

# COMORBIDITĂȚI CARE CRESC RISCUL DE SÂNGERARE. BOLI HEPATICE

Daniela Filipescu, Andra Leahu\*

233

## Sumar si recomandări

1. În ciuda prezenței coagulopatiilor, sistemul hemostatic poate fi echilibrat în bolile hepatice stabile.
2. Testele de coagulare efectuate de rutină nu sunt predictive pentru sângerarea periprocedurală la pacienții cu patologie hepatică.
3. Corecția pre-procedurală a testelor de coagulare anormale prin administrarea de produse de sânge nu scade riscul de sângerare perioperatorie.
4. Administrarea perioperatorie de rutină la pacienții cu boli hepatice, profilactică sau terapeutică, a factorului VII activat recombinant nu este recomandată.
5. Nu există date suficiente pentru a recomanda administrarea perioperatorie de rutină, profilactică sau terapeutică, a antifibrinoliticeilor.

Pacienții cu boli hepatice prezintă frecvent o tulburare complexă a hemostazei. Profilul hemostatic al unui pacient cu insuficiență hepatică include trombocitopenie și funcție plachetară anormală, niveluri reduse ale factorilor de coagulare și ale inhibitorilor acestora, niveluri reduse de plasminogen și de proteine antifibrinolitice, disfibrinogemie, scăderea nivelului de ADAMTS 13 și niveluri plasmatiche crescute ale factorilor de coagulare VIII (FVIII) și von Willebrand (FvW) (1). În funcție de etiologia bolii hepatice există intensități diferite ale acestor modificări hemostatice. Astfel, la pacienții cu insuficiență hepatică acută, trombocitopenia este mai puțin frecventă decât în ciroză, scăderea concentrațiilor plasmatiche ale factorilor de coagulare este mai se-

---

\* Institutul de Urgență pentru Boli Cardiovasculare "Prof Dr. C.C. Iliescu"  
UMF Carol Davila, București

veră iar fibrinoliza este inhibată, în timp ce, în ciroză, este prezentă hiperfibrinoliza (2,3). La pacienții cu boli hepatice colestatice balanța hemostazei este, în general, păstrată, comparativ cu pacienții fără colestază, probabil datorită plachetelor cu funcție normală sau hiper-reactivă (4).

Alți factori responsabili de sângerare în bolile hepatice cronice sunt modificările hemodinamice secundare hipertensiunii portale, disfuncția endotelială, infecțiile bacteriene și insuficiența renală (5). Prin urmare, o atenție specială trebuie acordată acestor pacienți în timpul procedurilor invazive pentru a asigura un control adecvat al hemoragiei.

Pentru a ghida evaluarea și gestionarea riscului sângerare al acestor pacienți cu boli hepatice, trebuie să răspundem la următoarele întrebări:

1. Există o relație de cauzalitate între coagulopatia din bolile hepatice și sângerare?
2. Sunt testele de laborator predictive pentru sângerare în bolile de ficat?
3. Poate corectarea preoperatorie a testelor de coagulare să scadă sângerarea peri-procedurală?
4. Care sunt metodele de reducere a sângerării perioperatorii la pacienții cu boli hepatice?

### **1. Există o relație de cauzalitate între coagulopatiile din bolile hepatice și sângerare?**

Există convingerea, larg răspândită, că boala de ficat este asociată cu o tendință la sângerare legată de hemostază. Cu toate acestea, dovezi recente din literatura de specialitate contestă această paradigmă, arătând că pacientul cu boală hepatică este în echilibru hemostatic, cu o funcție hemostatică adecvată (1,3,6). Reechilibrarea sistemului hemostatic este datorată modificărilor concomitente în ambele procese pro-și anti-hemostatice, cu toate că testele de laborator de rutină ale hemostazei sugerează un status hipocoagulant.

Astfel, s-a constatat că formarea de trombină este similară la cei cu ciroză și la voluntari sănătoși (7). De asemenea, într-un studiu recent, care a utilizat un test global, sensibil la acțiunea atât a activatorilor cât și a inhibitorilor fibrinolizei, s-a arătat că fibrinoliza accelerată, considerată un eveniment suplimentar ce contribuie la tendința de sângerare, nu a fost diferită la pacienții cu ciroză hepatică și la cei sănătoși (8). În plus, reducerea numărului de trombocite și prezența defectelor funcției plachetare au fost compensate prin nivele plasmatiche ridicate ale FvW (9).

Din punct de vedere clinic, această reechilibrare a sistemului hemostatic este reflectată de numărul mare de pacienți cu boli de ficat, care pot fi supuși unei intervenții chirurgicale majore fără a avea nevoie de produse din

sânge (1). Mai mult, pacienții cu boli hepatice pot prezenta un risc crescut de tromboză venoasă, comparativ cu populația control. Astfel, într-un studiu populational larg, riscul relativ a fost 2.06 la cei cu ciroză hepatică (95% CI, 1.79-2.38) și 2.01 (95% CI, 1.91-2.31) la cei cu boli de ficat fără ciroză (10).

Cu toate acestea, balanța hemostatică la pacienții cu boli de ficat este relativ instabilă și complicațiile hemoragice datorate hemostazei patologice sunt frecvente (1).

## 2. Sunt testele de laborator predictive pentru sângerare în bolile hepatice?

Testele de laborator efectuate de rutină pentru cercetarea hemostazei, cum ar fi numărul de trombocite, timpul de protrombină (PT) și timpul parțial de tromboplastină activată (APTT), sunt frecvent anormale la pacienții cu boli hepatice și indică hipocoagulabilitate (3). Cu toate acestea, rolul acestor teste în predicția sângerării în timpul procedurilor invazive la pacienții cu ciroză, este controversat (6,11).

Studiile care susțin că rezultatele anormale ale testelor de coagulare sunt utile pentru estimarea riscului de sângerare în diverse proceduri invazive sunt puține. Astfel, PT și numărul de trombocite s-au dovedit predictive pentru riscul de sângerare în timpul procedurilor laparoscopice la pacienții cu ciroză (12). În schimb, alte studii indica faptul ca testele de coagulare pre-operatorii anormale sunt un factor predictor foarte slab pentru sângerarea intra-operatorie (7,13,14,15) și nu se corelează de loc cu folosirea produselor de sânge perioperator (16). Gradul de coagulopatie sau severitatea insuficienței hepatice evaluată pe baza scorului MELD, care include INR ca parametru, nu estimează proporția de pacienți care au nevoie de transfuzie perioperatorie (17). Corelația slabă dintre testele anormale de coagulare (ușor spre moderat modificate) și sângerarea peri-procedurală, a fost recent confirmată într-o meta-analiză (18). Autorii au identificat 25 de studii (un studiu clinic randomizat și 24 studii observaționale, dintre care 13 studii la pacienți cu boli de ficat) și au arătat că rata de sângerare la pacienții cu sau fără rezultate anormale ale testelor de coagulare a fost similară.

În primul rând, asocierea slabă dintre testele anormale de coagulare și riscul sângerării poate fi parțial explicată prin corelația tot atât de slabă dintre rezultatele testelor de laborator și nivelul factorilor plasmatici de coagulare. Chowdhury și colab. au remarcat faptul că aproape 50% dintre pacienții cu teste de coagulare anormale (INR > 1,5) au avut niveluri ale factorilor de coagulare considerate suficiente pentru formarea adecvată a trombilor (nivelurile tuturor factorilor de coagulare mai mari de 30 UI /dl (19). Mai mult,

administrarea de plasmă proaspătă congelată (PPC) normalizează adesea un INR crescut dar se însoțește doar de o creștere modestă a nivelului factorilor de coagulare (20).

În al doilea rând, testele de coagulare efectuate de rutină nu sunt în măsură să evalueze impactul proteinelor anticoagulante endogene, deficitul acestora putând fi implicat în menținerea balanței hemostatice (21). Există dovezi că activitatea procoagulanta a trombocitelor, determinată prin teste de generare a trombinei în plasmă bogată în plachete, este pe deplin păstrată la pacienții cu ciroză (1) și că acest test, efectuat în prezența tromboomodulinei, nu este de fapt diferit la pacienții cu ciroză față de voluntari sănătoși, cu condiția ca numărul de trombocite să fie mai mare de  $60 \times 10^9/L$  (7). Mai recent, Gatt și colab. au arătat că pacienții cu ciroză au un profil de hipercoagulabilitate la testul generării trombinei, în special la valori ale INR între 1,2 și 2,0 (22). Alte studii au confirmat un dezechilibru procoagulant la pacienții cu ciroză hepatică (23) și la pacienții cu afecțiuni hepatice cronice propusi pentru transplant hepatic (24). Este interesant de observat că, dezechilibrul procoagulant crește odată cu severitatea bolii, astfel încât, pacienții clasificați ca Childs-Pugh C au avut profil procoagulant mai pronunțat decât pacienții clasificați ca Childs-Pugh B sau Childs-Pugh A (25).

În general, aceste studii confirmă faptul că PT sau INR nu ar trebui să fie utilizate pentru evaluarea riscului de sângerare la pacienții cu boli hepatice. Alte teste, cum ar fi generarea de trombina și trombelastografia (TEG), pot fi mai utile în explorarea coagulopatiilor hepatice. Astfel, parametrii CFT și MCF ai TEG s-au corelat cu PT și scorurile Childs-Pugh la pacienții cu ciroză hepatică stabilă (26). Valoarea parametrilor CFT și MCF ca indicatori ai riscului de sângerare și prognostic la această categorie de pacienți nu este încă clarificată.

Testarea funcției plachetare cu analizorul PFA-100® a arătat un timp de închidere prelungit la pacienții cu ciroză hepatică, comparativ cu lotul de voluntari sănătoși (4). Valoarea acestui analizor în predicția complicațiilor hemoragice la pacienții cu ciroză hepatică nu a fost încă studiată.

În prezent, nu avem disponibil un test de laborator, care să fie capabil să stratifice riscul de sângerare la pacienții cu boli hepatice. Aceasta stratificare ar putea fi realizată pe baza unei evaluări clinice detaliate. Astfel, a fost dezvoltat și validat un scor clinic de predicție al pierderilor masive de sânge (definite ca nevoia de 6 unități eritrocitare în primele 24 de ore ale unui transplant de ficat) și care identifică nevoile de transfuzie în timpul intervenției chirurgicale și în primele 24 de ore postoperator (27,28). Indicele de sensibilitate al acestui scor a fost de 80% (interval de încredere 95% [CI]: 71.23 - 88.76, cu o specificitate de 84.21% [95% CI: 67.81 - 100]), valoarea

predictivă pozitivă 95.52% (95% CI: 90.57 -100.4), iar valoarea predictivă negativă 50% (95% CI: 32.67 - 67.32) (28).

### 3. Poate corectarea pre-operatorie a testelor de coagulare să scadă sângerarea peri-procedurală?

Tradițional, se consideră că pacienții cu insuficiență hepatică au risc crescut de sângerare, ca urmare a coagulopatiilor, iar corecția în scop profilactic a unor valori PT și APTT alungite, înaintea unor proceduri invazive, prin administrarea de vitamină K, PPC sau concentrat trombocitar este încă o practică obișnuită (1,29). Această politică nu se bazează însă pe dovezi, atâta timp cât nu există informații cu privire la beneficiul corectării profilactice a disfuncțiilor hemostazei la pacienții cu boli hepatice. Nu există nici date despre gradul în care aceste coagulopatii ar trebui corectate.

De asemenea, lipsesc studiile randomizate privind eficacitatea PPC. În general, ghidurile recente privind administrarea de plasmă nu recomandă PPC pentru corecția profilactică a valorilor PT sau INR anormale (30) iar studiile la pacienții cu boli hepatice nu oferă nici ele suport pentru utilizarea de PPC ca măsură profilactică (18). Astfel, s-a constatat ca administrarea de PPC are adesea un răspuns imprevizibil la pacienții cu boli hepatice și, de multe ori, nu duce la o normalizare completă a PT sau INR (31). În plus, administrarea de PPC nu reușește să corecteze valorile INR variind între 1.1 - 1.85 (32). Această lipsă de eficacitate este în parte explicată prin valoarea INR a unităților de PPC, care este frecvent la limita superioară a normalului sau chiar mai mare (21). Un studiu prospectiv, multicentric, observational, realizat în Marea Britanie a arătat constant creșteri mici ale INR-ului post transfuzie de PPC, cu excepția cazurilor în care INR-ul preoperator a fost > 2,5 (33). Recent, valoarea PT ca test pentru a ghida transfuzia de PPC în bolile hepatice cronice a fost contestată, deoarece s-a demonstrat că generarea de trombină la pacienții cu ciroză nu se modifica semnificativ după adăugarea in vitro de plasmă normală, deși PT și APTT sunt scurtate (34).

Mai mult decât atât, transfuzia de PPC poate fi însoțită de efecte adverse, cum ar fi supraîncărcare lichidiană și exacerbarea hipertensiunii portale, riscul de infecție, precum și riscul de leziune pulmonară asociată transfuziei (TRALI) (21). O meta-analiză a 3 studii care au raportat mortalitatea a arătat o creștere nesemnificativă a riscului de deces asociată cu utilizarea de plasmă la pacienții cu boală hepatică (OR 1.76, 95% CI, 0.55-5.65; I<sup>2</sup>= 34%; valoarea p pentru Q test = 0,22) (35).

Vitamina K este, de obicei, recomandată pentru toți pacienții cu insuficiență hepatică acută pentru a se asigura că deficitul de vitamină K nu este un factor care contribuie la coagulopatie (11). Cu toate acestea, nu există

studii clinice randomizate cu privire la siguranța și eficacitatea vitaminei K în prevenirea sângerării la pacienții cu boli hepatice.

Deși factorul VII recombinant activat (rFVIIa), este eficient în normalizarea PT alungit la pacienții cu ciroză (36), există doar câteva raportari ale utilizării rFVIIa înainte de biopsii hepatice sau alte proceduri invazive, în scopul reducerii utilizării de PPC și, de asemenea, pentru a controla sângerarea (37,38,39). Un studiu randomizat, necontrolat, în care s-au utilizat doze variate (5, 20, 80, și 120 micrograme / kg) a confirmat eficacitatea rFVIIa în corectarea PT și îmbunătățirea hemostazei la 65 pacienți cu ciroză hepatică supuși intervenției laparoscopice (38). PT a fost corectat la valori normale (<13.1 secunde) la majoritatea pacienților. Durata de normalizare a PT a fost mai lungă la pacienții tratați cu doze mai mari de rFVIIa. La 48 dintre pacienți (74%) s-a obținut hemostaza în decurs de 10 minute (măsurată ca timp de sângerare hepatică observată laparoscopic). Cu toate acestea, în conformitate cu limitele testelor conventionale, s-a observat că timpul de sângerare hepatică nu se corelează cu corectarea PT. Nici unul dintre pacienți nu a necesitat reintervenție hemostatică sau transfuzie de produse din sânge pentru a controla sângerarea. Un pacient a prezentat tromboză de venă portă atribuită bolii hepatice de bază iar un episod de coagulare intravasculară diseminată a fost atribuit insuficienței hepatice avansate și disfuncției multiple de organe.

Într-un studiu retrospectiv, Shami și colab. au raportat o îmbunătățire dramatică a INR-ului cu doze relativ modeste de rFVIIa la pacienții cu insuficiență hepatică fulminantă (37). Opt pacienți tratați doar cu PPC ca profilaxie, înainte instalării monitorizării presiunii intracraniene au fost comparați cu 7 pacienți care au primit PPC în cantitate mai mică și rFVIIa (40 kg micrograme<sup>-1</sup>) în scopul corectării unui INR alungit. La cei care au primit doar PPC, INR-ul nu a fost corectat; în schimb, toți pacienții care au primit și rFVIIa au atins valori ale INR-ului normale. În general, la pacienții care au primit rFVIIa, procedurile cu risc înalt au fost finalizate mai rapid și au prezentat semnificativ mai puțină anasarcă. Cu toate acestea, nu s-a observat nici o diferență în rata complicațiilor hemoragice, a supraviețuirii sau a transplantului.

Singura categorie de agenți farmacologici care s-a dovedit a fi eficace în administrare profilactică pentru reducerea pierderilor de sânge din timpul intervențiilor chirurgicale hepatice la pacienții cu ciroză este reprezentată de antifibrinolitice (40). Trebuie menționat însă că hiperfibrinoliza nu este reflectată de testele de coagulare de rutină și nu poate fi corectată prin produse din sânge.

#### 4. Care sunt metodele de reducere a sângerării perioperatorii la pacienții cu boli hepatice?

În cazul în care pacienții cu boli hepatice dezvoltă sângerare evidentă, există justificarea clinică pentru a trata coagulopatia și administrarea de PPC reprezintă tratamentul cel mai frecvent. Cu toate acestea, nu există nici o dovadă pentru a ghida tratamentul. Datele pe baza cărora să fie recomandate transfuzia de trombocite sau suplimentarea de fibrinogen la pacienții cu boli hepatice sunt și mai putine. Ca și în cazul PPC, transfuzia trombocitară nu este indicată în absența sângerării active (41). Hipofibrinogenemia severă ( $< 100$  mg/dl), în prezența sângerării active este, de obicei, tratată prin administrarea de crioprecipitat (42).

O alternativă la transfuzia de produse din sânge pentru îmbunătățirea statusului hemostazei la pacienții cu boli hepatice este administrarea de concentrate de factori de coagulare sau de agenți antifibrinolitici, care nu au efecte secundare de supraîncărcare de volum. Nu există studii randomizate, controlate ale utilizării de concentrat de complex protrombinic (PCC) în timpul procedurilor invazive la pacienții cu ciroză. Există însă câteva raportări care sugerează că PCC ar fi eficiente (43).

Există mai multe studii privind utilizarea de rFVIIa pentru scăderea sângerării în diferite medii chirurgicale la pacienții cu boli hepatice. Aceste studii sunt heterogene ca metodologie, rezultate primare și doze de rFVIIa utilizate. În general, a fost evaluată administrarea profilactică a rFVIIa. Un studiu a demonstrat beneficiul rFVIIa asupra pierderii totale de sânge și transfuziei eritrocitare și de PPC (44) iar altul, a arătat, de asemenea, o rată semnificativ mai mică de pacienți care au nevoie de produse din sânge (45). Alte studii nu susțin însă reducerea necesarului transfuzional la pacienții cu ciroză hepatică supuși unei hepatectomii parțiale (46) sau transplant de ficat (47), după administrarea de rFVIIa comparativ cu placebo. Nici unul din aceste studii nu a demonstrat o diferență de mortalitate sau a evenimentelor adverse trombotice.

Datele privind utilizarea de rFVIIa în scop terapeutic, pentru a opri sângerarea, sunt puține. Două studii randomizate, controlate, au analizat efectul rFVIIa la pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh B sau C, care se confruntă cu o sângerare la nivelul tractului gastro-intestinal superior (48,49). Aceste studii au arătat că nu există un avantaj față de tratamentul standard. Doar o serie de cazuri sugerează rFVIIa ca opțiune utilă pentru a controla sângerarea persistentă post transplant (50).

Eficacitatea și siguranța utilizării rFVIIa pentru a preveni sau pentru a trata sângerarea excesivă în cazurile fara hemofilie răman nedovedite si analizele sistematice și meta-analizele, care includ pacienți cu boală hepatică

(51,52) concluzionează că utilizarea generalizată, profilactică sau terapeutică, a rFVIIa în afara hemofiliei nu poate fi recomandată.

Agenții antifibrinolitici, cum ar fi aprotinina și acidul tranexamic, s-au dovedit eficienți în reducerea pierderilor de sânge din timpul transplantului hepatic (40) și rezecției hepatice (53). Nu au fost efectuate însă studii clinice randomizate, controlate, ale utilizării antifibrinoliticele în timpul altor proceduri sau sângerări la pacienții cu boli de ficat (54). De aceea, problema administrării profilactice sau terapeutice a acestor medicamente rămâne controversată.

Presiunea venoasă crescută poate contribui la sângerare la pacienții cu boli hepatice și mecanismul cheie prin care o politică de conservare a sângelui poate contribui la reducerea transfuziei perioperatorii este evitarea supraîncărcării lichidiene (1). Într-un studiu clinic recent, controlat, utilizarea unei politici transfuzionale restrictive, asociată unei ținte de presiune venoasă centrală scăzută în timpul transplantului hepatic, în comparație cu o politică liberală de transfuzii, a condus la o reducere semnificativă a sângerării intraoperatorii și a necesarului de transfuzie, în special în timpul fazei pre-anhepatice (56). Cu toate acestea, lipsesc datele clinice care să susțină o utilizare restrictivă de produse din sânge în timpul procedurilor la pacienții cu afecțiuni hepatice, altele decât transplantul de ficat.

#### Bibliografie:

1. Lisman T, Porte RJ. Rebalanced hemostasis in patients with liver disease: evidence and clinical consequences. *Blood* 2010;116 (6):878-885.
2. Munoz SJ, Stravitz RT, Gabriel DA. Coagulopathy of acute liver failure. *Clin Liver Dis* 2009;13(1):95-1073.
3. Tripodi A. Hemostasis abnormalities in liver cirrhosis: myth or reality? *Pol Arch Med Wewn* 2008;118(7-8):445-484.
4. Pihusch R, Rank A, Göhring P, et al. Platelet function rather than plasmatic coagulation explains hypercoagulable state in cholestatic liver disease. *J Hepatol* 2002;37(5) :548-555.
5. Caldwell SH, Hoffman M, Lisman T, et al. Coagulation in Liver Disease Group. Coagulation disorders and hemostasis in liver disease: pathophysiology and critical assessment of current management. *Hepatology* 2006;44(4):1039-1046.
6. Mannucci PM. Abnormal hemostasis tests and bleeding in chronic liver disease: are they related? *No. J Thromb Haemost* 2006;4(4):721-723.
7. Tripodi A, Salerno F, Chantarangkul V, et al. Evidence of normal thrombin generation in cirrhosis despite abnormal conventional coagulation tests. *Hepatology* 2005 Mar;41(3):553-8.
8. Lisman T, Leebeek FW, Mosnier LO, et al. Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor deficiency in cirrhosis is not associated with increased plasma fibrinolysis. *Gastroenterology* 200;121(1):131-139.
9. Lisman T, Bongers TN, Adelmeijer J, et al. Elevated levels of von Willebrand Factor in cirrhosis support platelet adhesion despite reduced functional capacity. *Hepatology* 2006;44(1):53-61.
10. Søgaard KK, Horváth-Puhó E, Grønbaek H, et al. Risk of venous thromboembolism in patients with liver disease: a nationwide population-based case-control study. *Am J Gastroenterol* 2009;104(1):96-101.
11. Reverter JC. Abnormal hemostasis tests and bleeding in chronic liver disease: are they related? *Yes. J Thromb Haemost* 2006;4(4):717-720.
12. Schiff J, Misra M, Rendon G, Rothschild J, Schweitzberg S. Laparoscopic cholecystectomy in cirrhotic patients. *Surg Endosc* 2005;19(9):1278-1281.

13. Araújo T, Cordeiro A, Proença P, et al. Predictive variables affecting transfusion requirements in orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc* 2010; 42 (5):1758-1759.
14. Findlay JY, Rettke SR. Poor prediction of blood transfusion requirements in adult liver transplantations from preoperative variables. *J Clin Anesth* 2000;12(4):319-323
15. Steib A, Freys G, Lehmann C, Meyer C, Mahoudeau G. Intraoperative blood losses and transfusion requirements during adult liver transplantation remain difficult to predict. *Can J Anaesth* 2001; 48(11):1075-1079.
16. Massicotte L, Beaulieu D, Thibeault L, Roy JD, Marleau D, Lapointe R, Roy A. Coagulation defects do not predict blood product requirements during liver transplantation. *Transplantation* 2008; 85(7):956-962.
17. Massicotte L, Beaulieu D, Roy JD, et al. MELD score and blood product requirements during liver transplantation: no link. *Transplantation* 2009;87(11):1689-1694.
18. Segal JB, Dzik WH. Transfusion Medicine/Hemostasis Clinical Trials Network. Paucity of studies to support that abnormal coagulation test results predict bleeding in the setting of invasive procedures: an evidence-based review. *Transfusion* 2005;45(9):1413-1425.
19. Chowdhury P, Saayman AG, Paulus U, Findlay GP, Collins PW. Efficacy of standard dose and 30 ml/kg fresh frozen plasma in correcting laboratory parameters of haemostasis in critically ill patients. *Br J Haematol* 2004;125(1):69-73.
20. Makris M, Greaves M, Phillips WS, Kitchen S, Rosendaal FR, Preston EF. Emergency oral anticoagulant reversal: the relative efficacy of infusions of fresh frozen plasma and clotting factor concentrate on correction of the coagulopathy. *Thromb Haemost* 1997;77(3):477-480.
21. Kor DJ, Stubbs JR, Gajic O. Perioperative coagulation management--fresh frozen plasma. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2010;24(1):51-64.
22. Gatt A, Riddell A, Calvaruso V, Tuddenham EG, Makris M, Burroughs AK. Enhanced thrombin generation in patients with cirrhosis-induced coagulopathy. *J Thromb Haemost* 2010;8(9):1994-2000.
23. Tripodi A, Primignani M, Lemma L, et al. Detection of the imbalance of procoagulant versus anticoagulant factors in cirrhosis by a simple laboratory method. *Hepatology* 2010;52(1):249-55.
24. Lisman T, Bakhtiari K, Pereboom IT, et al. Normal to increased thrombin generation in patients undergoing liver transplantation despite prolonged conventional coagulation tests. *J Hepatol* 2010;52(3):355-361.
25. Tripodi A, Primignani M, Chantarangkul V, et al. An imbalance of pro- vs anti-coagulation factors in plasma from patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2009;137(6):2105-2111
26. Tripodi A, Primignani M, Chantarangkul V, et al. The coagulopathy of cirrhosis assessed by thromboelastometry and its correlation with conventional coagulation parameters. *Thromb Res* 2009;124(1):132-136.
27. McCluskey SA, Karkouti K, Wijeyesundera DN, et al. Derivation of a risk index for the prediction of massive blood transfusion in liver transplantation. *Liver Transpl* 2006;12(11):1584-1593.
28. Escoreca Ortega AM, Mogollón Jiménez MV, Hinojosa Pérez R, et al. Application of the McCluskey Index to predict blood product requirements during liver transplantation. *Transplant Proc* 2008;40(9):2981-2982
29. Westerkamp AC, Lisman T, Porte RJ. How to minimize blood loss during liver surgery in patients with cirrhosis. *HPB (Oxford)* 2009;11(6):453-458
30. Roback JD, Caldwell S, Carson J, et al. American Association for the Study of Liver, American Academy of Pediatrics, United States Army, American Society of Anesthesiology, American Society of Hematology. Evidence-based practice guidelines for plasma transfusion. *Transfusion* 2010;50 (6):1227-1239
31. Youssef WI, Salazar F, Dasarathy S, Beddow T, Mullen KD. Role of fresh frozen plasma infusion in correction of coagulopathy of chronic liver disease: a dual phase study. *Am J Gastroenterol* 2003;98(6):1391-1394
32. Abdel-Wahab OI, Healy B, Dzik WH. Effect of fresh-frozen plasma transfusion on prothrombin time and bleeding in patients with mild coagulation abnormalities. *Transfusion* 2006;46(8):1279-1285.
33. Stanworth SJ, Walsh TS, Prescott RJ, Lee RJ, Watson DM, Wyncoll D; the Intensive Care Study of Coagulopathy (ISOC) investigators. A national study of plasma use in critical care: clinical indications, dose and effect on prothrombin time. *Crit Care* 2011;15(2):R108
34. Tripodi A, Chantarangkul V, Primignani M, Clerici M, Dell'era A, Aghemo A, Mannucci PM. 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* 2011 Feb 5
35. Murad MH, Stubbs JR, Gandhi MJ, et al. The effect of plasma transfusion on morbidity and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Transfusion* 2010;50(6):1370-1383
36. Bernstein DE, Jeffers L, Erhardtson E, et al. Recombinant factor VIIa corrects prothrombin time in cirrhotic patients: a preliminary study. *Gastroenterology* 1997;113(6):1930-1937
37. Shami VM, Caldwell SH, Hespeneide EE, Arseneau KO, Bickton SJ, Macic BG. Recombinant activated

- factor VII for coagulopathy in fulminant hepatic failure compared with conventional therapy. *Liver Transpl* 2003;9(2):138-143.
38. Jeffers L, Chalasani N, Balart L, Prysopoulos N, Erhardt E. Safety and efficacy of recombinant factor VIIa in patients with liver disease undergoing laparoscopic liver biopsy. *Gastroenterology* 2002;123(1):118-126
  39. Carvalho A, Leitão J, Louro E, Maia R, Gerales C, Ventura C, Silvestre M, Porto A. Small dose of recombinant factor VIIa (rFVIIa) to perform percutaneous liver biopsies in cirrhotic patients. *Rev Esp Enferm Dig* 2002;94(5):280-285.
  40. Molenaar IQ, Warnaar N, Groen H, Tenvergert EM, Slooff MJ, Porte RJ. Efficacy and safety of anti-fibrinolytic drugs in liver transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Am J Transplant* 2007;7(1):185-194
  41. Blumberg N, Heal JM, Phillips GL. Platelet transfusions: trigger, dose, benefits, and risks. *F1000 Med Rep* 2010;2:5.
  42. Stravitz RT, Kramer AH, Davern T, et al. Acute Liver Failure Study Group. Intensive care of patients with acute liver failure: recommendations of the US Acute Liver Failure Study Group. *Crit Care Med* 2007; 35(11):2498-2508
  43. Lorenz R, Kienast J, Otto U, et al. Efficacy and safety of a prothrombin complex concentrate with two virus-inactivation steps in patients with severe liver damage. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003;15(1):15-20
  44. Pugliese F, Ruberto F, Summonti D, et al. Activated recombinant factor VII in orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc* 2007; 39(6):1883-1885.
  45. Lodge JP, Jonas S, Jones RM, et al. rFVIIa OLT Study Group. Efficacy and safety of repeated perioperative doses of recombinant factor VIIa in liver transplantation. *Liver Transpl* 2005;11(8):973-979
  46. Shao YF, Yang JM, Chau GY, 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):245-249
  47. Planinsic RM, van der Meer J, Testa G, et al. Safety and efficacy of a single bolus administration of recombinant factor VIIa in liver transplantation due to chronic liver disease. *Liver Transpl* 2005;11(8):895-900.
  48. Bosch J, Thabut D, Bendtsen F, et al. European Study Group on rFVIIa in UGI Haemorrhage. Recombinant factor VIIa for upper gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis: a randomized, double-blind trial. *Gastroenterology* 2004;127(4):1123-1130
  49. Bosch J, Thabut D, Albillos A, et al. International Study Group on rFVIIa in UGI Hemorrhage. Recombinant factor VIIa for variceal bleeding in patients with advanced cirrhosis: A randomized, controlled trial. *Hepatology* 2008;47(5):1604-1614.
  50. Busani S, Semeraro G, Cantaroni C, et al. Recombinant activated factor VII in critical bleeding after orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc* 2008;40(6):1989-1990.
  51. Ranucci M, Isgrò G, Soro G, Conti D, De Toffol B. Efficacy and safety of recombinant activated factor vii in major surgical procedures: systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Arch Surg* 2008;143(3):296-304
  52. Lin Y, Stanworth S, Birchall J, Doree C, Hyde C. Use of recombinant factor VIIa for the prevention and treatment of bleeding in patients without hemophilia: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 2011;183(1):E9-19
  53. Gurusamy KS, Li J, Sharma D, Davidson BR. Pharmacological interventions to decrease blood loss and blood transfusion requirements for liver resection. *Cochrane Database Syst Rev* 2009 Oct 7
  54. Marti-Carvajal AJ, Pérez-Requejo JL. Antifibrinolytic amino acids for acquired coagulation disorders in patients with liver disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2007 Jan 24;(1):CD006007. Review.
  55. Shah NL, Caldwell SH, Berg CL. The role of anti-fibrinolytics, rFVIIa and other pro-coagulants: prophylactic versus rescue? *Clin Liver Dis* 2009;13(1):87-93.
  56. Feng ZY, Xu X, Zhu SM, Bein B, Zheng SS. Effects of low central venous pressure during preanhepatic phase on blood loss and liver and renal function in liver transplantation. *World J Surg* 2010;34(8):1864-1873.