

4 Capítulo

Hepatología

José Mateo Arranz

PUNTOS CLAVE

- El hígado es responsable de la producción y eliminación de la mayoría de los factores de la coagulación.
- La hepatopatía produce una compleja alteración de la hemostasia.
- La hemorragia y la trombosis son complicaciones comunes en pacientes con insuficiencia hepática y las pruebas de laboratorio son poco útiles en su predicción.
- No hay evidencia sobre cuál es la estrategia óptima para el manejo hemostático en la cirugía y procedimientos invasivos.

INTRODUCCIÓN

La hepatopatía se asocia a alteraciones que afectan a la hemostasia de manera amplia (Tabla I). En consecuencia, la insuficiencia hepática avanzada se asocia a la hemorragia (1). Adicionalmente, coexiste hipertensión portal que ocasiona hipersplenismo y trombocitopenia. Esto lleva a la formación

de anomalías vasculares como las varices esofágicas y gástricas que pueden sangrar profusamente en un contexto de hemostasia insuficiente. No obstante, el sangrado más frecuente suele ser en forma de petequias, equimosis, epistaxis recurrente y gingivorragias.

La insuficiencia hepática puede ser aguda, como en la hepatitis fulminante vírica o tóxica, o bien crónica, como ocurre en la cirrosis alcohólica, biliar, hepatitis vírica crónica o en la hepatitis autoinmunes.

Existe un equilibrio delicado entre los defectos procoagulantes y anticoagulantes asociados a la hepatopatía. Aunque las hemorragias son comunes, los eventos trombóticos pueden aparecer en forma de trombosis venosas esplánicas (portal, esplénica y mesentérica superior), o en formas más habituales de tromboembolismo venoso, como la trombosis venosa profunda o la embolia pulmonar. Es posible también que el estado protrombótico contribuya a procesos en la hepatopatía como la hipertensión portopulmonar o la fibrosis hepática (1,2). En la hepatopatía, de manera global, el sistema hemostático se encuentra equilibrado, y la hemorragia puede estar más condicionada por otros mecanismos, como la infección, la hipertensión portal, la disfunción endotelial o la insuficiencia renal (1).

Tabla I

Patrones de factores prohemostáticos y antihemostáticos según fases de la hemostasia en pacientes con hepatopatía crónica (I)

Fase hemostática	Factores prohemostáticos	Factores antihemostáticos
Hemostasia primaria (interacción entre plaqueta y pared vascular)	↑ factor von Willebrand ↓ de ADAMTS-13	↓ plaquetas
Coagulación (generación e inhibición de trombina)	↓ factores antiacoagulantes: (antitrombina, proteínas C y S) ↑ factor VIII	↓ factores procoagulantes: fibrinógeno, factores II, V, VII, IX, X y XI.
Fibrinolisis (lisis del coágulo)	↓ plasminógeno ↓ PAI	↑ t-PA, ↓ TAFI, ↓ α_2 -antiplasmina

ADAMTS-13: disintegrin and metalloprotease with thrombospondin type 1 motif; PAI: inhibidor del activador del plasminógeno; TAFI: inhibidor de la fibrinolisis activable por trombina; t-PA: activador tisular del plasminógeno.

FISIOPATOLOGÍA DE LA COAGULOPATÍA EN LA INSUFICIENCIA HEPÁTICA

La coagulopatía en la insuficiencia hepática es muy compleja e intervienen múltiples mecanismos (3).

Alteración de la síntesis de factores

El hígado es el lugar principal de síntesis de los factores de la coagulación (factores II, V, VII, VIII, IX, X, XI, XII y fibrinógeno), los anticoagulantes naturales (antitrombina, proteína C y proteína S) y de factores de la fibrinolisis (plasminógeno y α_2 -antiplasmina). La pérdida de hepatocitos produce disminución de la mayoría de las proteínas que intervienen en la coagulación, excepto del factor VIII, que aumenta. El nivel de reducción de factores refleja el alcance de la afectación hepática, aunque son predictores pobres del riesgo de sangrado en pacientes concretos. En insuficiencia hepática aguda, el tiempo de protrombina se ha mostrado como un predictor de lesión hepatocelular y probabilidad de progresión hacia insuficiencia hepática fulminante. La concentración de factor V es particularmente sensible como indicador de la capacidad de síntesis hepática y se correlaciona con la severidad de la enfermedad. Puede haber malabsorción de vitaminas liposolubles, por lo que los factores cuya síntesis depende de la vitamina K pueden estar disminuidos.

El factor VIII, el factor von Willebrand y el fibrinógeno pueden aumentar. El factor von Willebrand se sintetiza en las plaquetas y en el endotelio vascular; y el factor VIII se sintetiza en células endoteliales vasculares y en células sinusoidales hepáticas y el fibrinógeno en el hígado. Como reactantes de fase aguda pueden aumentar. El fibrinógeno disminuye en cuadros muy agudos o en crónicos muy avanzados.

Trombocitopenia y disfunción plaquetaria

La trombocitopenia suele ser leve o moderada y es una anomalía muy frecuente. La hipertensión portal asociada a esplenomegalia congestiva produce un secuestro esplénico que es el principal mecanismo causante. En caso de hepatopatía alcohólica, pueden coexistir otros mecanismos. El alcohol es tóxico para los megacariocitos y también puede haber deficiencia de folato. Se ha observado toxicidad directa por el alcohol y disminución de la supervivencia de las plaquetas. Algunas hepatitis víricas fulminantes pueden cursar con trombocitopenia como efecto directo del virus sobre los megacariocitos.

En cuanto a la función plaquetaria, existe cierta disfunción de origen no bien establecido. La circulación de productos de degradación de la fibrina y el efecto del etanol pueden contribuir. En algunos casos se han observado características de *storage pool disease* adquirida, reducción de araquidónico en plaquetas y anomalías en la composición de la membrana.

Coagulación intravascular diseminada

Los hepatópatas avanzados muestran signos de coagulación intravascular diseminada (CID) crónica de baja intensidad. El diagnóstico es complicado porque la hepatopatía y la CID comparten anomalías de laboratorio. En la cirrosis se ha observado un aumento de la generación de trombina y reducción de la semivida del fibrinógeno. Existe un aumento de dímero D que refleja fibrinolisis a partir de fibrina estabilizada y complejos plasmina/ α_2 -antiplasmina que reflejan aumento de la producción de plasmina. En ocasiones,

se produce una descompensación de la CID crónica por un desencadenante como una infección, sepsis o hemorragia aguda. Como causas de esta CID crónica se ha sugerido la presencia de factores procoagulantes circulantes, endotoxinas procedentes del intestino, la insuficiente depuración de factores activados de la coagulación sumada a niveles bajos de anticoagulantes protectores (antitrombina, proteína C, proteína S o cofactor II de la heparina).

Deficiencia de vitamina K

La vitamina K es una vitamina liposoluble necesaria para la síntesis de factores II, VII, IX y X y también de proteínas C y S. En la hepatopatía puede existir deficiencia de vitamina K por diversos mecanismos:

- Déficit dietético.
- Eliminación de las bacterias intestinales productoras de vitamina K₂ por uso de antibióticos.
- Disminución de sales biliares necesarias para la absorción de vitaminas liposolubles como la vitamina K.
- Colostasis prolongada en caso de litiasis o neoplasia que produce malabsorción de vitamina K.

Disfibrinogenemia

Una de las anomalías de la hemostasia más precoces observadas en la hepatopatía crónica es la producción de un disfibrinógeno. Se produce por un incremento de ácido siálico en el fibrinógeno que causa una polimerización anómala de la fibrina. Esto ocasiona una prolongación de los tiempos de coagulación de trombina y *reptilase*, pero no produce aumento del riesgo de sangrado. Se observa más en hepatopatía crónica y cirrosis.

Hiperfibrinólisis

Los pacientes con cirrosis muestran hiperfibrinólisis. El 40 % de los pacientes en espera de trasplante hepático muestran un acortamiento del tiempo de lisis de euglobulinas y elevación de los productos de degradación de la fibrina. Además, muestran disminución de plasminógeno, elevación de fibrinopéptidos, dímero D y de complejos plasmina- α_2 -antiplasmina, todos ellos parámetros de activación de la fibrinólisis. Los posibles mecanismos son la disminución de aclaramiento de activadores del plasminógeno (como el t-PA), y la disminución de los inhibidores de la fibrinólisis circulantes como el PAI-I, la α_2 -antiplasmina y la glicoproteína rica en histidina.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA COAGULOPATÍA EN LA ENFERMEDAD HEPÁTICA

Hemorragia

La hemorragia es una manifestación frecuente en la hepatopatía (Tabla II) y se asocia con morbilidad y mortalidad.

Tabla II
Manifestaciones clínicas de la coagulopatía en la enfermedad hepática
Equimosis
Púrpura
Sangrado por puntos de punción o catéteres
Gingivorragias
Hematuria
Hemorragia digestiva y hemorragia por varices
Epistaxis
Sangrado quirúrgico

Los pacientes pueden presentar sangrado mucoso favorecido por la trombocitopenia y la disfunción plaquetaria, y sangrado de tejidos blandos por la reducción de factores de la coagulación.

Una vez la hepatopatía es diagnosticada, es importante tener muy en cuenta que las pruebas de laboratorio que exploran la hemostasia no son buenos predictores del sangrado. Esto ocurre, en parte, porque además de las afectaciones biológicas en la hemostasia, se asocia con frecuencia a anomalías anatómicas como las varices portosistémicas secundarias a la hipertensión venosa portal. La profilaxis del sangrado más eficaz es el control de las varices esofágicas y los fármacos que disminuyen la presión portal, como los betabloqueantes.

El sangrado puede desencadenarse por procedimientos quirúrgicos o invasivos en pacientes previamente estables. En ocasiones, la hepatopatía puede detectarse en evaluaciones prequirúrgicas. Las varices esofágicas son frecuentes y una hemorragia por varices puede ser la primera manifestación de la hepatopatía crónica.

Trombosis

Las manifestaciones tromboticas que pueden aparecer en pacientes con hepatopatía se describen en la tabla III. La trombosis de las venas suprahepáticas (síndrome de Budd-Chiari),

Tabla III

Clínica de hipercoagulabilidad en hepatopatía

Trombosis portal
Trombosis venosa mesentérica
Trombosis de venas suprahepáticas (síndrome de Budd-Chiari)
Trombosis venosa profunda con o sin embolia pulmonar
Fibrosis hepática progresiva

la trombosis portal, de vena esplénica o mesentérica superior son poco frecuentes pero pueden ser graves. En la tabla IV se muestra la etiología más frecuente en el síndrome de Budd-Chiari y en la trombosis portal.

Trombosis de venas hepáticas

El síndrome de Budd-Chiari por trombosis de las venas suprahepáticas tiene una presentación que varía desde cuadros asintomáticos a insuficiencia hepática fulminante (4,5). Suele existir una causa identificable en el 75 % de los casos, como estados protrombóticos, traumatismos, infecciones, neoplasias mieloproliferativas, como la policitemia vera (Tablas IV y V). En ocasiones, la trombosis precede a las manifestaciones hematológicas, por lo que deben buscarse activamente (4). El diagnóstico de las enfermedades mieloproliferativas mejoró de manera importante con la descripción de la mutación en el gen Janus quinasa 2 (JAK-2, en concreto JAK2V617F) que se encuentra en el 90 % de los pacientes con policitemia vera y en el 50 % de los afectados de trombocitemia esencial o mielofibrosis, por lo que es de gran ayuda. También existen otras mutaciones descritas asociadas, como en el gen de la calreticulina (CALR). La mutación JAK2V617F se ha identificado en casi la mitad de los síndromes de Budd-Chiari que no presentaban causa aparente (4).

Tabla V

Estados protrombóticos a considerar en la etiología de la trombosis venosa esplácnica (4)

Estados protrombóticos hereditarios:

- Déficit de antitrombina
- Déficit de proteína C
- Déficit de proteína S
- Mutación del factor V Leiden
- Mutación G20210A del gen de la protrombina

Estados protrombóticos adquiridos:

- Neoplasias mieloproliferativas (policitemia vera, trombocitemia esencial, mielofibrosis)
- Hemoglobinuria paroxística nocturna
- Síndrome antifosfolípido
- Cáncer
- Embarazo
- Uso de contracepción hormonal
- Enfermedad inflamatoria intestinal
- Enfermedad de Behçet
- Otras enfermedades inflamatorias sistémicas

El tratamiento consiste en la repermeabilización de las venas ocluidas. La respuesta a los anticoagulantes o a la fibrinólisis sistémica es pobre, por lo que habitualmente se realizan procedimientos endovasculares. En casos muy severos o en los que se ha demorado el tratamiento, puede ser necesario el trasplante hepático (4).

Trombosis venosa portal

La trombosis portal puede ser silente y debutar como sangrado por varices, pero también puede ser aguda. La clínica suele ser de dolor abdominal, ascitis o rectorragia. Si la trombosis se extiende a las venas mesentéricas, puede ser causa de infarto intestinal.

Tabla IV

Factores etiológicos en el síndrome de Budd-Chiari y en la trombosis portal (4)

Factor de riesgo	Síndrome de Budd-Chiari Frecuencia (%)	Trombosis portal Frecuencia (%)
Trombofilia hereditaria	21	35
Trombofilia adquirida	44	19
Neoplasias mieloproliferativas (JAK2+)	49 (29)	21 (16)
Factores hormonales	38	44
– Anticonceptivos orales	32	44
– Embarazo	6	0
Hemoglobinuria paroxística nocturna	19	0
Otros factores sistémicos	23	no datos
Factores locales	0	21

Hay que diferenciar la TP asociada a hepatopatía crónica de las que aparecen fuera de este contexto. Las causas más frecuentes son la cirrosis hepática, las infecciones abdominales, la cirugía, tumores y pancreatitis (4). Pueden concurrir diversos factores como en el síndrome de Budd-Chiari. Existen factores protrombóticos hereditarios o adquiridos. También la presencia de la mutación JAK2V617F se ha detectado en el 17-36 % de los pacientes con TP (4-8). El tratamiento consiste en la anticoagulación, aunque la presencia de hipertensión portal, trombocitopenia y alteraciones de la coagulación puede favorecer el riesgo de sangrado. Inicialmente se recomiendan periodos de 6 meses, aunque si existen factores protrombóticos, puede ser necesario prolongar la profilaxis de manera indefinida (4).

Trombosis venosa profunda y embolia pulmonar

La trombosis venosa profunda de miembros inferiores y la embolia de pulmón no son infrecuentes en pacientes con hepatopatía crónica, ya que presentan disminución de inhibidores naturales de la coagulación (antitrombina, proteínas C y S) y esto hace que el riesgo de trombosis esté aumentado. El tratamiento es complejo, dado que coexisten factores de riesgo hemorrágico por la afectación global de la hemostasia. Otro problema añadido es que si el tratamiento se realiza con antagonistas de la vitamina K, los controles pueden ser complejos debido a la posible prolongación basal del tiempo de protrombina y a las oscilaciones que pueden ocurrir por factores intercurrentes.

Progresión a fibrosis

En pacientes con cirrosis, el estado protrombótico puede favorecer también la lesión hepática y progresión a fibrosis. Se ha observado que esto puede ser por trombosis en vasos intrahepáticos de pequeño calibre. Existen datos de que los estados protrombóticos pueden predisponer a fibrogénesis y hay líneas de investigación que exploran el papel de los anticoagulantes en la fibrogénesis y en la supervivencia de los pacientes con cirrosis (1,3).

EVALUACIÓN DE LA HEMOSTASIA EN LA HEPATOPATÍA

En la hepatopatía crónica existen múltiples alteraciones que se reflejan en las pruebas más comunes para explorar la hemostasia (Tabla VI).

No hay pruebas específicas predictivas de hemorragia o trombosis en estos pacientes. El factor VII tiene una semivida corta y desciende precozmente en pacientes con hepatopatía, pudiendo causar una disminución aislada del TP. La prolongación del TP se utiliza como indicador clave de disfunción hepática, aunque puede coexistir un déficit de vitamina K, es muy sensible a la disminución de factor VII y no reflejar bien otras alteraciones. El factor V es un indicador sensible del grado de enfermedad hepática, al no ser dependiente de la vitamina K. Las determinaciones de proteínas anticoagulantes (antitrombina, proteínas C y S) están disminuidas. En caso de colestasis pueden predominar alteraciones por déficit de vitamina K,

Tabla VI
Anomalías de laboratorio en la enfermedad hepática

Alteración	Etiología más probable
↑ TP aislado	Déficit de factor VII Déficit de vitamina K (colestasis, dietética, etc.)
↑ TP + ↑ TTPa	Deficiencia de múltiples factores
↑ T. de trombina + ↑ T. de <i>reptilase</i>	Disfibrinogenemia, hipofibrinogenemia
Trombocitopenia	Hiperesplenismo, CID, supresión megacariopoyesis
Trombocitopatía	Defectos adquiridos de membrana, storage pool disease adquirido
↓ Tiempo de lisis del coágulo, ↑ de dímero D	Hiperfibrinólisis: ↓ PAI, ↓ α2-antiplasmina

CID: coagulación intravascular diseminada; PAI: inhibidor del activador del plasminógeno; TP: tiempo de protrombina; TTPa: tiempo de tromboplastina parcial activado.

por lo que puede intentarse su corrección. Existe prolongación de los tiempos de trombina y *reptilase* secundarios a disfibrinogenemia, aunque en estados avanzados el fibrinógeno también está disminuido. Los test globales como los tromboelastométricos pueden reflejar mejor que las pruebas básicas el estado de la hemostasia y predecir mejor el riesgo de sangrado quirúrgico, especialmente en el trasplante hepático (3).

Reajuste del equilibrio hemostático en la hepatopatía

Aunque la alteración hemostática en la hepatopatía puede ser muy marcada, algunas evidencias apoyan que existe un ajuste del equilibrio hemostático también en esta situación (1,9). La disminución de síntesis de factores procoagulantes está compensada con la reducción concomitante de las proteínas anticoagulantes y el aumento de factor VIII. De manera similar, la afectación hemostática primaria estaría compensada por el incremento del factor von Willebrand y la reducción del ADAMTS-13. En cuanto a la fibrinólisis, el incremento de t-PA y la reducción del inhibidor de la fibrinólisis activado por trombina (TAFI), que la favorecerían, se compensa con la reducción de plasminógeno. Esto se muestra en pruebas globales como la generación de trombina y la tromboelastometría. También el fenotipo clínico refleja esta situación, al ser pacientes en general asintomáticos, pero que pueden presentar tanto hemorragia como trombosis. Serían otras situaciones como la hipertensión portal, la disfunción endotelial, la infección y la insuficiencia renal las que podrían contribuir al riesgo hemorrágico (1).

PROCEDIMIENTOS INVASIVOS Y CIRUGÍA

Biopsia hepática (3)

El riesgo de sangrado es pequeño pero significativo (0,4 %). La biopsia percutánea es aceptablemente segura con TP inferior

a 1,5 y cifra de plaquetas por encima de $50 \times 10^9/l$. En pacientes que no cumplan estos requisitos puede intentarse la administración de vitamina K por si corrigiera los tiempos de coagulación y la administración de desmopresina. Si las cifras son significativamente alteradas, puede ser precisa la administración de plasma o plaquetas previamente. Pueden emplearse vías alternativas como la biopsia por laparoscopia o vía transyugular.

Trasplante hepático (3,10)

El trasplante hepático es una cirugía con alto riesgo de sangrado. Existen varias fases que se muestran en la tabla VII. En la fase inicial se disecciona y retira el hígado enfermo y las alteraciones son las basales del paciente. No suele asociarse con sangrado importante. Seguidamente, las alteraciones se incrementan de manera marcada durante la fase anhepática y de manera precoz durante la reimplantación. Posteriormente, la disfunción hemostática se resuelve de manera progresiva. En la fase inicial no suele ser necesario soporte hemostático, pero en la fase anhepática suele ser necesaria la administración de plaquetas, plasma o fibrinógeno, dado que predomina la coagulopatía. Después, en la fase de hiperfibrinólisis, los antifibrinolíticos han mostrado ser eficaces.

TRATAMIENTO DE LA COAGULOPATÍA EN LA HEPATOPATÍA

El tratamiento de la coagulopatía es necesario en los episodios de hemorragia o previamente a procedimientos invasivos. El tipo de tratamiento depende de las anomalías que predominan y de la gravedad y origen del sangrado. Es importante recordar que los pacientes estables, aunque presenten coagulopatía, no requieren tratamiento en ausencia de sangrado y que el tratamiento de la causa del sangrado es fundamental para detener la hemorragia, como en el caso del sangrado por varices esofágicas, por ejemplo (3).

Tabla VII
Anomalías de la coagulación durante el trasplante hepático

Fases del trasplante	Anomalías hemostáticas
Preimplantación	Deterioro moderado de la coagulopatía basal
Fase anhepática	Pérdida de síntesis hepática y de aclaramiento de factores Fibrinólisis acelerada y CID Trombocitopenia por consumo Liberación de t-PA desde el injerto en la reperusión
Reimplantación	Restauración de la síntesis y aclaramiento de factores Resolución de la hiperfibrinólisis

CID: Coagulación intravascular diseminada; t-PA: activador tisular del plasminógeno.

Vitamina K

Dado que la vitamina K puede estar presente, la administración de vitamina K debe intentarse siempre que el tiempo de protrombina (TP) esté prolongado para tratar de corregir los factores disminuidos por este motivo. Puesto que la causa de déficit de vitamina K puede ser por malabsorción, debe administrarse por vía parenteral.

Plasma y derivados plasmáticos

El plasma fresco congelado contiene todos los factores necesarios de síntesis hepática. Un problema es la posible sobrecarga de volumen, en especial en pacientes con ascitis o edemas periféricos. El efecto es temporal, dependiendo de la semivida de los factores infundidos. La administración de concentrados de complejo protrombínico debe realizarse con precaución, ya que se ha relacionado con trombosis y CID. En algunas ocasiones puede ser necesaria la administración de concentrado de fibrinógeno o crioprecipitado.

Transfusión de plaquetas

Las plaquetas están indicadas en presencia de sangrado y trombocitopenia o cuando es necesario realizar un procedimiento invasivo. El rendimiento de la transfusión es muy pobre, dado que la frecuente existencia de hiperesplenismo acorta la semivida de las plaquetas. En caso de disfunción plaquetaria puede ser útil la administración de desmopresina. El umbral recomendado para transfundir plaquetas no está bien establecido, aunque se considera la cifra de $50 \times 10^9/l$, si bien puede ser diferente en función de la gravedad y localización del sangrado. Dado que el rendimiento suele ser pobre, debe valorarse la necesidad de transfusión cuidadosamente en función de la respuesta clínica.

Antifibrinolíticos

La aprotinina, el ácido tranexámico y el ácido ϵ -aminocaproico han mostrado eficacia en la reducción del sangrado quirúrgico y el requerimiento de hemoderivados en el trasplante hepático. La aprotinina no está ya disponible en el mercado. El uso tópico de antifibrinolíticos puede ser útil en hemorragias mucosas.

Otros fármacos

Aunque se ha usado heparina y antitrombina en la CID, no se ha mostrado su eficacia en la mejora de supervivencia y

sangrado, por lo que no se recomiendan. También se han propuesto estrógenos para reducir el riesgo de sangrado, aunque en casos aislados. No se recomiendan tampoco. La cola de fibrina se ha usado de manera local por vía endoscópica en varices gástricas.

Se ha utilizado factor VIIa recombinante en el manejo del sangrado crítico en pacientes cirróticos con buenos resultados en casos concretos, aunque no se puede recomendar su uso generalizado.

El uso de agonistas del receptor de la trombopoyetina, como eltrombopag, se ha usado para mejorar la trombocitopenia en pacientes con cirrosis, aunque se ha asociado a incremento de riesgo de trombosis portal por lo que su uso no se aconseja (11).

BIBLIOGRAFÍA

1. Tripodi A, Mannucci PM. The coagulopathy of chronic liver disease. *N Engl J Med* 2011;365:147-56.
2. Northup PG, Sundaram V, Fallon MB, Reddy KR, Balogun RA, Sanyal AJ, et al. Coagulation in Liver Disease Group. Hypercoagulation and thrombophilia in liver disease. *J Thromb Haemost* 2008;6:2-9.
3. Roberts LN, Patel RK, Arya R. Hepatology. In: Key NS, Makris M, Lillicrap D, editors. *Practical Haemostasis and Thrombosis*. D. Chichester; West Sussex; Hoboken, NJ: John Wiley & Sons Inc.; 2017. p. 329-39.
4. Martín-Llahí M, Albillos A, Bañares R, Berzigotti A, García-Criado MÁ, Genescà J, et al. Vascular diseases of the liver: Clinical Guidelines from the Catalan Society of Digestology and the Spanish Association for the Study of the Liver. *Gastroenterol Hepatol* 2017;40:538-80.
5. Narayanan KV, Shah V, Kamath PS. The Budd-Chiari syndrome. *N Engl J Med* 2004;350:578-85.
6. Primigani M, Barosi G, Bergamaschi G, Gianelli U, Fabris F, Reati R, et al. Role of the JAK2 mutation in the diagnosis of chronic myeloproliferative disorders in splanchnic vein thrombosis. *Hepatology* 2006;44(6):1528-34.
7. Colaizzo D, Amitrano L, Tiscia GL, Scenna G, Grandone E, Guadascione MA, et al. The JAK2 V617F mutation frequently occurs in patients with portal and mesenteric venous thrombosis. *J Thromb Haemost* 2006;5:55-61.
8. Regina S, Herault O, D'Alteroche L, D'Alteroche L, Binet C, Gruel Y, et al. The JAK2 mutation V617F is specifically associated with idiopathic splanchnic vein thrombosis. *J Thromb Haemost* 2007;5:859-61.
9. Lisman T, Porte RJ. Rebalanced hemostasis in patients with liver disease: evidence and clinical consequences. *Blood* 2010;116:878-85.
10. Starzl TE, Demertris A, van Thiel DH. Liver transplantation. *N Engl J Med* 1989;321:1014-22, 1092-99.
11. Afdhal NH, Giannini EG, Tayyab G, Mohsin A, Lee, JW, Andriulli A, et al. Eltrombopag before procedures in patients with cirrhosis and thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2012;367:716-24.