luego haremos referencia) en el que esa cifra plaquetaria fue el único factor independientemente asociado al sangrado en pacientes con cirrosis anticoagulados en este caso por trombosis portal³⁸.

A ese respecto, proponemos (Figura 1) la adaptación de un algoritmo publicado en 2016 y basado en la detección de pacientes con los factores de riesgo referidos, además de su cirrosis, en quienes se determina la indicación de profilaxis según el riesgo hemorrágico basándose en tres pilares: la existencia de varices esofágicas (en cuyo caso, recomienda profilaxis primaria previa a la anticoagulación), el número de plaquetas por encima o debajo de 50.000, y la historia previa de hemorragia grave. La no profilaxis va ligada a la recomendación de uso de medidas mecánicas, como medias compresivas, ejercicios de flexoextensión.

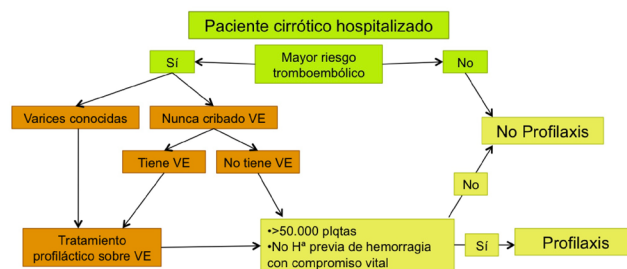


Figura 1 Propuesta de algoritmo de prevención de eventos trombóticos en pacientes cirróticos hospitalizados (siempre individualizar riesgo-beneficio).

Trombosis portal

Cuando hablamos de trombosis portal, las cifras de incidencia anual oscilan entre 4,6-16% en función al tamaño muestral con una prevalencia de hasta el 26% suponiendo la presencia de hepatocarcinoma una elevación del riesgo a un 44% anual. Sea como fuere, en una serie amplia sobre más de 20.000 autopsias³⁹, se estimó que la cirrosis aumenta casi 8 veces el riesgo de padecer una trombosis portal.

Además de los elementos protrombóticos y el desbalance de la coagulación de estos pacientes, existen en el caso concreto de la trombosis portal algunos factores asociados a mayor incidencia, como el ChildPugh avanzado, existencia de complicaciones clínicas de la HTP y la esclerosis endoscópica de varices.

Clínicamente puede cursar como descompensación de la cirrosis, dolor abdominal o de forma asintomática; y en cualquier caso puede modificar la historia natural de la enfermedad, dado que favorece la aparición de hemorragia por varices, siendo mayor el riesgo de recidiva tras terapia endoscópica y la mortalidad a corto-medio plazo⁴⁰. Si existe extensión a vena mesentérica superior, existe un riesgo incrementado de infarto intestinal asociado también a mayor mortalidad, y solamente en casos de trombosis oclusivas, se ha demostrado un aumento de mortalidad peritrasplante, tanto en lista de espera como en el postrasplante.

Por todo lo anterior expuesto se recomienda evaluar la permeabilidad portal dentro del cribado ecográfico de hepatocarcinoma semestral en pacientes candidatos, completándose el estudio con una prueba dinámica que evalúe la extensión y descarte tumores malignos ante la sospecha de trombosis.

Aunque no hay estudios prospectivos aleatorizados, se han recogido más datos sobre eficacia y seguridad en anticoagulación en trombosis portal que en otros territorios, y las actuales recomendaciones se apoyan en datos de algunos estudios en su mayoría de casos y controles, resumidos en la **Tabla 2**.

En ellos, con diferentes pautas de anticoagulación, se observa que la eficacia es variable entre un 33%⁴¹ y un 68%⁴², siendo especialmente relevante el dato que el estudio de Senzolo

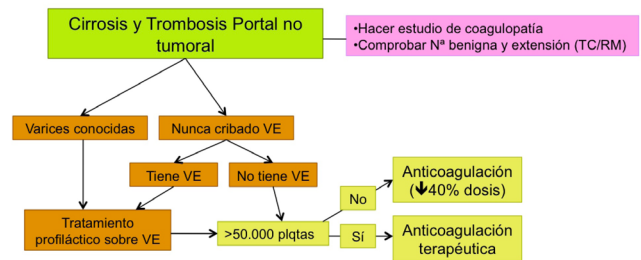
Tabla 2. Principales estudios que analizan el efecto del tratamiento anticoagulante sobre la trombosis portal.

Autores	N	Fármaco	Eficacia	Complicaciones
Francoz C <i>et al.</i> 2005	19	HBPM seguida de Antag VitK	42% respuesta	No
Amitrano L <i>et al.</i> 2010.	26	HBPM	33,3% recanalización parcial 50% recanalización completa 16,7% no respuesta	No
Senzolo M <i>et al.</i> 2012	33	HBPM	36% respuesta	
Delgado MG <i>et al.</i> 2012	55	HBPM o Antag Vitk	60% respuesta retrombosis en 38,5% (mediana 1,3 m tras suspensión)	5 hemorragias atribuibles a tto Plqtas <50 mil y Antag Vitk como factor asociado
Wermer KT <i>et al.</i> 2013	28	Antag Vitk	39% recanalización parcial 43% recanalización completa 18% no respuesta	1 único evento hemorrágico (vaginal)
Chung JW <i>et al.</i> 2014	14	Antag Vitk	35% resolución parcial 42% resolución completa	No
Chen H <i>et al.</i> 2016	33	Antag Vitk	68,2% respuesta parcial/total 18,2% sin cambios 13,6% progresión de trombosis	4 hemorragias digestivas 1 epistaxis 3 gingivorragias

M *et al.*⁴³ arrojó, en el que al analizar las variables asociadas a repermeabilización, se vio que cuando la anticoagulación se instauraba más allá de los seis meses tras el diagnóstico, las probabilidades de respuesta disminuían sensiblemente sin obtener beneficio al iniciarse tratamiento más allá de los 10 meses planteando así la escasa utilidad de instaurarlo pasado ese periodo.

Además, el estudio multicéntrico español anteriormente referido analizó también la formación de nuevos trombos tras la inicial respuesta, comprobando su incidencia en un 38% al suspender la anticoagulación de forma precoz (con una mediana de tiempo de un mes) llegando en tres casos a extenderse a otros territorios venosos. De esto se deduce que, probablemente, los pacientes se beneficien de prolongar algo más la terapia aún resuelta la trombosis proponiéndose al menos doce meses tras repermeabilización. En el mismo estudio, se produjeron cinco hemorragias atribuibles a la medicación. Las plaquetas bajas fueron el único factor independientemente asociado a sangrado, y muy cerca de la significación estadística, también el uso de antagonistas de la vitamina K frente a heparina. Comentar también que en este estudio se postula el TIPS como alternativa a la anticoagulación o en caso de fracaso de la misma con buenos resultados, por lo que estaría justificado su uso en situaciones determinadas como espera de trasplante o hemorragia reciente que contraindique la anticoagulación.

De forma similar a cómo podría protocolizarse la profilaxis trombótica previamente expuesta, teniendo en cuenta las recomendaciones mencionadas, podría proponerse un algoritmo (Figura 2) de modo que, ante la detección de trombosis portal, recomendaríamos realizar un estudio de coagulopatía y un

**Figura 2**

Propuesta de algoritmo de tratamiento anticoagulante en trombosis portal (siempre individualizar riesgo-beneficio).

estudio dinámico que tipificara adecuadamente la trombosis. Al igual que se proponía en cirróticos hospitalizados, antes del inicio de la anticoagulación, se debería hacer un cribado de varices en pacientes que no lo tienen y tratamiento si precisan. Tanto en quienes no tengan varices como en quienes ya se haya realizado la profilaxis, se podría iniciar la anticoagulación a dosis terapéutica durante al menos seis meses teniendo en cuenta que aquellos con menos de 50.000 plaquetas son los que mayor riesgo hemorrágico mantienen. En el estudio italiano antes mencionado, se redujo la dosis de heparina un 40% en este perfil de paciente, con lo que esta medida podría ser adecuada en este caso. Sea como sea, la indicación de anticoagulación ha de individualizarse y analizar el riesgo-beneficio en cada paciente, en especial teniendo en cuenta aspectos como si existe o no indicación de trasplante que justifique la asunción de determinados riesgos y de determinadas medidas más invasivas.

Una vez comprobadas la eficacia y seguridad del tratamiento anticoagulante tanto para prevenir trombosis durante la hospitalización y tratar eventos tromboembólicos en pacientes cirróticos, cabe pensar qué beneficio podría aportar la terapia profiláctica en enfermos domiciliarios con el fin de evitar el desarrollo y consecuencias de la trombosis portal.

Existe un único estudio controlado, prospectivo y aleatorizado, publicado en 2012 por un grupo de Módena⁴⁴, en el que se administró al grupo de tratamiento enoxaparina durante un año. En el seguimiento se observó que no se produjeron trombosis portales en la semana 96 frente a un 36% de trombosis en el grupo control. También en este punto la probabilidad de empeorar dos puntos en el Child fue superior al 80% en el grupo control frente a menos de un 20% en el grupo de enoxaparina, indicando así significancia estadística en cuanto a probabilidad de descompensación y supervivencia. En cuanto a su seguridad, se produjeron tres hemorragias por varices, una de ellas en el grupo control, y una suspensión por trombopenia aguda secundaria a la heparina. Con estos resultados, se discute en la actualidad si la terapia profiláctica para trombosis portal podría entrar en el futuro a formar parte del manejo de los pacientes con enfermedad hepática más avanzada, y de hecho existen otros dos ensayos

prospectivos controlados en marcha, el primero⁴⁴ de ellos con un diseño similar al mostrado, y el segundo, español, con Rivaroxabán en lugar de heparina en el grupo de tratamiento⁴⁵.

Fármacos anticoagulantes en cirrosis hepática

La heparina ha sido el fármaco más estudiado en el tratamiento anticoagulante en la cirrosis, demostrando ser segura y eficaz en un porcentaje variable de casos. Dentro de sus diferentes formas, la heparina no fraccionada ha mostrado mayores eventos hemorrágicos que la heparina de bajo peso molecular, por lo que ésta segunda se considera de elección.

El problema de esta terapia en cirróticos es la compleja monitorización de su dosificación por varios motivos. Su mecanismo de acción pasa por la activación de la antitrombina endógena, de por sí disminuida en cirróticos, y además se ha comprobado que la monitorización mediante la medición de Anti-Xa, útil en pacientes sin hepatopatía, puede en estos pacientes infraestimar la acción del tratamiento. Ante dichas dificultades, se aconseja emplear las dosis estándar terapéuticas según peso y, en caso de monitorizar mediante Anti-Xa, considerar sus limitaciones⁴⁶.

Los antagonistas de la vitamina K, siendo la Warfarina la más estudiada frente al acenocumarol, presentan el inconveniente de requerir un control estrecho analítico. El parámetro de uso habitual para ello, el tiempo de protrombina expresado como INR (que es el cociente entre el TP del paciente y el considerado normal) no expresa no obstante en el cirrótico el verdadero estado de la coagulación, como antes explicamos, lo que unido a las diferencias entre resultados según laboratorios, resta veracidad a la medición y limita su utilidad. A espera de validación de nuevos parámetros como el INR-liver antes mencionado y otros, la recomendación es mantener el INR entre dos y tres para la obtención de la respuesta adecuada.

Con los nuevos anticoagulantes orales, hay escasa experiencia por su relativa juventud y por la exclusión sistemática de los hepatópatas en todos los estudios de registro. Su mecanismo de acción es a través de la inhibición directa de los factores activados, bien trombina bien factor Xa, sin mediación de antitrombina ni carboxilación. Como ventaja, no requieren monitorización ni mediación del INR en su dosificación, facilitando su uso. Al tener excreción renal, especialmente el dabigatrán, se debe tener especial precaución en paciente con fallo renal.

De las moléculas comercializadas, dabigatrán es la que menos experiencia clínica tiene documentada en cirrosis. De los inhibidores del factor Xa, se han comunicado aislados casos de fallo hepatocelular asociado a rivaroxabán⁴⁷, por lo que la EASL recomienda especial precaución en su uso hasta que se amplíen datos de su seguridad. Aunque se ha demostrado que en cirrosis Child B los niveles de rivaroxabán pueden verse incrementados⁴⁸, una serie más reciente que estudia veinte pacientes Child A y B tratados diez con rivaroxabán y diez con apixaban no mostró más eventos hemorrágicos que en el brazo de anticoagulantes clásicos, sin efectos adversos tampoco a nivel de función hepática⁴⁹. En cualquier caso no se ha establecido un perfil de seguridad y

eficacia para su uso en pacientes hepatópatas siendo necesarios más estudios para ello. En los próximos meses, es probable que se comercialice andexanet, el primer antídoto para los inhibidores del factor Xa, lo que permitiría un mayor margen de maniobra para su empleo con seguridad.

Conclusiones

- En la cirrosis hepática, se producen alteraciones en la síntesis de factores tanto pro-coagulantes como anti-coagulantes que desembocan en un balance modificado de la hemostasia.
- Las determinaciones habituales de laboratorio no reflejan de forma veraz la situación hemostásica del paciente ni su riesgo hemorrágico y trombotico.
- En el cirrótico, con frecuencia conviven otros factores que alteran la coagulación (infecciones, consumo de alcohol, insuficiencia renal, etc.), de nuevo en ambos sentidos: hacia el riesgo hemorrágico y el riesgo trombotico.
- El riesgo de hemorragia en la cirrosis es menor del esperado, en especial en procedimientos menores. La transfusión de plaquetas se puede indicar en algunos casos, pero la de factores no parece aportar beneficios clínicos.
- La profilaxis de eventos tromboticos en cirróticos hospitalizados ha de llevarse a cabo al igual que en no cirróticos, salvo en pacientes con menos de 50.000 plaquetas o con antecedentes hemorrágicos.
- El tratamiento anticoagulante en la trombosis portal, salvo contraindicación, es seguro y eficaz si se instaura en los primeros seis meses y se prolonga al menos otros seis meses.
- La profilaxis primaria de trombosis portal ha demostrado seguridad y buenos resultados no solo en prevención de formación de trombos, sino en la de eventos asociados a hepatopatía, pendientes de confirmar en futuros estudios.

Bibliografía

1. Allison M.G., Shanholtz C.B., Sachdeva A. Hematological Issues in LiverDisease. Crit Care Clin 2016; 32 (3): 385-96.
2. Lisman T, Porte RJ. Rebalanced hemostasis in patients with liver disease: evidence and clinical consequences. Blood 2010; 116(6):878-85.
3. Leonardi F, Maria ND, Villa E. Anticoagulation in cirrhosis: a new paradigm? Clin Mol Hepatol. 2017;23(1):13-21.
4. Tripodi A, Primignani M, Chantarangkul V, Dell'Era A, Clerici M, de Franchis R et al. An imbalance of pro- vs anti-coagulation factors in plasma from patients with cirrhosis. Gastroenterology 2009; 137(6):2105–11
5. Violi F, Leo R, Zezza E, Basili S, Cordova C, Balsano F. Bleeding time in patients with cirrhosis: relation with degree of liver failure and clotting

- abnormalities. C.A.L.C. Group. Coagulation Abnormalities in Cirrhosis Study Group. *J Hepatol* 1994; 20 (4):531–536.
6. Lisman T, Bongers TN, Adelmeijer J, Janssen HL, de Maat MP, de Groot PG et al. Elevated levels of von Willebrand factor in cirrhosis support platelet adhesion despite reduced functional capacity. *Hepatology* 2006;44(1):53–61.
 7. Uemura M, Fujimura Y, Matsumoto M, Ishizashi H, Kato S, Matsuyama T et al. Comprehensive analysis of ADAMTS13 in patients with liver cirrhosis. *Thromb Haemost* 2008;99(6): 1019–29.
 8. Tripodi A, Caldwell SH, Hoffman M, Trotter JF, Sanyal AJ. The prothrombin time test as a measure of bleeding risk and prognosis in liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26(2):141–8
 9. Tripodi A, Salerno F, Chantarangkul V, Clerici M, Cazzaniga M, Primignani M et al. Evidence of normal thrombin generation in cirrhosis despite abnormal conventional coagulation tests. *Hepatology* 2005; 41(3):553–8.
 10. Bosch J, Thabut D, Albillos A, Carbonell N, Spicak J, Massard J et al. Recombinant factor VII a for variceal bleeding in patients with advanced cirrhosis: a randomized, controlled trial. *Hepatology* 2008;47 (5):1604–14.
 11. Shao YF, Yang JM, Chau GY, Sirivatanauskorn Y, Zhong SX, Erhardtson E et al. Safety and hemostatic effect of recombinant activated factor VII in cirrhotic patients undergoing partial hepatectomy: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Surg* 2006;191 (2):245–9
 12. Tripodi A, Chantarangkul V, Primignani M, Clerici M, Dell'era A, Aghemo A et al. Thrombin generation in plasma from patients with cirrhosis supplemented with normal plasma. Considerations on the efficacy of treatment with fresh frozen plasma. *Intern Emerg Med* 2012; 7 (12):139–44.
 13. Trotter JF, Brimhall B, Arjal R. Specific laboratory methodologies achieve higher model for end stage liver disease (MELD) scores for patients listed for liver transplantation. *Liver Transpl* 2004;10 (8):995–1000.
 14. Tripodi A, Chantarangkul V, Primignani M, Fabris F, Dell'Era A, Sei C et al. The international normalized ratio calibrated for cirrhosis (INRliver) normalizes prothrombin time results for model for end-stage liver disease calculation. *Hepatology* 2007;46 (2):520–7.
 15. Tripodi A, Chantarangkul V, Mannucci PM. The international normalized ratio to prioritize patients for liver transplantation: problems and possible solutions. *J Thromb Haemost* 2008;6 (2):243–8.
 16. Martí-Carvajal AJ, Solà I. Vitamin K for upper gastrointestinal bleeding in patients with acute or chronic liver diseases. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;9:CD004792.
 17. Northup PG, McMahon MM, Ruhl AP, Altschuler SE, Volk-Bednarz A, Caldwell SH et al. Coagulopathy does not fully protect hospitalized cirrhosis patients from peripheral venous thromboembolism. *Am J Gastroenterol* 2006; 101 (7):1524 – 8
 18. Tripodi A, Primignani M, Chantarangkul V, Dell'Era A, Clerici M, de Franchis R et al. An imbalance of pro- vs anti-coagulation factors in plasma from patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2009; 137 (6):2105–11
 19. Tripodi A, Primignani M, Lemma L, Chantarangkul V, Mannucci PM. Evidence that low protein C contributes to the procoagulant imbalance in cirrhosis. *J Hepatol* 2013; 59 (2):265 – 70.
 20. Molenaar IQ, Warnaar N, Groen H, Tenvergert EM, Slooff MJ, Porte RJ. Efficacy and safety of antifibrinolytic drugs in liver transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Am J Transplant* 2007;7 (1):185–94.
 21. McCormick PA, Ooi H, Crosbie O. Tranexamic acid for severe bleeding gastric antral vascular ectasia in cirrhosis. *Gut* 1998;42 (5):750–2.
 22. Qi X, Chen H, Han G. Effect of antithrombin, protein C and protein S on portal vein thrombosis in liver cirrhosis: a meta-analysis. *Am J Med Sci*. 2013;346(1):38–44
 23. Zakeri N, Tsochatzis EA. Bleeding Risk with Invasive Procedures in Patients with Cirrhosis and Coagulopathy. *Curr Gastroenterol Rep* 2017;19(9):45.
 24. Napolitano G, Iacobellis A, Merla A, et al. Bleeding after invasive procedures is rare and unpredicted by platelet counts in cirrhotic patients with thrombocytopenia. *Eur J Intern Med*. 2017 Mar;38:79–82.
 25. Takyar V, Etzion O, Heller T, Kleiner DE, Rotman Y, Ghany MG et al. Complications of percutaneous liver biopsy with Klagskin needles: a 36-year single-centre experience. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;45(5):744–53.
 26. Seeff LB, Everson GT, Morgan TR, Curto TM, Lee WM, Ghany MG et al. Complication rate of percutaneous liver biopsies among persons with advanced chronic liver disease in the HALT-C trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8(10):877–83
 27. Shah A, Amarapurkar D, Dharod M, Chandnani M, Bajjal R, Kumar P et al. Coagulopathy in cirrhosis: a prospective study to correlate conventional tests of coagulation and bleeding following invasive procedures in cirrhotics. *Indian J Gastroenterol*. 2015;34(5):359–64
 28. Desborough MJ, Hockley B, Sekhar M, Burroughs AK, Stanworth SJ, Jairath V. Patterns of blood component use in cirrhosis: a nationwide study. *Liver Int* 2016;36(4):522–9.
 29. Wang SC, Lin HT, Chang KY, Mandell MS, Ting CK, Chu YC et al. Use of higher thromboelastogram transfusion values is not associated with greater blood loss in liver transplant surgery. *Liver Transplantation* 2012;18 (10):1254–8.
 30. Saleh T, Matta F, Alali F, Stein PD. Venous thromboembolism with chronic liver disease. *Am J Med*. 2011;124 (1):64–8.
 31. Wu H, Nguyen GC: Liver cirrhosis is associated with venous thromboembolism among hospitalized patients in a nationwide US study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8 (9): 800–5.
 32. Ali M, Ananthakrishnan AN, McGinley EL, Saeian K: Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in hospitalized patients with cirrhosis: a nationwide analysis. *Dig Dis Sci* 2011; 56 (7):2152–9.
 33. Sogaard KK, Horváth-Puhó E, Montomoli J, Vilstrup H, Sørensen HT. Cirrhosis is Associated with an Increased 30-Day Mortality After Venous Thromboembolism. *Clin Transl Gastroenterol* 2015;6(7):e97.

34. Intagliata NM, Henry ZH, Shah N, Lisman T, Caldwell SH, Northup PG. Prophylactic anticoagulation for venous thromboembolism in hospitalized cirrhosis patients is not associated with high rates of gastrointestinal bleeding. *Liver Int.* 2014;34(1):26-32.
35. Kahn SR, Lim W, Dunn AS, Cushman M, Dentali F, Akl EA et al. Prevention of VTE in nonsurgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(2 Suppl):e195S-e226S.
36. Senzolo M, Sartori MT, Lisman T: Should we give thromboprophylaxis to patients with liver cirrhosis and coagulopathy? *HPB (Oxford)* 2009;11(6):459-64.
37. EASL Clinical Practice Guidelines: Vascular diseases of the liver. *J Hepatol.* 2016;64(1):179-202.
38. Delgado MG, Seijo S, Yepes I, Achécar L, Catalina MV, García-Criado A et al. Efficacy and safety of anticoagulation on patients with cirrhosis and portal vein thrombosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012;10(7):776-83
39. Ogren M, Bergqvist D, Björck M, Acosta S, Eriksson H, Sternby NH. Portal vein thrombosis: prevalence, patient characteristics and lifetime risk: a population study based on 23,796 consecutive autopsies. *World J Gastroenterol* 2006;12(13):2115-9.
40. Rodríguez-Castro KI, Porte RJ, Nadal E, Germani G, Burra P, Senzolo M. Management of non neoplastic portal vein thrombosis in the setting of liver transplantation: a systematic review. *Transplantation* 2012;94(11):1145-53.
41. Amitrano L, Guardascione MA, Menchise A, Martino R, Scaglione M, Giovine S et al. Safety and efficacy of anticoagulation therapy with low molecular weight heparin for portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis. *J Clin Gastroenterol* 2010;44(6):448-51
42. Chen H, Liu L, Qi X, He C, Wu F, Fan D et al. Efficacy and safety of anticoagulation in more advanced portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2016;28(1):82-9.
43. Senzolo M, Sartori M, Rossetto V, Burra P, Cillo U, Boccagni P, et al. Prospective evaluation of anticoagulation and transjugular intrahepatic portosystemic shunt for the management of portal vein thrombosis in cirrhosis. *Liver Int* 2012;32(6):919-27.
44. Villa E, Cammà C, Marietta M, Luongo M, Critelli R, Colopi S et al. Enoxaparin prevents portal vein thrombosis and liver decompensation in patients with advanced cirrhosis. *Gastroenterology* 2012;143(5):1253-60
45. Bechmann LP, Sichau M, Wichert M, Gerken G, Kröger K, Hilgard P: Low-molecular-weight heparin in patients with advanced cirrhosis. *LiverInt* 2011;31:75-82.
46. Liakoni E, Ratz Bravo AE, Terracciano L, Heim M, Krahenbuhl S. Symptomatic hepatocellular liver injury with hyperbilirubinemia in two patients treated with rivaroxaban. *JAMA Intern Med* 2014;174(10):1683-6.
47. Kubitzka D, Roth A, Becka M, Alatrach A, Halabi A, Hinrichsen H et al. Effect of hepatic impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of a single dose of rivaroxaban, an oral, direct factor Xa inhibitor. *Br J Clin Pharmacol* 2013;76:89-98.
48. Intagliata NM, Henry ZH, Maitland H, Shah NL, Argo CK, Northup PG et al. Direct oral anticoagulants in cirrhosis patients pose similar risks of bleeding when compared to traditional anticoagulation. *Dig Dis Sci* 2016;61(6):1721-7.
49. Connolly SJ, Milling TJ Jr, Eikelboom JW, Gibson CM, Curnutte JT, Gold A et al. Andexanet alfa for acute major bleeding associated with Factor Xa inhibitors. *N Engl J Med* 2016;375(12):1131-41.