

# UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO

DIPARTIMENTO DI SCIENZE DELLA SALUTE

CORSO DI DOTTORATO:

Metodologia Clinica

Settore scientifico disciplinare: Med/09 Medicina Interna

VALUTAZIONE DELLA SICUREZZA DELLA TERAPIA CON CUMARINICI IN PAZIENTI  
CON CIRROSI EPATICA E TROMBOSI DEL CIRCOLO PORTALE.

Dr. Simon V. M. Braham

Matricola n°R09729

TUTOR :Dr. Marco Moia

COORDINATORE DEL DOTTORATO: Prof. Marco Cattaneo

## **Indice**

- |           |                                   |
|-----------|-----------------------------------|
| <b>1)</b> | <b>Abstract: pag. 4</b>           |
| <b>2)</b> | <b>Background: pag. 6</b>         |
| <b>3)</b> | <b>Scopo: pag. 8</b>              |
| <b>4)</b> | <b>Materiali e metodi: pag. 9</b> |
| <b>5)</b> | <b>Risultati: pag. 12</b>         |
| <b>6)</b> | <b>Discussione: pag. 14</b>       |
| <b>7)</b> | <b>Tabelle e Figure: pag. 16</b>  |
| <b>8)</b> | <b>Bibliografia: pag. 24</b>      |



## Abstract

**Background and Aims:** Anticoagulation with vitamin K antagonists (VKAs) is an effective and relatively safe therapy for patients with portal vein thrombosis (PVT). However, the haemorrhagic risk of VKAs in relation with the presence of cirrhosis, has poorly been investigated

**Methods:** We compared the VKAs-related bleeding risk in cirrhotic patients with *de novo* PVT (PVT-cohort, n=62) vs non-cirrhotic patients with a thromboembolic event (TE-cohort, n=160). Any bleeding during four years of follow-up or up to withdrawal of anticoagulation therapy, was recorded. The quality of anticoagulation control was measured by the time in therapeutic range (TTR) of the INR. Bleeding risk due to portal hypertension (PHT) in the PVT-cohort was compared with an independent series of cirrhotics with PHT unexposed to VKAs during follow-up (CH-cohort, n=53). Major bleeding episodes under anticoagulation were intracranial or retroperitoneal events, fatal bleeding events, need of hospitalization or transfusion, otherwise they were considered minor bleedings. All patients with cirrhosis were under prophylaxis for PHT-related bleeding according to current guidelines.

**Results:** TE-cohort and PVT-cohort were comparable for age, sex. The mean of TTR was 67.7+/-20.9% for the former, 70.5+/-19.1% for the latter (p=0.379) but treatment with VKAs was longer for the TE-cohort (31.1+/-16.9 vs 23.0+/-16.2 months, p=0.001). Overall, 41 patients under anticoagulation experienced a bleeding episode (14 major/27 minor). The actuarial probability of major/minor bleedings was higher in PVT-cohort (23%/30%) than in the TE-cohort (6%/20%) (p<0.001). However, the risk of upper-gastro-intestinal bleeding in PVT-cohort (15%) was the same as in the CH-cohort (13%) also adjusting for potential confounders, confirming

the lack of impact of VKAs on the risk of bleeding due to PHT. Finally, the exclusion of the upper-gastrointestinal bleeding in the PVT-cohort led to a significant reduction of major bleedings accountable for VKAs, leaving a significant residual risk only for minor bleeding episodes ( $p < 0.05$ ).

**Conclusions:** VKAs expose patients with cirrhosis and PVT to an additional risk of minor bleedings. This should be taken into account in future clinical studies to ameliorate the benefit/risk ratio of anticoagulation in this clinical setting.

## Background

Per molti anni i pazienti affetti da patologie croniche del fegato sono stati considerati per definizione ad elevato rischio emorragico tanto che, in previsione di procedure invasive o chirurgiche, molto spesso veniva utilizzata la supplementazione di vitamina k o l'infusione di plasma e/o piastrine. Il motivo di questa teoria risiede anzitutto nel fatto che i test standard di laboratorio per la valutazione della coagulazione, PT e aPTT risultano spesso prolungati, in particolar modo a causa del deficit di sintesi epatica. A sostegno del rischio emorragico vi sono inoltre il caratteristico riscontro di piastrinopenia, dovuto all'ipertensione portale ed all'ipersplenismo, e il noto numero elevato di sanguinamenti gastro-enterici, questi ultimi principalmente a carico delle varici esofagee. Dati recenti hanno però messo in evidenza che i pazienti con cirrosi epatica compensata hanno un sistema emostatico probabilmente ribilanciato grazie agli elevati livelli di Von-Willebrand e fattore VII, ed ai ridotti livelli degli anticoagulanti naturali Proteina C e Proteina S, anche esse sintetizzate a livello epatico (1). A sostegno di quest'ipotesi è stato osservato che i soggetti con cirrosi epatica hanno una generazione di trombina normale, o addirittura aumentata (2). In ambiente chirurgico, ed in particolare nei pazienti sottoposti ad interventi al fegato, la tromboelastografia ha mostrato un' ipercoagulabilità anche in assenza di disordini noti della coagulazione o di sepsi (3). Nel corso degli anni le manovre atte a prevenire tali sanguinamenti, come l'eradicazione delle varici tramite legatura, ed il miglioramento degli outcome del trapianto di fegato principalmente dovuto al miglioramento delle procedure chirurgiche, hanno messo in risalto che i pazienti affetti da cirrosi epatica hanno un rischio di trombosi, sia nel circolo portale sia negli altri distretti, più elevato rispetto alla popolazione non affetta da malattie epatiche (4). Uno studio post-mortem su circa 24.000 soggetti ha evidenziato che la

trombosi del circolo portale avviene nel 28% dei casi in pazienti con cirrosi epatica, nel 64% in associazione a malattie neoplastiche e il resto per motivi sconosciuti, a dimostrazione che l'epatopatia cronica è un fattore predisponente la formazione del trombo. Il rischio di trombosi nei pazienti con cirrosi epatica e con malattia neoplastica attiva è stato il più alto: OR 17 (95% C.I. 11-26) (5). La trombosi portale può essere un disordine vascolare primario, ma è una complicanza assai frequente nei pazienti affetti da cirrosi epatica. L'incidenza della trombosi portale nella popolazione generale varia tra 0.7 e 1 casi per 100.000 (di questi almeno il 40% si sviluppa nei pazienti con cirrosi epatica) mentre la sua prevalenza è correlata allo stato della cirrosi epatica: nei pazienti con malattia compensata è approssimativamente del 1% mentre nei cirrotici scompensati ed in attesa di trapianto è stimata tra il 8% e il 25% (1). Per via dei pochi studi a disposizione e delle differenti metodiche utilizzate, la storia naturale della trombosi portale e le principali cause che tendono a favorire la formazione del trombo nel circolo portale sono ancora poco chiare. Ciò che invece sembra al momento evidente è che la trombosi portale sia associata ad una peggior prognosi del paziente, in quanto accelera la progressione della cirrosi e, inoltre, riduce la possibilità di un esito favorevole in caso di trapianto, tanto da essere stata una controindicazione assoluta a tale procedura fino a pochi anni fa. Oltre alla trombofilia congenita, alcuni aspetti fisiopatologici sembrano giocare un ruolo chiave nello sviluppo del trombo nel distretto portale: 1) il sovvertimento dell'architettura epatica verso la fibrosi e la linfangite locale che provocano il rallentamento del flusso in questo distretto e l'attivazione dell'endotelio (6). 2) L'aumentata generazione di trombina nei pazienti cirrotici. 3) la ridotta sintesi degli anticoagulanti naturali proteina C e proteina S.

Il trattamento più diffuso per le trombosi venose è l'eparina a basso peso molecolare, seguito da farmaci inibitori della vitamina K (warfarino o acenocumarolo) fino alla stabilizzazione dei valori di INR tra 2.0 e 3.0 (target 2.5). L'utilizzo di questi farmaci nei pazienti cirrotici non è ancora molto diffuso per via dei giustificati dubbi sulla loro sicurezza: gli studi fino ad ora pubblicati sono pochi e sono stati eseguiti su un numero limitato di pazienti. Inoltre l'INR è nato per monitorare i livelli di anticoagulazione in pazienti con una normale sintesi epatica e, pertanto, possono sussistere dubbi sulla sua accuratezza nel paziente epatopatico. Per i motivi precedentemente menzionati di alterata sintesi sia dei fattori pro-coagulanti sia di quelli anticoagulanti, i valori di INR devono essere interpretati tenendo conto che potrebbero non correlare perfettamente con il reale rischio emorragico o trombotico.

## **Scopo**

Questo studio ha inteso valutare se la terapia anticoagulante con farmaci inibitori della vitamina K (warfarin e acenocumarolo) sia sicura nel trattamento delle trombosi del circolo portale in pazienti affetti da cirrosi epatica. Il rischio di sanguinamento nei pazienti in terapia anticoagulante con cirrosi epatica è stato paragonato ai pazienti non affetti da cirrosi.



## **Materiali e Metodi**

Studio osservazionale, retrospettivo. Sono state inizialmente incluse nello studio 2 coorti di pazienti:

- 1) Pazienti con cirrosi epatica e trombosi del circolo portale.
- 2) Pazienti non cirrotici con trombosi in altri distretti (trombosi venosa profonda, embolia polmonare o entrambe le condizioni).

I criteri di inclusione per il primo gruppo sono stati: Cirrosi epatica e trombosi non neoplastica del circolo portale (tronco portale +/- rami portali +/- vena mesenterica superiore +/- vena splenica, almeno una vena trombizzata dei due rami portali, vena splenica e mesenterica superiore) diagnosticata con TAC ad alta risoluzione o risonanza magnetica nucleare. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a screening endoscopico dell'esofago per valutare la presenza di segni di gastropatia ipertensiva o varici esofagee. In caso positivo, i pazienti sono stati sottoposti ad eradicazione mediante legatura.

I criteri di esclusione sono stati la presenza di malattia neoplastica o controindicazioni assolute al trattamento con anticoagulanti orali (emorragia in corso, piastrinopenia grave: piastrine inferiori a 30.000/dL).

Per la seconda coorte sono stati arruolati pazienti con tromboembolismo venoso: trombosi venosa profonda degli arti inferiori o superiori diagnosticata con eco-color-doppler e manovra compressiva della vena interessata, o embolia polmonare confermata da angio-TAC o scintigrafia polmonare perfusoria oppure, entrambe le condizioni. I criteri di esclusione sono stati: malattia neoplastica attiva, assunzione di qualunque farmaco antiaggregante.

End-points: qualsiasi sanguinamento associato al trattamento con anticoagulanti.  
Confronto tra pazienti cirrotici e non cirrotici.

Obiettivo 1: Valutare se la cirrosi peggiora l'outcome dei sanguinamenti in pazienti anticoagulati.

Il follow-up dei pazienti che, per qualsiasi motivo, hanno interrotto il trattamento (decesso, trapianto o interruzione volontaria) è stato sospeso dal giorno in cui la terapia è cessata.

Il rischio di sanguinamento è stato considerato sia come eventi totali (qualsiasi sede) sia confrontando gli eventi gastrointestinali con quelli accaduti in altre sedi.

Obiettivo 2: valutare il rischio associato al trattamento con farmaci inibitori della vitamina K. Confronto tra pazienti cirrotici in terapia anticoagulante e cirrotici non in terapia: valutare se la terapia anticoagulante aumenta il rischio di sanguinamento associato ad ipertensione portale.

In questo studio sono stati confrontati 64 pazienti consecutivi afferenti tra il 2006 e il 2013 all'Ambulatorio di Malattie del Fegato della Fondazione IRCCS Ca'Granda affetti da cirrosi epatica e con riscontro di trombosi portale con 160 pazienti randomizzati, non cirrotici, appaiati per età e sesso, affetti da trombo-embolismo-venoso (trombosi venosa prossimale degli arti inferiori, embolia polmonare o entrambe) (Tab. 1). Il trattamento anticoagulante è stato gestito presso il Centro Emofilia e Trombosi della medesima Istituzione. Un ulteriore confronto degli eventi emorragici è stato fatto tra i soli pazienti epatopatici ed un secondo gruppo composto da 53 pazienti con cirrosi epatica, ma senza trombosi portale e quindi non in trattamento anticoagulante. Nei pazienti cirrotici il riscontro di trombosi portale è

stato sia casuale, in soggetti asintomatici, sia in corso di accertamenti per addominalgia o dopo sanguinamento da varici esofagee. Nella maggior parte dei casi non vi erano comunque sintomi specifici. I pazienti con cirrosi avevano uno score di CHILD-Pugh (7) medio iniziale di 6.05(+/-1.30), il 42% aveva una cirrosi alcool correlata mentre gli altri erano stati infettati da virus epatotropi. Prima di iniziare la terapia anticoagulante tutti i pazienti con trombosi portale sono stati sottoposti ad esofago-gastro-duodeno-scopia con eventuale eradicazione delle varici mediante legatura. Il trattamento di entrambi i gruppi è stato inizialmente con enoxaparina, alla dose di 180 unità pro kilo/die, seguita da farmaci inibitori della vitamina K fino al raggiungimento del target terapeutico INR 2.5 (range tra 2.0 e 3.0). Per la gestione del trattamento anticoagulante è stato utilizzato il software Parma 5.7 della Instrumentation Laboratory S.p.A. dove sono stati riportati tutti gli eventi emorragici, le complicanze e le interruzioni e ripresa della terapia. La qualità del trattamento è stata valutata con il "time in therapeutic range" secondo Rosendaal (8).

Gli eventi emorragici sono stati classificati secondo i criteri dell'*International Society of Thrombosis and Haemostasis* (9). Per maggiori si intendono quelli fatali, intracranici, o in altre sedi con riduzione dei valori di emoglobina di almeno 2 grammi per decilitro. Sono stati considerati come minori tutti gli altri (es.ematuria o epistassi a risoluzione spontanea o con la riduzione o la sospensione dell'anticoagulante).

Tutti i dati dello studio sono stati analizzati con software SPSS ® (v 20.0 per Windows). Le variabili quantitative sono state espresse come media (+/- deviazione standard) o mediana. La significatività statistica è stata stabilita a  $p < 0.05$ . Sono state eseguite le curve di sopravvivenza Kaplan-Meyer.

## Risultati

I 117 pazienti affetti da cirrosi epatica (64 con trombosi portale e 53 senza) e i 160 controlli erano comparabili per età (rispettivamente: media 59.8 +/- 10.7, 60.9 +/- 11.2, 61.4 +/- 12.6) e per sesso (maschile: 59%, 74%, 53%) Tab. 1. Il valore medio di INR nei pazienti cirrotici prima dell'inizio del trattamento era 1.26 (+/- 0.18). Il "time in therapeutic range" (TTR) è stato 67.7 +/- 20.9% per i 64 casi e 70.5 +/- 19.1% per i 160 controlli (p=0.379). I pazienti con TTR oltre il 73% erano rispettivamente il 52% e 53%. La durata del trattamento nei controlli è stata però più lunga nei controlli rispetto ai cirrotici (31.1 +/- 16.9 vs 23.0 +/- 16.2 mesi, p=0.001).

In tutto si osservati 41 sanguinamenti dei quali 14 maggiori e 27 minori. Tra i 64 pazienti con trombosi portale si sono osservati: 22 eventi emorragici di cui 9 maggiori (1 emorragia cerebrale e 8 gastrointesinali). Nei controlli sono stati osservati 19 eventi emorragici: 4 maggiori (2 cerebrali e 2 gastrointesinali). Nella terza coorte (pazienti non in trattamento anticoagulante) ci sono stati 5 sanguinamenti maggiori e nessuno minore (tratto gastrointestinale superiore) (Tab. 2). Il sanguinamento che si è osservato con maggior frequenza è stata l'epistassi (in totale 12 episodi). La probabilità di osservare sanguinamenti maggiori o minori era più elevata nei pazienti con trombosi portale (23% maggiori e 30% minori) rispetto ai controlli con trombo-embolismo venoso senza cirrosi (6% maggiori e 20% minori) (p<0.001). Tuttavia il rischio di sanguinamento del tratto gastro-intestinale superiore, attribuiti ad ipertensione portale, era simile nei due gruppi di pazienti cirrotici: 15% in quelli con trombosi e 13% in quelli senza trombosi. Questo dato conferma lo scarso

impatto della terapia con cumarinici nei sanguinamenti legati ad ipertensione portale. Infine, se si escludono dal conteggio i sanguinamenti del tratto gastro-intestinale superiore si ottiene una significativa riduzione delle emorragie maggiori per il trattamento con anticoagulanti orali; un aumento significativo del rischio si evidenzia solo per gli eventi minori ( $p < 0.05$ ) (Tab. 3, Fig 1 e 3)

## Discussione

Nei pazienti cirrotici, la trombosi del circolo portale è considerata un evento che prima o poi è destinato a verificarsi nella maggior parte dei casi (10). La definizione che i pazienti con epatopatia cronica siano naturalmente anticoagulati è da considerarsi obsoleta e la possibilità che vi sia una ricanalizzazione spontanea di una trombosi è estremamente remota (11). L'occlusione del circolo portale contribuisce in modo significativo ad un aumento della morbilità e della mortalità. Essa è associata ad un peggioramento della funzione epatica, comparsa di ascite e sanguinamento da varici esofagee (12). Il trattamento di questa condizione morbosa con anticoagulanti orali è tuttora considerata una strategia ad alto rischio di sanguinamento. Per tale motivo la terapia con anticoagulanti non viene destinata a tutti i pazienti, ma solo a casi selezionati. In alternativa all'anticoagulazione è possibile prendere in considerazione lo shunt transarterioso intraepatico porto-sistemico. Si tratta tuttavia di una procedura invasiva non scevra da complicanze e con un'incidenza di encefalopatia post-procedurale che si aggira intorno al 50% (13).

In questo studio, oltre ad aver osservato solo una piccola differenza in termini di rischio emorragico maggiore tra i pazienti cirrotici ed i controlli, abbiamo evidenziato che i sanguinamenti a carico del tratto gastro-enterico superiore non sono significativamente più frequenti di quelli dei pazienti cirrotici che non sono in trattamento con farmaci inibitori della vitamina K. E' comunque emerso che il trattamento anticoagulante aumenta in modo non trascurabile il rischio di sanguinamenti minori. Gli studi sul trattamento anticoagulante simili al nostro eseguiti fino ad oggi sono 4, per un totale di 135 pazienti cirrotici trattati (14,15,16,17). Questi studi, seppur eseguiti con farmaci diversi (eparine a basso peso molecolare o inibitori della vitamina K) e popolazione molto piccole, hanno

dimostrato che la ricanalizzazione dei vasi trombizzati avviene in oltre il 40% dei casi e la sospensione del trattamento è associata ad una precoce recidiva del trombo (18,19). E' stato inoltre osservato che ritardare l'inizio dell'anticoagulazione riduce la possibilità di ricanalizzazione del vaso. Per quello che riguarda le linee guida, non vi sono chiare indicazioni su come procedere in condizioni analoghe a quelle studiate da noi e dagli Autori degli studi ad oggi pubblicati. Restano inoltre molte perplessità sulla validità dell'INR in questo setting e studi gli dedicati a questa problematica sono attualmente in corso.

In conclusione, è ragionevole ritenere che il trattamento anticoagulante in pazienti con epatopatia cronica sia relativamente sicuro e che dovrebbe essere iniziato possibilmente appena identificata la trombosi portale. Una procedura che sembra rivelarsi di fondamentale importanza è l'eradicazione delle varici esofagee prima di procedere alla somministrazione della terapia anticoagulante (20). Il trattamento anticoagulante, ove possibile, dovrebbe essere proseguito a lungo termine. La cessazione del trattamento è infatti associata ad una precoce recidiva nella maggior parte dei casi. Coloro che sono destinati ad un trapianto sono verosimilmente i pazienti che beneficranno maggiormente del trattamento anticoagulante.

## Tabelle e Figure

**Tab.1 Pazienti in trattamento anticoagulante**

Variabili	Cirrosi		p
	SI	NO	
Numero di pazienti	64	160	---
Età (anni)	59.8+/-10.7	61.4+/-12.6	0.352
Sesso (% maschi)	59	53	0.376
Mesi in terapia anticoagulante	23.0+/-16.2	31.1+/-16.9	0.001
TTR%*	67.7+/-20.9	70.5+/-19.1	0.379
TTR mediano(>=73%) (% di pazienti)	53	52	1.000
TTR terzili(<65%/65-80%/>80%)(% di pazienti)	36/27/37	32/34/34	0.816
INR labile (% pazienti)	25	26	1.000
Tempo sopra/sotto di INR			

\*In 14 pazienti il TTR non era disponibile

**Tab.2 Eventi emorragici**

	Cirrosi			p
	NO (n=160)	Si (n=64)	Si (n=53)	
<b>Anticoagulazione</b>	<b>+</b>	<b>+</b>	<b>-</b>	
Tutte le emorragie (Numero e % di pazienti)	19 25%	22 46%	5 13%	<0.001
Sanguinamento G-E superiore* (Numero e % di pazienti)	2 2%	6 15%	5 13%	0.015
Emorragie maggiori/minori (Numero e % di pazienti)	4/15 6%/20%	9/13 23%/30%	5/0 13%/0%	0.002/<0.001
Maggiori (non G-E sup.) (Numero e % di pazienti)	4 6%	3 10%	0 0%	0.3009



\*I sanguinamenti del tratto G-E superiore erano per definizione causati da ipertensione portale.

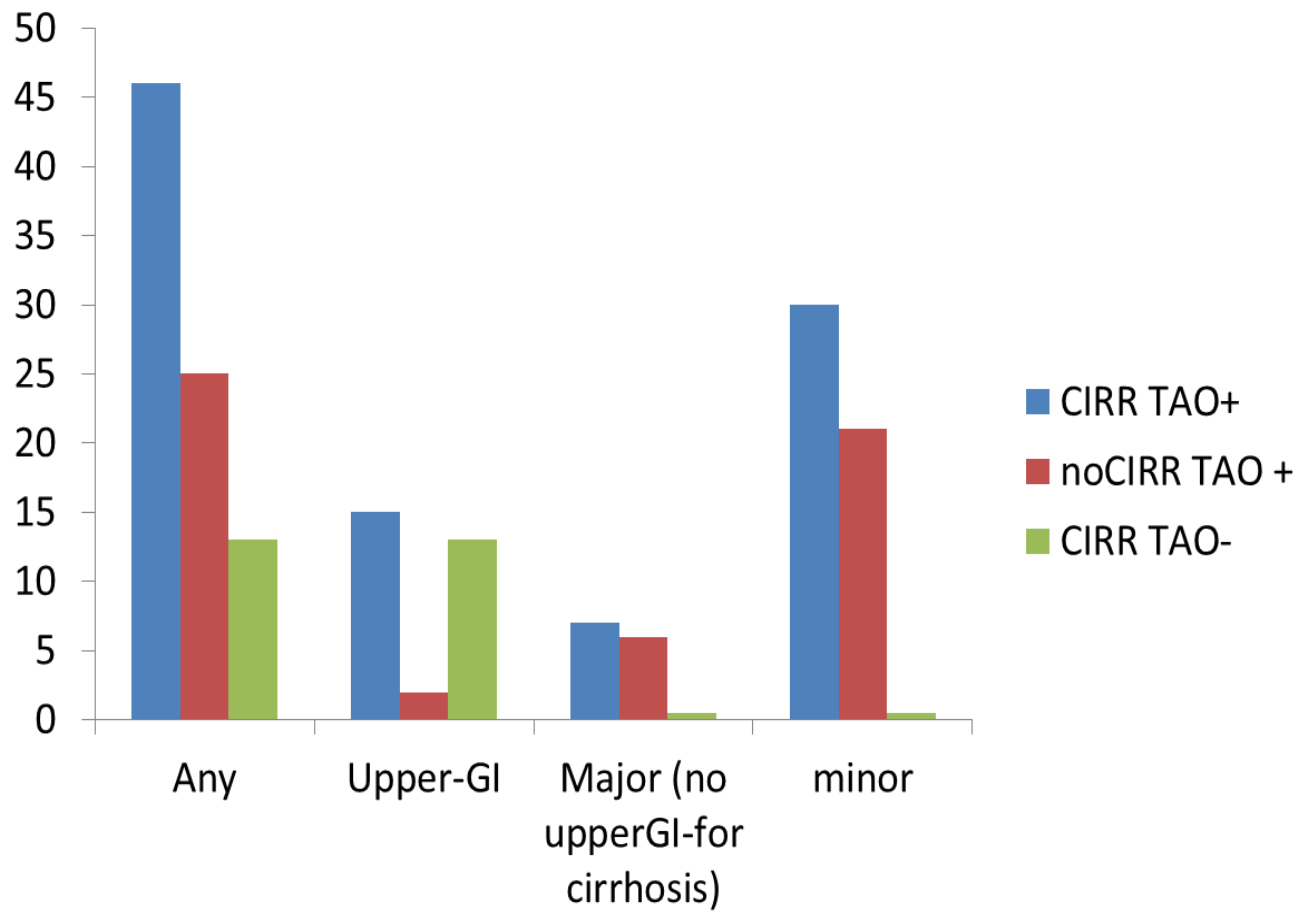
**Tab.3 Pazienti con cirrosi:**

VARIABILI	ANTICOAGULATI		P
	SI	NO	
Numero di pazienti	64	53	
Età(anni)	59.8+/-10.7	60.9+/-11.2	0.569
Sesso (% maschi)	59	74	0.121
Eziologia alcool (% pazienti)	27	25	0.833
Alcoolismo attivo (% pazienti)	5	2	0.630
Child iniziale	6.05+/-1.30	6.76+/-1.72	0.021
Cirrosi scompensata (% pazienti)	26	44	0.064
MELD score iniziale		12+/-4.28	
ascite (% of pazienti)	30	30	1.000
Storia di HRS	5	0	0.248
HCC (% of pazienti)	20	15	
Storia di sanguinamento (%pazienti)	37	35	0.846
Storia di encefalopatia epatica (% pazienti)	10	14	0.566
Albumina (g/dL)	3.79+/-0.56	3.69+/-0.52	0.406
Bilirubina (mg/dL)			0.019
Creatinina (mg/dL)	0.88+/-0.26	0.89+/-0.28	0.926
Ematocrito(%)	37.6+/-5.0	36.6+/-6.2	0.416
Hb (g/dL)	12.7+/-1.9	12.2+/-2.0	0.170
Piastrine (unità/mm3)	96557+/-101782	37898+/-5470	0.090
INR	1.26+/-0.18	1.37+/-0.33	0.056
Varici: No/piccole/grandi (% pazienti)	19/55/27	13/45/42	0.108
Segni rossi (% pazienti)	14	30	0.042
Gastropatia ipertensiva (% pazienti)	48	26	0.022
Varici del fundus (% pazienti)	17	2	0.011
Profilassi del sanguinamento (% pazienti)			0.108
Nessun trattamento			
NSBBs	19	13	
Endoscopia	30	17	
Endoscopia+NSBBs	13	28	
	38	42	

**Tab. 4 Pazienti cirrotici in terapia anticoagulante**

VARIABLES	ANY HEMORRHAGE		p	MINOR HEMORRHAGE		p
	YES	NO		YES	NO	
Number of patients	22	42		13	51	
Age (years)	63.7+/-10.7	57.7+/-10.1	0.033	66.9+/-9.7	58.0+/-10.2	0.006
Age over 65 years	46	38	0.601	69	33	0.027
Sex (% of male)	77	50	0.059	70	57	0.534
Time in TAO	18.0+/-12.2	25.7+/-17.6	0.045	19.0+/-11.3	24.1+/-17.2	0.205
TTR	64.9+/-20.6	69.8+/-21.3		60.8+/-22.6	69.9+/-20.2	0.191
Alcohol Etiology (% of patients)	27	27	1.000	23	28	1.000
Active alcoholism (% of patients)	9	2	0.270	7	4	0.500
Child at baseline	6.3+/-1.6	5.9+/-1.1	0.270	6.6+/-1.4	5.9+/-1.2	0.162
MELD score at baseline						
Hystory of Ascites (% of patients)	24	33	0.564	31	29	1.000
Hystory of HRS	0	8	0.546	0	6	1.000
HCC at baseline (% of patients)				46	14	0.018
Hystory of previous bleeding (%of patients)	38	37	1.000	31	39	0.751
Hystory of Hepatic encephalopathy (% of patients)	5	13	0.409	8	10	1.000
Albumin (g/dL)	3.7+/-0.6	3.8+/-0.5	0.345	3.5+/-0.6	3.9+/-0.5	0.046
Bilirubin (mg/dL)	1.5+/-0.9	1.3+/-0.6	0.217	1.7+/-0.7	1.3+/-0.7	0.101
Creatinin (mg/dL)	0.96+/-0.31	0.84+/-0.22	0.112	0.93+/-0.15	0.87+/-0.28	0.490
Hematocrit (%)	36.8+/-4.3	37.9+/-5.4	0.546	37.0+/-3.7	37.7+/-5.3	0.753
Hb (g/dL)	12.1+/-1.9	13.0+/-1.9	0.164	12.0+/-1.9	12.9+/-1.9	0.240
Platelets (unit/mm3)	84250+/-38585	102027+/-119821	0.566	83800+/-42915	99595+/-111502	0.664
INR at baseline	1.28+/-0.24	1.25+/-0.16	0.599	1.33+/-0.21	1.25+/-0.18	0.350
No/Small/large varices (% of patients)	9/64/27	24/50/26	0.306	15/77/8	20/49/31	0.353
Red color signs (% of patients)	23	10	0.254	8	16	
Portal Hypertensive gastropathy (% of patients)	36	55	0.195	31	53	0.217
Fundal varices (% of patients)	14	19	0.735	0	22	0.101

Fig. 1



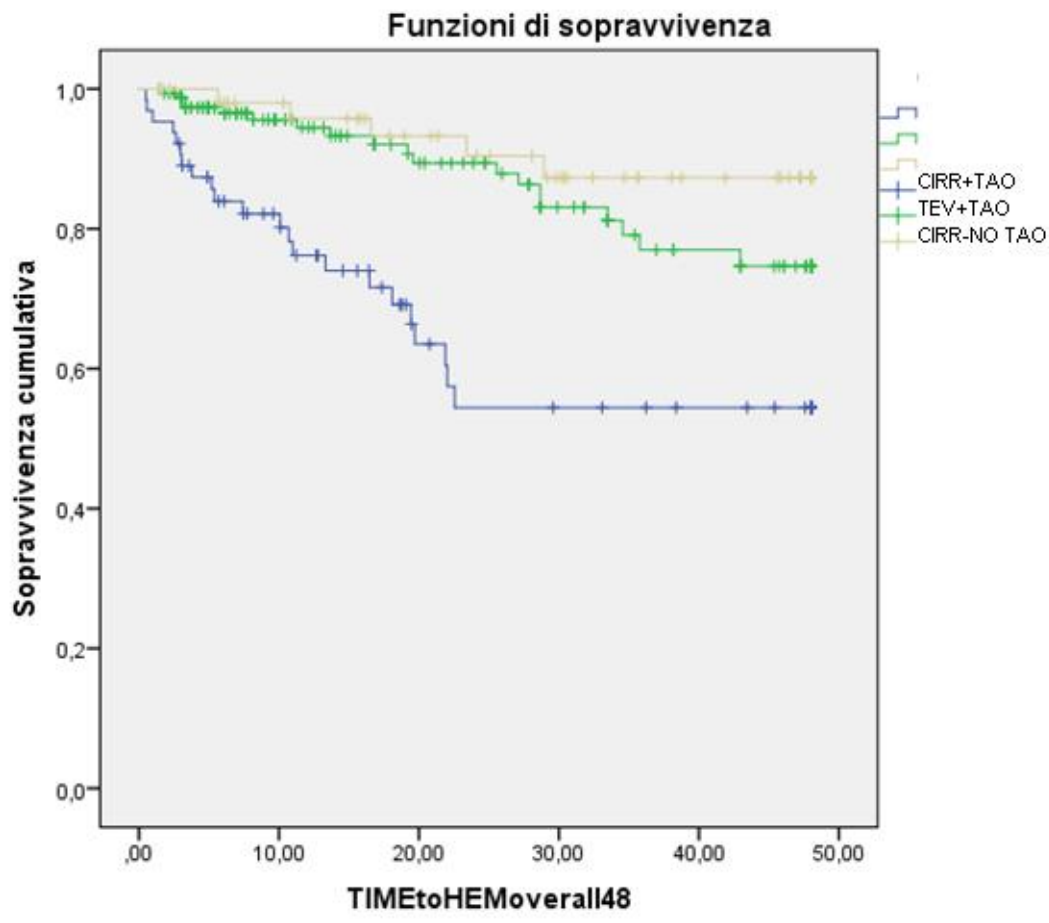
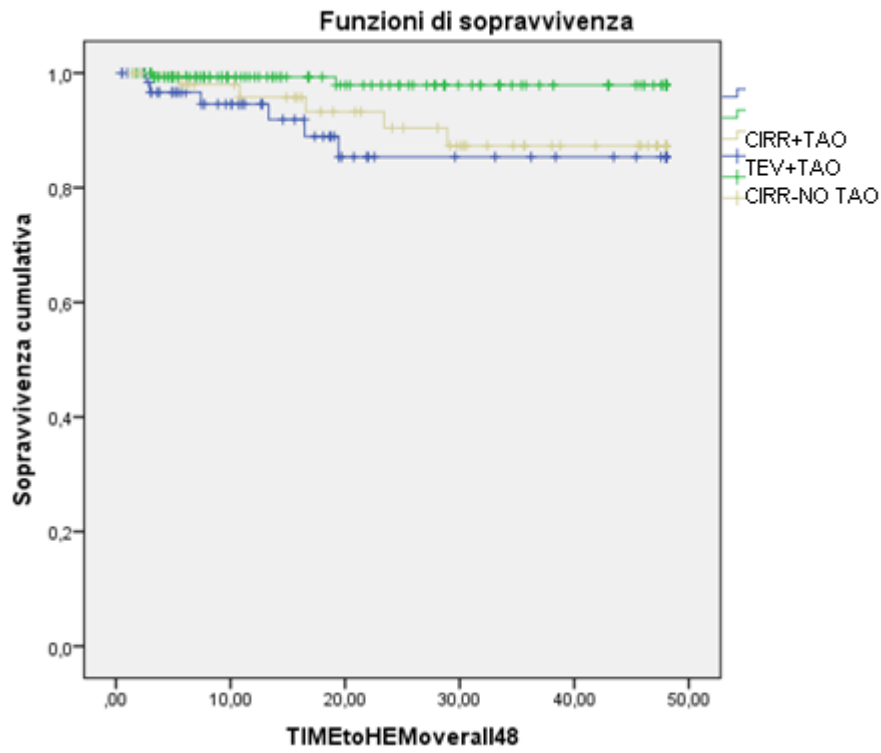


Fig. 2 Tutte le emorragie



**Fig. 3 Emorragie del tratto gastro intestinale superiore (ipertensione portale)**

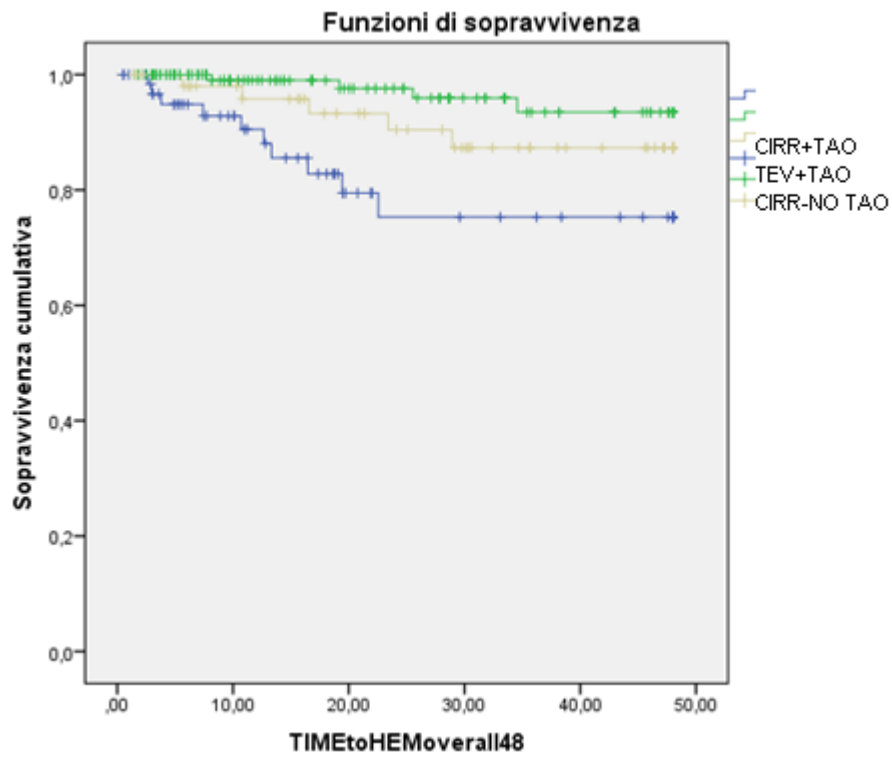


Fig. 4 Emorragie Maggiori

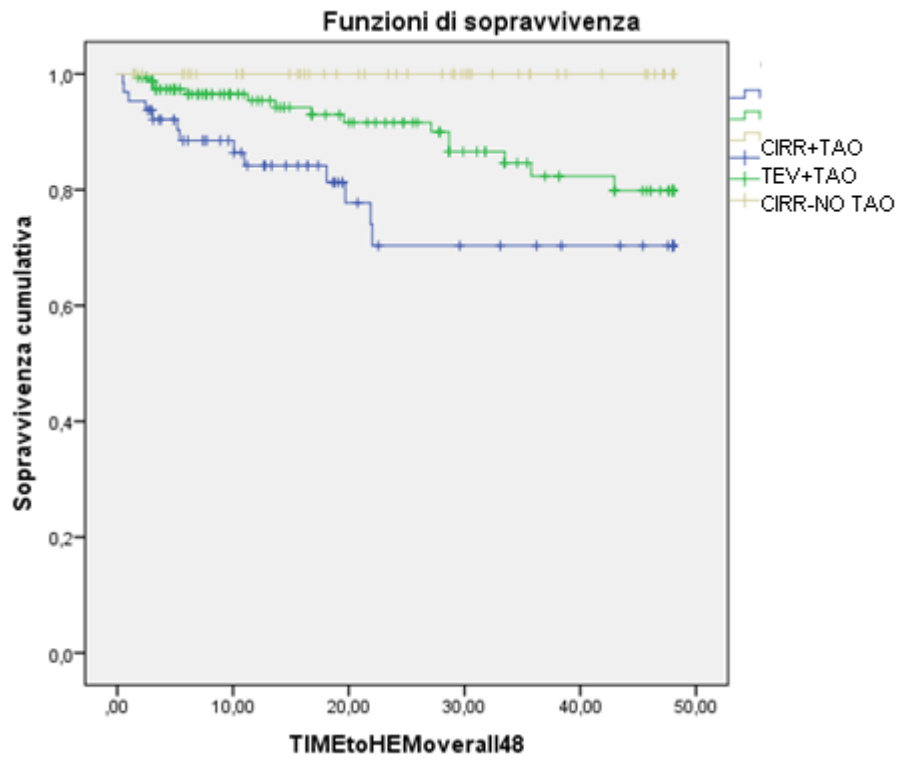


Fig. 5 Emorragie minori

## Bibliografia

- 1) Tripodi A., Ph.D., Mannucci P.M., M.D. The Coagulopathy of Chronic Liver Disease. *NEJM* 2011;365:147-56.
- 2) Tripodi A, Primignani M, Chantarangkul V, Clerici M, Dell\_Era A, Fabris F, Salerno F, Mannucci PM. Thrombin generation in patients with cirrhosis: the role of platelets. *Hepatology* 2006; 44: 440–5.
- 3) De Pietri L, Montalti R, Begliomini B, et al. Thromboelastographic changes in liver and pancreatic cancer surgery: hypercoagulability, hypocoagulability or normocoagulability? *Eur J Anaesthesiol* 2010; 27: 608–16
- 4) Rajani R, Björnsson E, Bergquist A, Danielsson A, Gustavsson A, Grip O, Melin T, Sangfelt P, Wallerstedt S, Almer S. The epidemiology and clinical features of portal vein thrombosis: a multicentre study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;32(9):1154–62
- 5) 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
- 6) Kumar DR , Hanlin E , Glurich I *et al.* Virchow's contribution to the understanding of thrombosis and cellular biology . *Clin Med Res* 2010 ; 8 :168 – 72



- 7) Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973;60:646–649.
- 8) Rosendaal FR, Cannegieter SC, van der Meer FJ, Briët E. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. *Thromb. Haemost.* 1993;69:236-239.
- 9) S. Schulman, C. Kearon And The Subcommittee On Control Of Anticoagulation Of The Scientific And Standardization Committee Of The International Society On Thrombosis And Haemostasis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. Volume 3 Issue 4 692–694.
- 10) Juan Carlos Garcia-Pagan, Dominique-Charles Valla. Portal vein thrombosis: A predictable milestone in cirrhosis? *Journal of Hepatology* 51 (2009) 632–634
- 11) A. Tripodi , Q. M. Anstee, K. K. Sogaard, M. Primignani, D. C. Valla. Hypercoagulability in cirrhosis: causes and consequences. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 9: 1713–1723
- 12) Chawla Y , Duseja A , Dhiman RK . Review article: the modern management of portal vein thrombosis . *Aliment Pharmacol* 2009 ; 30 : 881 – 94 .
- 13) Luca A, Miraglia R, Caruso S, et al. Short- and long-term effects of the transjugular intrahepatic portosystemic shunt on portal vein thrombosis in patients with cirrhosis. *Gut* 2011;60:846–852.

- 14)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;44:448-451.
- 15)Delgado MG, Seijo S, Yepes I, Achecar L, Catalina MV, Garcia-Criado A, et al. Efficacy and safety of anticoagulation on patients with cirrhosis and portal vein thrombosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:776-783.
- 16)Francoz C, Durand F, Sommacale D, Vilgrain V, Denninger MH, Sauvanet A. Incidence of splanchnic vein thrombosis in candidates for liver transplantation and usefulness of anticoagulant therapy while awaiting for liver transplantation. *Hepatology* 2002;36:191A.
- 17)Francoz C, Belghiti J, Vilgrain V, et al. Splanchnic vein thrombosis in candidates for liver transplantation: usefulness of screening and anticoagulation. *Gut* 2005;54:691–697.
- 18)Senzolo M, Sartori TM, Rossetto V, 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.
- 19)E. Villa, C. Cammà, Enoxaparin Prevents Portal Vein Thrombosis and Liver Decompensation in Patients With Advanced Cirrhosis. *Gastroenterology.* 2012;143:1253–1260

20)A. Dell’Era, F. Iannuzzi , F. M. Fabrisb, P. Fontana, R. Reati, P. Grillo , A. Aghemoc, R. de Franchis, M. Primignani. Impact of portal vein thrombosis on the efficacy of endoscopic variceal band ligation. Digestive and Liver Disease. 2014 Feb;46(2):152-6. doi: 10.1016/j.dld.2013.08.138