

Relación entre ratio plaquetas/diámetro esplénico y presencia de varices esofágicas en pacientes cirróticos hospitalizados en el Servicio de Gastroenterología del Hospital Teodoro Maldonado Carbo desde Enero 2012 a Mayo 2013

RESUMEN

Introducción: En el Ecuador la cirrosis y las enfermedades hepáticas ocupan el noveno puesto entre las causas de mortalidad en el año 2011 y sólo en ese año fallecieron 1997 personas por tal causa¹. La hemorragia varicosa es una complicación letal de la cirrosis, debido a su impacto en la supervivencia la necesidad de marcadores no invasivos, rápidos, sencillos y eficaces es evidente.

Métodos: Este es un estudio observacional descriptivo y analítico en el que se revisó 93 expedientes de pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática de cualquier etiología hospitalizados en el Servicio de Gastroenterología del Hospital Teodoro Maldonado Carbo, desde Enero del 2012 hasta Mayo del 2013. El objetivo primario de este estudio es describir la relación, si acaso existiera, entre el índice plaquetas/ diámetro esplénico y la presencia/ausencia de varices esofágicas, valorar la precisión diagnóstica del índice y evaluar su utilidad en nuestro medio.

Resultados: La precisión diagnóstica del índice plaquetas/diámetro esplénico (área debajo de curva ROC o índice c) fue de 0.864 (standard error 0.03). Se comparó además el índice con otros marcadores como el conteo plaquetario (índice c= 0.784, standard error 0.04, Diferencia entre áreas= 0.079, standard 0.025, $P = 0.0015$); el diámetro esplénico (índice c=0.802, standard error 0.044. Diferencia entre áreas= 0.0614, standard error 0.0492, $P = 0.21$); y albumina sérica (índice c=0.721, standard error 0.052. Diferencia entre áreas= 0.143, standard error 0.06, $P=0.02$). En el análisis de un punto de corte de 909 del índice plaquetas/ diámetro esplénico se encontró una sensibilidad de 92%, especificidad 69.7%, VPP 77.9%, VPN 88.2% para el diagnóstico de varices esofágicas. La precisión diagnóstica del índice fue de 81.7% en un valor corte de 909.

Discusión: En base a los resultados de este estudio, el índice plaquetas/diámetro esplénico es un marcador útil para el triaje o la estratificación de los pacientes que con más urgencia necesitan realizarse un procedimiento endoscópico.

Palabras clave: varices esofágicas, plaquetas, bazo

Relationship between ratio platelets / spleen diameter and presence of esophageal varices in cirrhotic patients hospitalized in the Gastroenterology Service of Teodoro Maldonado Carbo Hospital from January 2012 to May 2013

ABSTRACT

Introduction: In Ecuador cirrhosis and liver disease is ninth among causes of death in 2011 and in that year alone 1997 people died from the disease. Variceal hemorrhage is a lethal complication of cirrhosis, because of its impact on survival, the need for non-invasive, quick, simple and effective markers is evident.

Methods: This is a descriptive and observational study in which 93 cases of patients diagnosed with liver cirrhosis of any etiology hospitalized in the Gastroenterology Service of the Hospital Teodoro Maldonado Carbo were reviewed from January 2012 until May 2013. The primary objective of this study is to describe the relationship, if any exists, between the platelet/spleen diameter index and the presence/absence of esophageal varices, assess the diagnostic accuracy of the index and evaluate its utility in our setting.

Results: The diagnostic accuracy of the platelet/spleen diameter ratio (area under ROC curve or index) was 0.864 (standard error 0.03). Index was also compared with other markers such as platelet count (c index=0.784, standard error 0.04, difference between areas=0.079, standard 0.025, P=0.0015.) the splenic diameter (c index=0.802, standard error 0.044 difference between areas=0.0614, standard error 0.0492, P=0.21.) and serum albumin (c index=0.721, standard error 0.052. difference between areas=0.143, standard error 0.06, P=0.02). In the analysis of a cutoff value of 909 of the platelets / spleen diameter ratio sensitivity was 92%, specificity 69.7%, PPV 77.9%, NPV 88.2% for the diagnosis of esophageal varices was found. The diagnostic accuracy rate was 81.7% at a cut value of 909.

Discussion: Based on the results of this study, platelet/spleen diameter ratio is a useful tool for triage or stratification of patients who most urgently need an endoscopic procedure to be performed.

Keywords: esophageal varices, platelets, spleen

Relación entre ratio plaquetas/diámetro esplénico y presencia de varices esofágicas en pacientes cirróticos hospitalizados en el Servicio de Gastroenterología del Hospital Teodoro Maldonado Carbo desde Enero 2012 a Mayo 2013

Introducción

En el Ecuador la cirrosis y las enfermedades hepáticas ocupan el noveno puesto entre las causas de mortalidad en el año 2011 y sólo en ese año fallecieron 1997 personas por tal causa¹. La hemorragia varicosa es una complicación letal de la cirrosis, la mortalidad en seis semanas con cada episodio de sangrado es aproximadamente 15-20%, variando desde 0% en la clase Child Pugh A hasta aproximadamente 30% en la clase C^{2,3}. Debido a su impacto en la supervivencia, el colegio americano de Gastroenterología y el Consenso de Baveno recomendó la esófagogastroduodenoscopia (EGD) para determinar la presencia y el tamaño de las varices esofágicas^{4,5} la misma que debe realizarse al momento del diagnóstico de cirrosis y deberá ser repetida en periodos establecidos a lo largo de la vida del paciente^{4, 6-8}. La EGD es un procedimiento invasivo, costoso que demanda tiempo y profesionales médicos con experiencia. Las unidades endoscópicas hospitalarias no se abastecen para cumplir con estas guías de recomendación y no todos los pacientes llegan a ser evaluados ni son priorizados aquellos de mayor riesgo.

La necesidad de marcadores no invasivos, rápidos, sencillos y eficaces es evidente. El conteo de plaquetas y el tamaño del bazo proporcionado de un reporte ecográfico, son exámenes rutinarios en este tipo de pacientes, por lo que usarlos como marcadores no invasivos no resultaría en un aumento de costos o recursos hospitalarios. Así lo propusieron Gianni et al.^{9,10} con el uso del índice plaquetas / diámetro esplénico (la división entre el número de plaquetas y el diámetro del bazo en mm³), con un valor de corte

de 909, como marcador efectivo para la existencia de varices esofágicas. Sin embargo, estudios similares han concluido que dicho índice no es útil para la predicción de varices esofágicas^{11,12}.

El índice plaquetas/ diámetro esplénico sería ideal como marcador no invasivo por ser económico, rápido, de menor riesgo y accesible para casi todos los niveles hospitalarios; pero debido a los resultados contradictorios de diferentes autores, este estudio evalúa la capacidad del mismo para predecir la existencia de varices esofágicas en pacientes cirróticos de nuestra población y su aplicabilidad en nuestro medio.

MÉTODOS

Este es un estudio observacional descriptivo y analítico en el que se revisó 93 expedientes de pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática de cualquier etiología hospitalizados en el Servicio de Gastroenterología del Hospital Teodoro Maldonado Carbo, desde Enero del 2012 hasta Mayo del 2013.

Los criterios de inclusión fueron pacientes con diagnóstico de cirrosis al egreso hospitalario, que cuenten con exámenes de laboratorio completos para un perfil hepático, reporte de ecografía y valoración endoscópica, todo lo mencionado anteriormente realizado en el mismo período de hospitalización. Se excluyeron del estudio mujeres embarazadas, pacientes con comorbilidades (enfermedades hematológicas, cáncer, leucemia, enfermedades infecciosas, insuficiencia renal crónica, etc.), sangrado activo, ligadura o esclerosis de varices previas, cirugía para hipertensión portal o TIPS (transjugular intrahepatic portosystemic shunt), tratamiento profiláctico para varices esofágicas (beta-bloqueantes).

Las siguientes variables fueron recolectadas de cada paciente: edad, sexo, etiología de cirrosis, transaminasas (ALT, AST), bilirrubina total, albumina sérica, INR, conteo plaquetario, y el diámetro esplénico (reporte ecográfico). De acuerdo a la valoración descrita en las historias clínicas se obtuvo la puntuación según la escala de Child-Pugh.

La presencia o ausencia de varices esofágicas fue determinada por una valoración por esófagogastroduodenoscopia.

El índice plaquetas/diámetro esplénico se obtuvo de todos los pacientes dividiendo el número de plaquetas (N/mm³) para el diámetro esplénico (mm). Si el paciente tenía más de un examen de laboratorio disponible durante su hospitalización, se utilizó el más próximo a la fecha de la realización de la ecografía.

El objetivo primario de este estudio es describir la relación, si acaso existiera, entre el índice plaquetas/diámetro esplénico y la presencia/ausencia de varices esofágicas, valorar la precisión diagnóstica del índice y evaluar su utilidad en nuestro medio.

Se utilizó chi cuadrado para la comparación de las variables cualitativas, y la prueba T-student para las variables cuantitativas continuas. Las curvas ROC (receiver operating characteristic) se aplicaron para el cálculo y comparación de la precisión diagnóstica de varices esofágicas de las plaquetas, diámetro esplénico, albúmina e índice plaquetas/diámetro esplénico. La validez del modelo se midió con el índice c o el área debajo de la curva ROC. Un modelo con índice c entre 0.8 y 0.9 indica una precisión diagnóstica excelente; mientras que por encima de 0.7 se consideró apenas útil para el diagnóstico.

Se aplicó el punto de corte del índice plaquetas/diámetro esplénico de 909 en base al planteamiento de un estudio previo internacional¹³. En base a este punto se calculó la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo, likelihood ratio positivo, likelihood ratio negativo y la precisión diagnóstica (verdaderos positivos + verdaderos negativos/N).

Las variables cuantitativas son presentadas como promedios y desviación estándar; las variables cualitativas como frecuencia y porcentaje. En el caso de la puntuación de Child Pugh se la presentó como promedio y rango.

Un valor $p < 0.05$ se consideró estadísticamente significativo para todos los análisis. Los datos fueron ingresados a una hoja de cálculo de Microsoft Excel 7.0 y los cálculos en el programa estadístico Epiinfo 3.5.4.

RESULTADOS

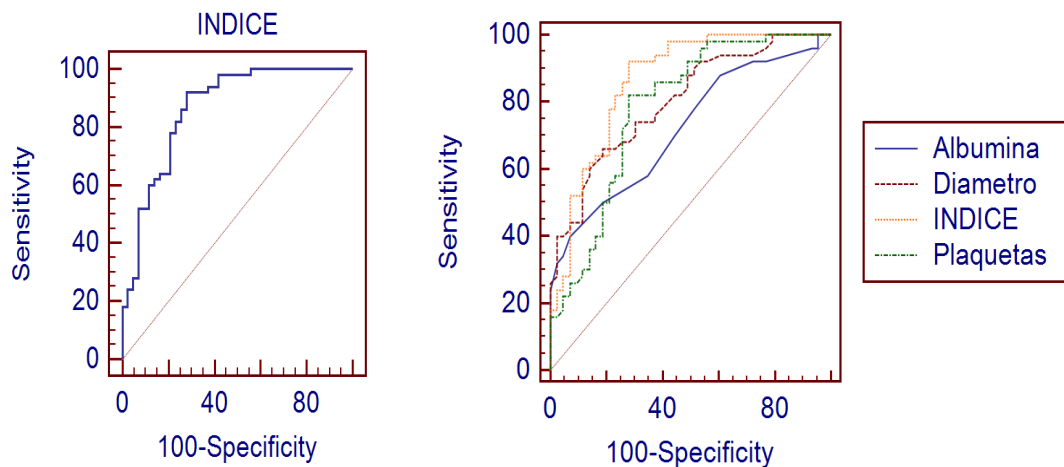
Se encontraron 93 registros de pacientes que cumplían con todos los criterios de inclusión, de ellos 61 eran de sexo masculino (65.5%) y el promedio de edad fue de 57.1 años. Según la ausencia o presencia de varices se dividió a la muestra en dos grupos. El primer grupo de pacientes sin varices esofágicas fue de 43 pacientes (46.2%) y el segundo grupo de pacientes con varices esofágicas fue de 50 pacientes (53.8%). En ambos grupos la causa más frecuente de cirrosis fue el alcoholismo (48.8%; 38%; respectivamente). Las características basales de los pacientes de acuerdo a los respectivos grupos se encuentran resumidas en la Tabla 1. En el grupo de pacientes con VE se halló valores de bilirrubina altos ($p < 0.003$), albúmina sérica baja ($p < 0.001$), INR prolongado ($p < 0.02$), plaquetas bajas ($p < 0.001$), diámetro esplénico mayor ($p < 0.001$) y el índice plaquetas/ diámetro esplénico más bajo ($p < 0.001$). Se encontró también una puntuación de Child Pugh significativamente más alta en los pacientes con VE.

Tabla 1. Características Basales según los grupos en estudio*

	SIN VE N=43	VE N=50	Valor p
Edad	58 ± 13.4	56 ± 14.1	0.41
Sexo Masculino	28 (65)	33 (66)	0.92
Causa Cirrosis			
Alcohol	21 (48.8)	19 (38)	0.29
Viral	12 (27.9)	18 (36)	0.40
Alcohol+Viral	7 (16.3)	8 (16)	0.97
Otras	3 (7)	5 (10)	0.60
AST	117.7 ± 51.2	124.7 ± 60.8	0.55
ALT	118.8 ± 42.5	103.6 ± 45.4	0.09
Bilirrubina	1.4 ± 1.3	2.1 ± 0.7	0.003
Albumina	3.1 ± 0.3	2.7 ± 0.5	<0.001
INR	1.8 ± 0.3	2 ± 0.3	0.02
Child- Pugh	6 (5 - 12)	7 (5 - 14)	<0.001
Plaquetas	142393 ± 50115	92778 ± 32723	<0.001
Diámetro esplénico	120.8 ± 24.9	154 ± 29.2	<0.001
Índice plaq/diam. esplénico	1233.8 ± 539.6	625.1 ± 244.5	<0.001

*Valores en paréntesis corresponden a los porcentajes de cada grupo; valores ± corresponden a desviación estándar

La precisión diagnóstica del índice plaquetas/diámetro esplénico (área debajo de curva ROC o índice c) fue de 0.864 (standard error 0.03, IC 95% 0.777–0.926; Figura 1A). Se comparó además el índice con otros marcadores como el conteo plaquetario (índice c= 0.784, standard error 0.04, IC 95% 0.687–0.863. Diferencia entre áreas= 0.079, standard 0.025, IC 95% 0.03–0.128, P = 0.0015; Fig. 1B); el diámetro esplénico (índice c=0.802, standard error 0.044, IC 95% 0.707–0.808. Diferencia entre áreas= 0.0614, standard error 0.0492, IC 95% 0.035-0.158, P = 0.21; Fig. 1B); y albúmina sérica (índice c=0.721, standard error 0.052, IC 95% 0.618-0.809. Diferencia entre áreas= 0.143, standard error 0.06, IC 95% 0.022-0.264, P=0.02).



<p>Figura 1A. Curva ROC índice plaquetas/diámetro esplénico</p>	<p>Figura 1B. Curva ROC índice plaquetas/diámetro esplénico, albumina, diámetro esplénico y plaquetas</p>
--	--

En el análisis de un punto de corte de 909 del índice plaquetas/ diámetro esplénico se encontró una sensibilidad de 92%, especificidad 69.7%, VPP 77.9%, VPN 88.2% para el diagnóstico de varices esofágicas (Tabla 2). La precisión diagnóstica (verdaderos positivos+verdaderos negativos/N) del índice fue de 81.7% en un valor corte de 909.

Se realizó un análisis del índice según la puntuación de Child-Pugh (Tabla 3). La prevalencia de las varices esofágicas aumento de acuerdo con la clase de Child-Pugh. Así mismo, los valores de sensibilidad aumentaron con cada clase hasta llegar al 100% en la clase C; mientras que los de especificidad disminuyeron en estadios más avanzados de la enfermedad. Es importante recalcar los altos valores predictivos negativos (probabilidad de no tener varices esofágicas si el resultado de la prueba diagnóstica es negativo) en todas las clases, que llega al 100% en la clase C; y los likelihood ratios negativos extremadamente bajos que se presentan en las clases B y C (0.07 y 0; respectivamente).

Tabla 2. Análisis del valor de método del índice plaquetas/diámetro esplénico

		Verdadero diagnóstico		
		Positivo (VE)	Negativo (Sin VE)	Total
Resultado de la prueba diagnóstica	Positivo (≤909)	46	13	59
	Negativo (>909)	4	30	34
	Total	50	43	93
95 % I.C.				
		Límite inferior	Límite superior	
Prevalencia de Enfermedad	53.75%	43.12%	64.16%	
Sensibilidad	92%	80.77%	97.78%	
Especificidad	69,7%	53.87%	82.82%	
Likelihood Ratio Positivo	3.04	1.92	4.83	
Likelihood Ratio Negativo	0.11	0.04	0.30	
Valor predictivo positivo	77.97%	65.27%	87.71%	
Valor predictivo negativo	88.24%	72.55%	96.70%	

Tabla 3. Análisis del valor de método del índice plaquetas/diámetro esplénico según la escala de Child-Pugh

Escala de Child-Pugh	Prevalencia de VE	Sensibilidad (IC 95%)	Especificidad (IC 95%)	VPP (IC 95%)	VPN (IC 95%)	LR+ (IC 95%)	LR- (IC 95%)
Child A	35.29% (22.43-49.93)	83.3% (58.5-96.42)	72.73% (54.48-86.70)	62.5% (40.59-81.20)	88.89% (70.84-97.65%)	3.06 (1.69-5.54)	0.23 (0.08-0.66)
Child B	74.19% (55.39-88.14)	95.65% (78.05 – 99.89)	62.5% (24.29-91.48)	88% (68.78-97.45)	83.33% (35.88-99.58)	2.55 (1.04-6.27)	0.07 (0.01 - 0.51)
Child C	81.82% (48.22-97.72)	100% (66.37-100)	50% (1.26-98.74)	90% (55.5-99.75)	100% (2.50 – 100)	2 (0.50 – 8)	0

Discusión

En la primera parte del estudio se observó dentro de las características basales que todos los parámetros ligados a hipertensión portal así como a disfunción hepática se encontraron alterados mayormente en el grupo de pacientes con varices esofágicas. Se encontró también, al calcular el índice entre plaquetas y diámetro esplénico, que los pacientes con VE tienen un resultado significativamente más bajo que los pacientes que no presentan VE.

A continuación, como objetivo primario de este estudio, se analizó el poder diagnóstico y predictivo del índice antes mencionado. Al compararlo con otros parámetros comúnmente alterados en pacientes con VE como la albúmina, el número de plaquetas, y el diámetro del bazo, el índice fue superior a todos ellos en cuanto su precisión diagnóstica que se encontró por encima del 86% lo que lo convierte en una buena herramienta. Posteriormente, se realizó un análisis de un punto de corte de 909 del índice plaquetas/diámetro esplénico y se encontró una alta sensibilidad (92%) y un VPN alto (88.2%) para el diagnóstico de varices esofágicas. De acuerdo a la clasificación de Child-Pugh se observaron también resultados importantes. A pesar de la baja prevalencia de VE en los pacientes de clase A, el índice obtuvo una sensibilidad considerable, y con las clases B y C la sensibilidad aumentó de manera constante hasta llegar al 100%. Giannini et. al¹³, quienes propusieron la utilización de un ratio entre el conteo de plaquetas y el diámetro del bazo en milímetros y establecieron el valor de corte de 909, describieron un valor predictivo negativo del 100% y valor predictivo positivo del 96% para la existencia de varices esofágicas. Esto quiere decir que el índice cumple su propósito de estudio que es detectar con certeza los pacientes que si presentan VE y excluir a aquellos que no. La razón por la que pacientes sin VE, a pesar de su conteo plaquetario bajo y un índice también bajo, puede radicar posiblemente en el desarrollo de shunts intra-abdominales que disminuyen el flujo sanguíneo hacia los trayectos varicosos, pero manteniendo sin embargo una esplenomegalia congestiva¹³. A partir de esto, si aplicamos el índice en un ámbito

hospitalario entonces el uso de este índice evitaría un sinnúmero de endoscopias innecesarias en pacientes con un punto de corte > 909 sin el riesgo de pasar por alto el diagnóstico de VE, y así mismo, diagnosticar a tiempo los pacientes que si las padecen.

La ventaja principal del índice plaquetas/diámetro esplénico radica en su base fisiopatológica que justifica su concepción. El aumento del tamaño del bazo en pacientes con enfermedad hepática crónica es casi siempre la expresión de una presión portal aumentada^{14,15}, mientras que la trombocitopenia puede ser el resultado del secuestro plaquetario esplénico por la hipertensión portal o mecanismos inmunes y una menor síntesis de trombopoyetina¹⁶⁻²⁰. El índice nos permite identificar el grado de trombocitopenia más probablemente causado como resultado de hiperesplenismo¹³.

Sin embargo, Mattos et. al¹¹ intentaron reproducir el estudio en una población diferente, el ratio tuvo una sensibilidad del 77.5%, especificidad 45.5%, valor predictivo positivo 79.5% y un valor predictivo negativo 42.6%. En este caso, concluyeron que el ratio no fue útil para la detección de varices esofágicas. Barrera et. al¹² realizaron un estudio similar pero utilizaron como valor de corte por debajo de 830.8 predijo varices de alto riesgo con 76.9% de sensibilidad, especificidad 74.2% y valor predictivo negativo de 77.8%.

Concluyeron que aunque el ratio se encontraba significativamente asociado con las varices, la sensibilidad y especificidad fue subóptima. Al igual que Mangone et. al²¹, en pacientes con cirrosis compensada el ratio plaquetas/diámetro esplénico > 936.4 excluyó varices esofágicas en 64.3% pacientes y cualquier signo de hipertensión portal en 68.6% de los pacientes; y reportaron que el ratio no fue útil para evitar endoscopias innecesarias, independiente de su valor de corte. Hay que resaltar que en todas publicaciones mencionadas anteriormente, el punto de corte fue diferente en cada caso al del estudio realizado, variable que afecta directamente los resultados de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo. Así lo resalta un meta-análisis de 20 estudios, con un valor umbral de 909 el promedio

de sensibilidad 92% y especificidad fue del 87% para el ratio conteo plaquetario/diámetro esplénico y se concluyó que el ratio es un índice útil para evitar endoscopias en pacientes cirróticos²².

Existen algunas limitaciones en este estudio. Primero, la muestra de pacientes fue pequeña y el método de muestreo no aleatorio lo que pudo haber introducido un sesgo en los resultados. Segundo, los datos ecográficos son operador dependiente lo que pudo haber causado una variabilidad en las medidas obtenidas del bazo.

El número de pacientes para el tamizaje de varices esofágicas va en aumento en el futuro cercano como resultado de una población creciente con enfermedades hepáticas crónicas²³⁻²⁵. Este marcador es práctico, su cálculo es fácil y puede ser realizado tanto en la hospitalización como en la consulta. Desde el punto de vista financiero, no acarrea costos adicionales pues el conteo plaquetario es un examen de rutina en estos pacientes y los estudios ecográficos son realizados también con cierta frecuencia en vigilancia del carcinoma hepatocelular. En base a los resultados de este estudio, el índice plaquetas/diámetro esplénico es un marcador útil para el triaje o la estratificación de los pacientes que con más urgencia necesitan realizarse un procedimiento endoscópico.

Bibliografía

1. Instituto Nacional de Estadísticas y Censo. Anuario de Estadísticas Vitales, Nacimientos y Defunciones[Internet]. 2011. Disponible en:
http://www.inec.gob.ec/estadisticas_sociales/nac_def_2011/01_ANUARIO.pdf
2. Abrales, J. G., Villanueva, C., Bañares, R., Aracil, C., Catalina, M. V., García-Pagán, J. C., & Bosch, J. (2008). Hepatic venous pressure gradient and prognosis in patients with acute variceal bleeding treated with pharmacologic and endoscopic therapy. *Journal of hepatology*, 48(2), 229-236.

3. Bosch, J., Thabut, D., Albillos, A., Carbonell, N., Spicak, J., Massard, J., ... & Bendtsen, F. (2008). Recombinant factor VIIa for variceal bleeding in patients with advanced cirrhosis: a randomized, controlled trial. *Hepatology*, 47(5), 1604-1614.
4. Garcia-Tsao, G., Sanyal, A. J., Grace, N. D., & Carey, W. (2007). Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *Hepatology*, 46(3), 922-938.
5. de Franchis, R., Eisen, G. M., Laine, L., Fernandez-Urien, I., Herrerias, J. M., Brown, R. D., ... & Eliakim, R. (2008). Esophageal capsule endoscopy for screening and surveillance of esophageal varices in patients with portal hypertension. *Hepatology*, 47(5), 1595-1603.
6. Grace, N. D. (1997). Diagnosis and treatment of gastrointestinal bleeding secondary to portal hypertension. American College of Gastroenterology Practice Parameters Committee. *The American journal of gastroenterology*, 92(7), 1081-1091.
7. Grace, N. D., Groszmann, R. J., Garcia-Tsao, G., Burroughs, A. K., Pagliaro, L., Makuch, R. W., ... & Rodes, J. (1998). Portal hypertension and variceal bleeding: an AASLD single topic symposium. *Hepatology*, 28(3), 868-880.
8. Jensen, D. M. (2002). Endoscopic screening for varices in cirrhosis: findings, implications, and outcomes. *Gastroenterology*, 122(6), 1620-1630.
9. Giannini, E., Botta, F., Borro, P., Risso, D., Romagnoli, P., Fasoli, A., ... & Testa, R. (2003). Platelet count/spleen diameter ratio: proposal and validation of a non-invasive parameter to predict the presence of oesophageal varices in patients with liver cirrhosis. *Gut*, 52(8), 1200-1205.
10. Giannini, E. G., Botta, F., Borro, P., Dulbecco, P., Testa, E., Mansi, C., ... & Testa, R. (2005). Application of the platelet count/spleen diameter ratio to rule out the presence of oesophageal varices in patients with cirrhosis: a validation study based on follow-up. *Digestive and liver disease*, 37(10), 779-7

11. Mattos, Â. Z. D., Mattos, A. A. D., Vianna, F. F., Musskopf, M. I., Pereira-Lima, J. C., & Maciel, A. C. (2010). Platelet count/spleen diameter ratio: analysis of its capacity as a predictor of the existence of esophageal varices. *Arquivos de Gastroenterologia*, 47(3), 275-278.
12. Barrera, F., Riquelme, A., Soza, A., Contreras, Á., Barrios, G., Padilla, O., ... & Pérez-Ayuso, R. M. (2009). Platelet count/spleen diameter ratio for non-invasive prediction of high risk esophageal varices in cirrhotic patients. *Ann Hepatol*, 8(4), 325-330.
13. Giannini, E. G., Zaman, A., Kreil, A., Floreani, A., Dulbecco, P., Testa, E., ... & Testa, R. (2006). Platelet count/spleen diameter ratio for the noninvasive diagnosis of esophageal varices: results of a multicenter, prospective, validation study. *The American journal of gastroenterology*, 101(11), 2511-2519.
14. Bolognesi, M., Merkel, C., Sacerdoti, D., Nava, V., & Gatta, A. (2002). Role of spleen enlargement in cirrhosis with portal hypertension. *Digestive and Liver Disease*, 34(2), 144-150.
15. Liangpunsakul, S., Ulmer, B. J., & Chalasani, N. (2003). Predictors and implications of severe hypersplenism in patients with cirrhosis. *The American journal of the medical sciences*, 326(3), 111-116.
16. Peck-Radosavljevic, M. (2000). Thrombocytopenia in liver disease. *Canadian journal of gastroenterology= Journal canadien de gastroenterologie*, 14, 60D.
17. Pockros, P. J., Duchini, A., McMillan, R., Nyberg, L. M., McHutchison, J., & Viernes, E. (2002). Immune thrombocytopenic purpura in patients with chronic hepatitis C virus infection. *The American journal of gastroenterology*, 97(8), 2040-2045.
18. Giannini, E., Botta, F., Borro, P., Malfatti, F., Fumagalli, A., Testa, E., ... & Testa, R. (2003). Relationship between thrombopoietin serum levels and liver function in patients with chronic liver disease related to hepatitis C virus infection. *The American journal of gastroenterology*, 98(11), 2516-2520.

19. Giannini, E. G. (2006). Review article: thrombocytopenia in chronic liver disease and pharmacologic treatment options. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 23(8), 1055-1065.
20. Afdhal, N., McHutchison, J., Brown, R., Jacobson, I., Manns, M., Poordad, F., ... & Esteban, R. (2008). Thrombocytopenia associated with chronic liver disease. *Journal of hepatology*, 48(6), 1000-1007.
21. Mangone, M., Moretti, A., Alivernini, F., Papi, C., Orefice, R., Dezi, A., ... & Koch, M. (2012). Platelet count/spleen diameter ratio for non-invasive diagnosis of oesophageal varices: Is it useful in compensated cirrhosis?. *Digestive and Liver Disease*, 44(6), 504-507.
22. Ying, L., Lin, X., Xie, Z. L., Hu, Y. P., & Shi, K. Q. (2012). Performance of platelet count/spleen diameter ratio for diagnosis of esophageal varices in cirrhosis: a meta-analysis. *Digestive diseases and sciences*, 57(6), 1672-1681.
23. Kovalak, M., Lake, J., Mattek, N., Eisen, G., Lieberman, D., & Zaman, A. (2007). Endoscopic screening for varices in cirrhotic patients: data from a national endoscopic database. *Gastrointestinal endoscopy*, 65(1), 82-88.
24. Metcalf, M., Brown, N., Peterson, S., Feld, A., Gale, F., Kirk, J., & Mabry, G. (1999). Health care costs associated with chronic hepatitis B. *American journal of health-system pharmacy*, 56(3), 232-236.
25. Wong, J. B., McQuillan, G. M., McHutchison, J. G., & Poynard, T. (2000). Estimating future hepatitis C morbidity, mortality, and costs in the United States. *American Journal of Public Health*, 90(10), 1562.