

ORIGINAL

Correlación entre concentraciones de factores de la coagulación en candidatos a trasplante hepático y gravedad de la enfermedad

Álvaro Giráldez Gallego^{a,*}, José Manuel Sousa^a, Juan Manuel Pascasio^a, Concepción Prats^b, Aurelio Cayuela^c y Antonio Garrido^a

^aHospital Universitario Virgen del Rocío, Sección de Hepatología, Sevilla, España

^bHospital Universitario Virgen del Rocío, Sección de Hematología, Sevilla, España

^cHospital Universitario Virgen del Rocío, Unidad de Investigación, Sevilla, España

Recibido el 12 de junio de 2008; aceptado el 23 de febrero de 2009

PALABRAS CLAVE

Model for End-Stage Liver Disease;
Child-Turcotte-Pugh;
Cociente internacional
normalizado;
Trasplante hepático

Resumen

Objetivo: Correlacionar las concentraciones de factores de la coagulación (FC) con la gravedad de la enfermedad en pacientes cirróticos evaluados como candidatos a trasplante hepático.

Material y método: Se incluyó a 87 pacientes (75,9% varones) con una edad media de $54 \pm 9,4$ años. La etiología y el estadio de Child-Turcotte-Pugh (CTP) fueron los siguientes: alcohol (36,8%), virus de la hepatitis C (35,6%), virus de la hepatitis B (11,5%) y otras (16,1%); A (13,8%), B (40,2%) y C (46%), respectivamente. El valor medio para el índice de Model for End-Stage Liver Disease (MELD) fue de $14,5 \pm 5,9$. Las concentraciones de los factores II, V, VII, VIII, IX y X se compararon entre sí para cada grado de CTP y con el índice de MELD.

Resultados: Con la excepción del factor VIII, los restantes FC estaban reducidos en esta serie (particularmente los factores II, V y VII) y sus déficits estaban estrechamente relacionados con el grado de CTP, con significación estadística para el estadio C ($p < 0,05$). También se encontró una marcada relación inversa entre el índice de MELD y los valores de los factores II, V, VII, IX y X ($p < 0,05$).

Conclusiones: Se encontró relación entre las concentraciones reducidas de los factores II, V, VII, IX y X en la cirrosis hepática y la gravedad de la enfermedad.

© 2008 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: giraldezg@hotmail.com (A. Giráldez Gallego).

KEYWORDS

Model for End-Stage Liver Disease; Child-Turcotte-Pugh; International normalized ratio; Liver transplantation

Blood coagulation factor levels in candidates for liver transplantation: Correlation with disease severity**Abstract**

Objective: To correlate blood coagulation factor levels with disease severity in cirrhotic patients evaluated as candidates for liver transplantation.

Material and method: We included 87 patients (75.9% men) with a mean age of 54 ± 9.4 years. Etiology and Child-Turcotte-Pugh (CTP) class were as follows: alcohol-related (36.8%), hepatitis C virus infection (35.6%), hepatitis B virus infection (11.5%) and other (16.1%); class A (13.8%), class B (40.2%) and class C (46%), respectively. The mean value of the Model for End-Stage Liver Disease (MELD) score was 14.5 ± 5.9 . Levels of factors II, V, VII, VIII, IX and X were compared between each CTP grade and with the MELD score.

Results: Except for factor VIII, all the clotting factors were reduced in our series (in particular factors II, V and VII) and deficiencies in these factors were closely related to CTP grade with statistical significance for stage C ($p < 0.05$). We also found a marked inverse correlation between the MELD score and factors II, V, VII, IX and X values ($p < 0.05$).

Conclusions: A correlation was found between reduced levels of factors II, V, VII, IX and X in liver cirrhosis and the severity of liver disease.

© 2008 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Los fenómenos relacionados con la hemostasia son complejos y aún poco comprendidos. Además, generalmente se infraestima el problema de la adecuada interpretación de los test de la coagulación. El hígado desempeña un papel central en la hemostasia. Con la excepción de las colestasis crónicas, las anomalías de la coagulación en las enfermedades hepáticas, aunque multifactoriales, están estrechamente relacionadas con el grado de insuficiencia hepatocelular, independientemente de su etiología¹. De hecho, los 2 sistemas de clasificación pronóstica más comúnmente usados en la actualidad en la cirrosis hepática —Child-Turcotte-Pugh (CTP) y Model for End-Stage Liver Disease (MELD)²— incluyen la evaluación de la vía extrínseca de la coagulación como una de sus variables. El cociente internacional normalizado (CIN) para el tiempo de protrombina (TP) es probablemente el marcador único más fiable de la coagulopatía de origen hepático, pero no está exento de limitaciones³. De hecho, el CIN es relativamente insensible para detectar la deficiencia aislada de factores de la coagulación (FC): no se produce un incremento significativo de éste hasta que las concentraciones de un factor en concreto descienden por debajo del 10% del valor normal. Con respecto a este asunto, las concentraciones de varios FC⁴⁻⁶ y de otras proteínas^{7,8}, así como su relación con la coagulopatía de la cirrosis, han sido el objeto de estudios previos. No obstante, hay lógicas dudas acerca de su aplicabilidad como test de rutina de disfunción hepática o como índice pronóstico⁹.

En los candidatos a trasplante hepático (TH) se suele disponer de una información muy precisa sobre la enfermedad: las consecuencias de un TH hacen obligada una valoración extremadamente cuidadosa, que sería innecesaria en sujetos no subsidiarios de un trasplante¹⁰⁻¹³. Este grupo realiza, como un paso más en la correcta estadifica-

ción de la gravedad de la hepatopatía, una completa evaluación de la hemostasia, encaminada fundamentalmente a calcular los requerimientos transfusionales durante el TH¹⁴. Este centro dispone de una serie bastante numerosa de pacientes cirróticos candidatos a TH, con un espectro amplio de gravedad de la enfermedad, lo que permite investigar si hay asociación entre ésta y la concentración de diversos FC, la mayoría de síntesis hepática. El objetivo fue determinar el déficit de los FC II, V, VII, VIII, IX y X en una población con una hepatopatía “evolucionada” y correlacionar éste con el grado de gravedad de la enfermedad.

Pacientes y método

Durante 12 meses consecutivos (entre enero y diciembre de 2006), se envió a 97 pacientes a este centro para valorar su inclusión en el programa de TH. Se excluyeron los siguientes casos: 5 pacientes evaluados para re-TH, 3 pacientes evaluados para doble trasplante (2 pacientes trasplante renal y hepático y un paciente trasplante cardíaco y hepático), un paciente con polineuropatía amiloidótica familiar y un paciente con fallo hepático fulminante (FHF). Finalmente, se incluyeron los datos de 87 pacientes con una hepatopatía crónica avanzada y potenciales candidatos para un primer TH único. Para evitar sesgos, se evaluó la presencia de contraindicaciones absolutas o relativas para el TH —como trombosis venosa portal (TVP) o carcinoma hepatocelular (CHC)— o la ausencia de una indicación sólida —como una adecuada función hepática—.

Se diferenciaron las siguientes categorías etiológicas: alcohol, infección por el virus de la hepatitis C (VHC), infección por el virus de la hepatitis B (VHB), colestasis crónica y cirrosis criptogenética. Cuando el alcohol y la

etología vírica coincidían en el mismo paciente, se consideró sólo la primera de las 2 causas de enfermedad.

Se incluyó a 87 pacientes: 66 varones (75,9%) y 21 mujeres (24,1%). La edad media fue de $54 \pm 9,4$ años (rango: 17 a 66). Las etiologías de la hepatopatía fueron las siguientes: alcohol (32 pacientes [36,8%]), VHC (31 pacientes [35,6%]), VHB (10 pacientes [11,5%]), colestasis crónica (7 pacientes [8%]) y cirrosis criptogenética (7 pacientes [8%]). Del total de 87 pacientes, 11 tenían una TVP, 14 tenían un CHC y uno tenía ambos problemas. Los 7 casos de colestasis crónica se distribuyeron de la siguiente forma: 4 casos de cirrosis biliar primaria, 2 casos de cirrosis biliar secundaria y un caso de síndrome de Alagille; sólo estos 7 pacientes estaban recibiendo vitamina K en el momento del estudio¹⁵. De los 7 casos en los que la etiología era desconocida, en 2 existía la fuerte sospecha de una esteatohepatitis no alcohólica evolucionada a cirrosis y en uno de una toxicidad hepática (metotrexato).

En la colestasis crónica se usó la corrección apropiada para el valor de bilirrubina sérica en cuanto a la clasificación de CTP. Para calcular el índice de MELD (rango: 6 a 40), se usaron los criterios de la United Network for Organ Sharing (UNOS)².

Se obtuvo consentimiento informado de todos los pacientes. Se determinaron los valores de los factores II, V, VII, VIII, IX y X. En cada sujeto, se extrajeron 4 muestras sanguíneas de 3,5 ml mediante venopunción e inoculadas directamente en tubos plásticos Vacutette, que contenían solución tampón de citrato de sodio (3,2%, 0,109 mol/l; Greiner Bio-One, Kremsmünster, Austria) con objeto de encontrar una razón de 9 partes de sangre por una de citrato. Las concentraciones de cada FC se determinaron usando el sistema autoanalizador multiparamétrico Sysmex® CA-7000 (Dade-Behring, Marburg, Alemania). Los factores hemostáticos se estudiaron usando reactivos comerciales según las instrucciones del laboratorio. Los límites de referencia se expresan a continuación: II, de 60 a 140 U/dl; V, de 60 a 150 U/dl; VII, de 60 a 140 U/dl; VIII, de 50 a 150 U/dl; IX, de 50 a 160 U/dl; X, de 60 a 150 U/dl; también se muestra la vida media para cada FC: II, de 50 a 80 h; V, 24 h; VII, 6 h; VIII, 12 h; IX, 24 h; X, de 25 a 60 h.

Los parámetros de la hemostasia y el índice de MELD se expresaron como la media \pm desviación estándar y rango, de acuerdo con la distribución normal de los datos. Se empleó el test de Bonferroni para comparaciones múltiples para cruzar los datos (índice de MELD y valores de FC) entre los grupos en estadios A, B y C de CTP. Para comparar el índice de MELD con cada FC se empleó el coeficiente de correlación de Pearson (r). Un valor de p inferior a 0,05 se consideró estadísticamente significativo.

Resultados

Los pacientes se distinguieron según su grado de CTP de la siguiente forma: A (12 pacientes [13,8%]), B (35 pacientes [40,2%]) y C (40 pacientes [46%]). El valor medio del índice de MELD fue de $14,5 \pm 5,9$ (rango: 6 a 40). Los valores del MELD para el estadio A de CTP fueron inferiores a los de los estadios B y C, aunque sólo se detectaron diferencias estadísticamente significativas para el tercero de los grupos (tabla 1) cuando se comparó con los otros 2; las diferencias

para el índice de MELD entre los estadios A y B de CTP no fueron estadísticamente significativas.

En la tabla 2 se resumen los resultados para las concentraciones de cada FC en todos los pacientes, según su grado de CTP, y las diferencias estadísticas documentadas entre cada grupo. Las concentraciones del factor VIII se superpusieron en los 3 estadios de CTP. Para todos los demás FC, hubo un importante déficit que se hacía gradualmente más significativo para cada grado de la clasificación de CTP. Las diferencias en los valores de los FC entre los grados A y B de CTP no fueron estadísticamente significativas: sólo se documentaron diferencias significativas desde el punto de vista estadístico para el estadio C de CTP cuando se comparó este subgrupo con los otros 2. Para las concentraciones del factor VII esta significación estadística fue muy fuerte. Las concentraciones de los FC II y VII estaban francamente descendidas en todos los pacientes en estadio C y en la mayor parte de los pacientes en estadio B, mientras que menos de la mitad de los pacientes en estadio C presentaron concentraciones de factor IX y X por debajo del umbral del rango de referencia de este trabajo. Las concentraciones del factor V estaban sólo descendidas de forma importante en el grado C de CTP.

Se encontró una potente correlación negativa entre las concentraciones de los factores II ($r = -0,544$; $p < 0,001$), VII ($r = -0,513$; $p < 0,001$) y IX ($r = -0,509$; $p < 0,001$) y el índice de MELD (fig. 1), mientras que la correlación entre valores de los factores V ($r = -0,412$; $p < 0,001$) y X ($r = -0,343$; $p = 0,001$) y el MELD fue sólo moderada (fig. 2). No se encontraron diferencias en el caso del factor VIII.

Discusión

El índice de MELD tiende a sustituir al sistema CTP como indicador de elección para evaluar la gravedad de la cirrosis hepática (en el corto plazo). Inicialmente se usó para determinar la idoneidad de los pacientes en los que se planteaba la indicación de una derivación intrahepática portosistémica transyugular¹⁶, aunque actualmente es más usado como índice para ordenar en la lista a los pacientes con necesidad de un TH². Sin embargo, en la práctica clínica, la simple clasificación en 3 estadios propuesta por el sistema CTP es y seguirá siendo útil (en el medio y largo plazo). En este estudio se han correlacionado los datos con ambos sistemas pronósticos, con objeto de comparar los presentes resultados con los publicados en otras series similares. Además, se comparan entre sí el índice de MELD y el grado de CTP para aclarar al lector la identificación de la gravedad de la enfermedad hepática en los casos de esta serie. A pesar de un gran número de pacientes en estadio C de CTP, el valor medio del índice de MELD podría parecer demasiado bajo: la población estudiada incluye a los candidatos enviados a este centro sin que se considere como variable la decisión final adoptada acerca de la necesidad o la idoneidad del TH.

Cong et al.⁵, en un estudio similar, incluyeron sólo pacientes cirróticos ($n = 43$) con importantes cambios hemostáticos, que clasificaron según su estadio de CTP. Encontraron diferencias entre los distintos subgrupos, que se hicieron estadísticamente significativas cuando se compararon los casos con un grupo control de 16 individuos sanos. Por

Tabla 1 Resultados del índice del Model for End-Stage Liver Disease (MELD) en relación con el estadio de Child-Turcotte-Pugh (CTP)

Variables	Total			CTP A			CTP B			CTP C					
	Sujetos	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%				
MELD		87	100	12	13,8	35	40,2	40	46						
	Media	14,5	DE	5,9	Rango	9,4	1,9	7-12	11,3	2,9	6-16	18,5*	5,7	Rango	12-40

DE: desviación estándar.

*p<0,001.

Tabla 2 Resultados de las concentraciones de los factores de la coagulación en relación con el estadio de Child-Turcotte-Pugh (CTP)

Variables	Total			CTP A			CTP B			CTP C		
	Sujetos	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
		87	100	12	13,8	35	40,2	40	46			
	Media	DE	Rango	Media	DE	Rango	Media	DE	Rango	Media	DE	Rango
II (U/dl)	50,8	22,2	8,4-125	64,8	17,8	27,5-88	56,8	20,1	25,5-109	41,3 ^a	21,3	8,4-125
V ((U/dl)	62,2	30,4	21-214	77,1	21,8	36,7-106	70,4	26,1	32,8-150	50,5 ^a	32,3	21-214
VII (U/dl)	47,2	26	9-145	69,9	23,3	14,8-99	54,4	22,9	18-133	34,2 ^b	22,3	9-145
VIII (U/dl)	270,4	125,4	72-686	290,3	112,6	169-500	260	113,8	113-500	273,3	140,6	72-686
IX (U/dl)	69,4	30,3	25-154	82,9	30,3	38-135	80,5	31,4	26-154	54,8 ^a	22,5	25-120
X (U/dl)	70,2	24,9	17-177	81,8	15,9	55,6-117	75,9	28,2	44-177	62,1 ^a	21,7	17-128

DE: desviación estándar.

^ap<0,05.

^bp<0,001.

tanto, el objetivo de este trabajo no fue comparar entre pacientes cirróticos y pacientes sanos, sino entre 3 grupos de pacientes con cirrosis hepática, según su grado de CTP; se excluyó el grupo control y se aumentó el tamaño de la muestra (n = 87).

En esta serie hubo un marcado déficit de todos los FC que se fue haciendo gradualmente más importante al progresar de estadio de CTP. Aunque las diferencias entre los subgrupos fueron claras, sólo se documentó significación estadística para el grado C. Los datos de los pacientes de los grupos A y B mostraron un evidente solapamiento; esto puede deberse al hecho de que sólo 12 casos se incluyeron en el estadio A (13,8%), mientras que los valores extremos para cada FC estaban generalmente presentes en el grupo más numeroso, constituido por 40 pacientes en estadio C (46%). Los pacientes en estadio B de CTP presentaban, no obstante, valores inferiores en relación con muchos de los FC analizados con respecto al grupo relativamente poco numeroso de pacientes en estadio A de CTP. La ausencia de diferencias estadísticamente significativas, pues, entre ambos grupos, podría deberse a un error tipo II. La gravedad de la enfermedad entre los pacientes en estadio A y B fue similar en términos del índice de MELD, lo que puede explicar también algunos de los resultados de este trabajo.

Las concentraciones del factor VIII no están asociadas a la gravedad de la enfermedad hepática. Esta proteína no es sólo sintetizada por el parénquima hepático¹⁷. Además, las concentraciones generalmente elevadas de este FC en la cirrosis hepática pueden deberse al hecho de que el sistema reticuloendotelial desempeña un importante rol en la degradación de productos activados¹. Para los restantes FC (sintetizados por el hepatocito), las concentraciones de los factores II y VII fueron inferiores, mientras que la síntesis de los factores IX y X permaneció relativamente íntegra hasta que la función hepática estaba gravemente deteriorada. La concentración de factor V es la más usada de todos los FC como indicador pronóstico en los casos de FHF¹⁸, mientras que no hay una relación tan estrecha entre sus valores y la gravedad de la enfermedad en el caso de la cirrosis descompensada. El índice de MELD mostró un lógico aumento en relación con el grado de CTP, que se relacionó de forma estrecha con el descenso de los valores de varios FC (particularmente II, VII y IX). En el caso del factor VII, estos resultados pueden deberse a su menor vida media¹. En cualquier caso, los déficits podrían ser igualmente un reflejo del descenso de la síntesis proteica, con un diferente papel para cada FC en la presente serie. Teóricamente, todos estos déficits pueden contribuir a la marcada tendencia hemorrágica presente en la población con

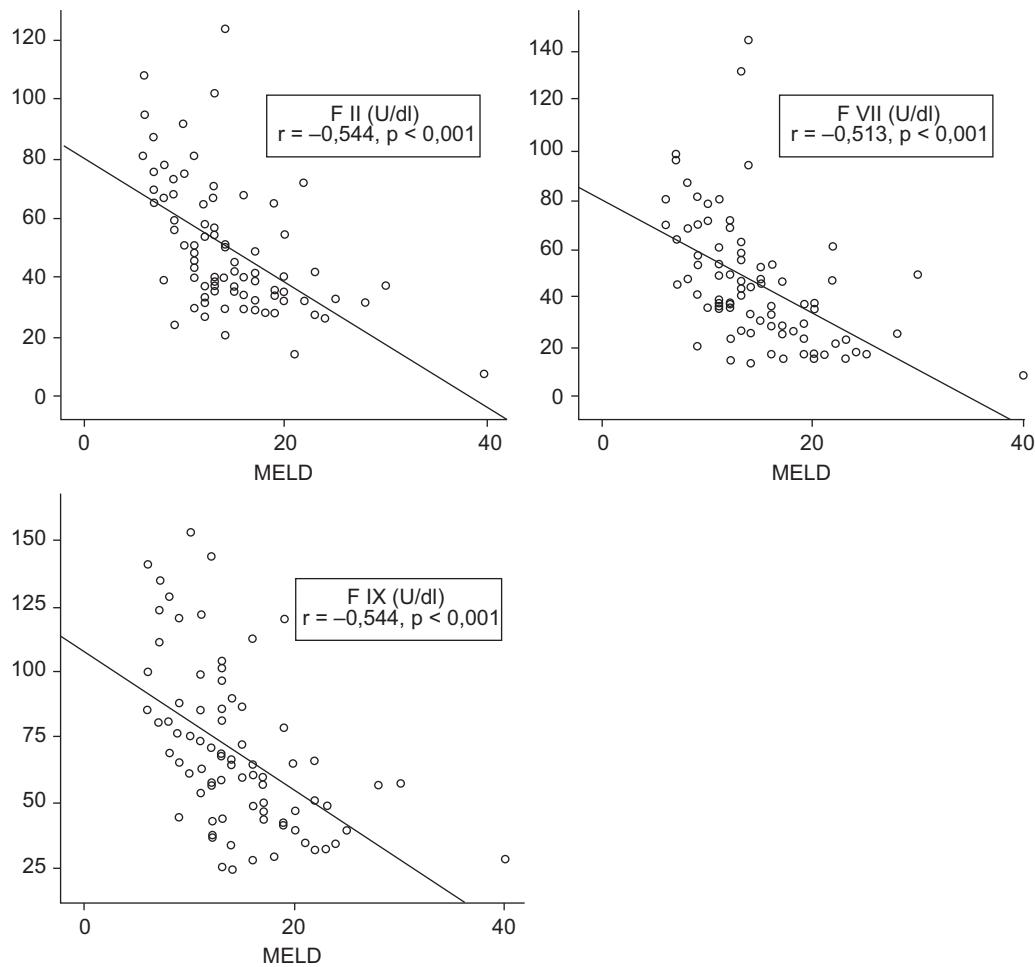


Figura 1 Correlación negativa entre las concentraciones de los factores (F) II, VII y IX (U/dl) y el índice de MELD (Model for End-Stage Liver Disease).

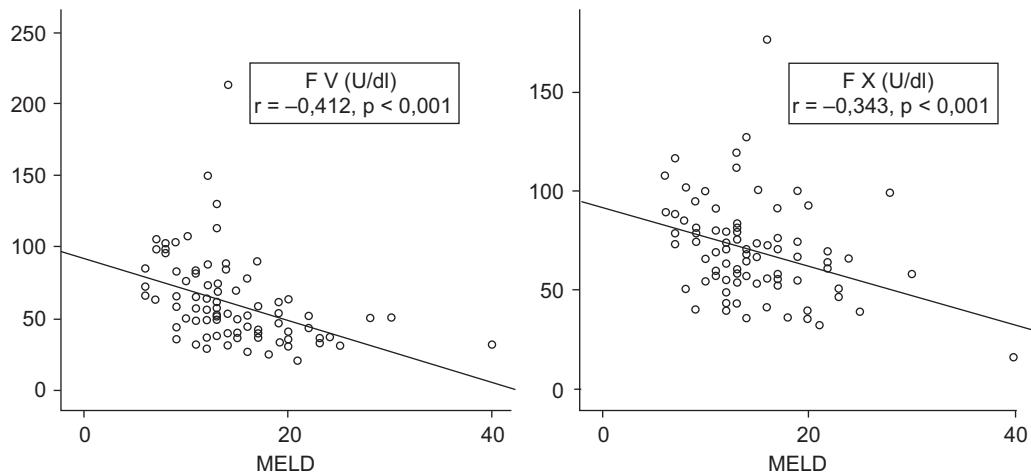


Figura 2 Correlación negativa entre las concentraciones de los factores (F) V y X (U/dl) y el índice de MELD (Model for End-Stage Liver Disease).

hepatopatía crónica evolucionada. No obstante, la correlación entre el índice de MELD y la concentración de distintos FC es significativa pero débil ($p < 0,001$, pero con valores de

r bastante “modestos”). Una posibilidad sería que, aparte del grado de disfunción de la síntesis hepática, otros elementos estuvieran involucrados en el descenso

de los valores plasmáticos de estos factores (infección, hemorragia, etc.).

La vitamina K es liposoluble, por lo que precisa de los ácidos biliares para su absorción intestinal. Por tanto, puede haber déficit de vitamina K por malabsorción en las colestasis intrahepáticas o extrahepáticas; en cambio, no hay pruebas de que la necrosis hepatocelular en sí misma induzca su déficit. Si el TP está alargado más de 3 s por encima del límite normal, se recomienda hacer un intento terapéutico con vitamina K, que corrige el TP sólo en los pocos pacientes en los que la alteración se debe a malabsorción¹⁵. Únicamente en los pacientes con colestasis crónica de este estudio ($n = 7$) se usó vitamina K; las teóricas diferencias que se podrían encontrar entre este grupo y el de los pacientes sin colestasis serían, en principio, sólo atribuibles al grado de disfunción hepática.

Los autores de este artículo son conscientes, no obstante, de las limitaciones de su estudio. En primer lugar, sólo se han analizado los FC envueltos en las vías extrínseca e intrínseca de la coagulación. La cifra absoluta de los FC no aporta información exacta sobre la presencia o la ausencia de fenómenos hemorrágicos⁴, dado que el déficit de los FC no es el único causante del aumento de riesgo hemorrágico de los pacientes cirróticos. Ho et al¹⁹ demostraron que el deterioro de la coagulación y el aumento de la actividad fibrinolítica eran ambos paralelos a la disfunción hepática. Otro ejemplo de la complejidad de las alteraciones hemostásicas en las hepatopatías es el déficit de inhibidores naturales de la coagulación²⁰, asociados a distintos fenómenos trombóticos, que representan el otro extremo del amplio espectro de anomalías de la hemostasia presentes en los enfermos hepáticos²⁰⁻²².

En segundo lugar, el valor clínico de la determinación de los valores de los FC no centra el objetivo de este estudio. La mayor parte de los test empleados sistemáticamente para valorar la función hepatocítica no proporcionan una evaluación cuantitativa exacta de la integridad y la reserva funcional del parénquima hepático³. El cálculo de los valores de los FC puede estar, sin embargo, justificado para calcular los requerimientos transfusionales durante un procedimiento invasivo mayor. Las consecuencias de este aspecto para una mejor práctica clínica y un tratamiento más efectivo continúan siendo controvertidos, lo que deja la puerta abierta para la especulación acerca de los mecanismos que pueden explicar el prometedor valor del uso de la forma recombinante activada del factor VII, de acuerdo con su papel central en la cadena de la hemostasia²³. Se está aún lejos de una estrategia común aplicable de forma universal para la prevención y el tratamiento de las complicaciones hemorrágicas en los pacientes hepatopatías. En consecuencia, se necesita un mayor conocimiento de la relevancia fisiopatológica de cada uno de los defectos individuales en el sistema hemostático en relación con la diátesis hemorrágica²⁴. De todas formas, la utilidad del empleo habitual de la determinación de las concentraciones individuales de cada FC en pacientes con enfermedades hepáticas sobrepasa el objetivo de este estudio.

Finalmente, las sociedades científicas consideran que el método de elección actual para priorizar a los pacientes en espera de un TH es el sistema MELD, en el que la coagulación se valora mediante el CIN. El valor pronóstico de la determinación de los FC no se ha evaluado de forma directa

en este estudio y el objetivo no ha sido crear un nuevo sistema de clasificación de los candidatos sobre la base de los FC.

En conclusión, los datos previos^{5,23} se han confirmado al añadir el índice de MELD a este análisis. Si se asume que la reducción del potencial coagulante en las enfermedades hepáticas es fundamentalmente debida a una reducción de la síntesis proteica, los resultados de este trabajo son lógicos y, esencialmente, concluyen que el grado de descenso de la concentración de los FC se relaciona con la gravedad de la enfermedad hepática. El factor VII parece especialmente vulnerable, mientras que el factor VIII no se ve afectado.

Bibliografía

1. Lisman T, Leebeek FW, De Groot PG. Haemostatic abnormalities in patients with liver disease. *J Hepatol.* 2002;37:280-7.
2. Brown Jr RS, Kumar KS, Russo MW, Kinkhabwala M, Rudow DL, Harren P, et al. Model for End-Stage Liver Disease and Child-Turcotte-Pugh score as predictors of pretransplantation disease severity, posttransplantation outcome, and resource utilization in United Network for Organ Sharing status 2A patients. *Liver Transpl.* 2002;8:278-84.
3. Dufour DR, Lott JA, Nolte FS, Gretsch DR, Koff RS, Seeff LB. Diagnosis and monitoring of hepatic injury. II. Recommendations for use of laboratory tests in screening, diagnosis and monitoring. *Clin Chem.* 2000;46:2050-68.
4. Rodríguez-Inlío E, Bartolome J, Quiroga JA, Hedner U, Suarez A, Tomas JF, et al. Expression of factor VII in the liver of patients with liver disease: Correlations with the disease severity and impairment in the hemostasis. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2001;12:193-9.
5. Cong YL, Wei YX, Zhang LW, Yin ZJ, Bai J. The relationship between hemostatic changes in liver cirrhosis patients with different degrees of liver lesions in reference to Child-Pugh scores. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi.* 2005;13:31-4.
6. Tacke F, Fiedler K, Von Depka M, Luedde T, Hecker H, Manns MP, et al. Clinical and prognostic role of plasma coagulation factor XIII activity for bleeding disorders and 6-year survival in patients with chronic liver disease. *Liver Int.* 2006;26:173-81.
7. Tacke F, Schoffski P, Trautwein C, Manns MP, Ganser A, Von Depka M. Tissue factor and thrombomodulin levels are correlated with stage of cirrhosis in patients with liver disease. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2001;12:539-45.
8. Plessier A, Denninger MH, Consigny Y, Pessione F, Francoz C, Durand F, et al. Coagulation disorders in patients with cirrhosis and severe sepsis. *Liver Int.* 2003;23:440-8.
9. Al Ghumlas AK, Abdel Gader AG, Al Fahed FZ. Haemostatic abnormalities in liver disease: Could some haemostatic tests be useful as liver function tests?. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2005;16:329-35.
10. Murray KF, Carithers Jr RL, AASLD. AASLD practice guidelines: Evaluation of the patient for liver transplantation. *Hepatology.* 2005;41:1407-32.
11. Cárdenas A, Ginès P. Dilutional hyponatremia, hepatorenal syndrome and liver transplantation. *Gastroenterol Hepatol.* 2008;31:29-36.
12. Prieto M, Aguilera V, Berenguer M, Pina R, Benlloch S. Candidate selection for liver transplantation. *Gastroenterol Hepatol.* 2007;30:42-53.
13. Sociedad Española de Trasplante Hepático. Consensus document of the Spanish Society of Liver Transplantation. *Gastroenterol Hepatol.* 2008;31:82-91.

14. Ozier Y, Steib A, Ickx B, Nathan N, Derlon A, Guay J, et al. Hemostatic disorders during liver transplantation. *Eur J Anaesthesiol.* 2001;18:208–18.
15. García Bengoechea M, Fraile A, Castilla A. Alteraciones de la hemostasia en las enfermedades hepáticas. En: Berenguer M, Bruguera M, García M, Rodrigo L, editores. Tratamiento de las enfermedades hepáticas y biliares. Madrid: Elba; 2001. p. 483–91.
16. Alessandria C, Gaia S, Marzano A, Venon WD, Fadda M, Rizzetto M. Application of the model for end-stage liver disease score for transjugular intrahepatic portosystemic shunt in cirrhotic patients with refractory ascites and renal impairment. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2004;16:607–12.
17. Hollestelle MJ, Thennes T, Crain K, Stiko A, Kruijt JK, Van Berkel TJ, et al. Tissue distribution of factor VIII gene expression in vivo—a closer look. *Thromb Haemost.* 2001;86:855–61.
18. Elinav E, Ben-Dov I, Hai-Am E, Ackerman Z, Ofran Y. The predictive value of admission and follow up factor V and VII levels in patients with acute hepatitis and coagulopathy. *J Hepatol.* 2005;42:82–6.
19. Ho CH, Hou MC, Lin HC, Lee FY, Wu JC, Lee SD. Hemostatic changes in patients with liver cirrhosis. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 1999;62:376–82.
20. Beguin V, Marcos A, Shaw-Stiffel T. Budd-Chiari syndrome: In evolution. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2005;17:33–5.
21. Mangia A, Villani MR, Cappucci G, Santoro R, Ricciardi R, Facciorusso D, et al. Causes of portal venous thrombosis in cirrhotic patients: The role of genetic and acquired factors. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2005;17:745–51.
22. 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 thrombosis. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:1524–8.
23. Violi F, Ferro D, Basili S, Cimminiello C, Saliola M, Vezza E, et al. Prognostic value of clotting and fibrinolytic systems in a follow-up of 165 liver cirrhotic patients. *Hepatology.* 1995;22:96–100.
24. Caldwell SH, Hoffman M, Lisman T, Macik BG, Northup PG, Reddy KR, et al. Coagulation disorders and hemostasis in liver disease: Pathophysiology and critical assessment of current management. *Hepatology.* 2006;44:1039–46.