

**TROMBOCITOPENIA COMO FACTOR DE RIESGO DE CIRROSIS Y PRINCIPAL DETERMINANTE
DE HEMORRAGIA DIGESTIVA ALTA POR VARICES ESOFÁGICAS EN EL HOSPITAL
GUAYAQUIL DR. ABEL GILBERT PONTÓN DURANTE EL PERIODO DE ENERO 2007-
NOVIEMBRE 2010**

**EVALUATION OF THROMBOCYTOPENIA AS A DETERMINANT FACTOR IN THE UPPER
GASTROINTESTINAL BLEEDING FOR ESOPHAGEAL VARICES IN THE GUAYAQUIL HOSPITAL
DR. ABEL GILBERT PONTON BETWEEN YEARS JANUARY 2007-NOVEMBER 2010.**

Reyes Rodríguez Rommy Geomar *

Vera Carrera María Alicia *

* Alumnas Egresadas de la Facultad de Medicina de la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil.

RESUMEN:

Objetivo: Evaluar si la trombocitopenia es factor indicador y un determinante en la hemorragia digestiva alta por várices esofágicas. **Materiales y Métodos:** Estudio analítico, retrospectivo, de casos y controles, a partir de las historias clínicas de los pacientes atendidos entre Enero 2007 a Noviembre 2010 en el Hospital Guayaquil Dr. Abel Gilbert Pontón. De 100 pacientes cirróticos, 50 pertenecen al grupo Casos (pacientes con hemorragia digestiva alta) y 50 pertenecen al grupo Controles (pacientes sin hemorragia digestiva alta). Se realizó la razón de incidencia entre el fenómeno expuesto y no expuesto a partir del ODDS RATIO mediante estadística analítica. **Resultados:** De los 57 pacientes expuestos y 43 pacientes no expuestos, se comprobó la asociación entre la trombocitopenia y el sangrado en los pacientes cirróticos y con várices esofágicas lo cual demostró no ser un factor de riesgo estadísticamente significativo ($p = 0,37$, OR: 1.28, IC 95%: 0.58-2.83). **Conclusiones:** Se descarta la existencia de una relación directa entre este factor (Trombocitopenia) y el episodio de sangrado. Observándose que existe una débil relación entre estos factores, debido a la muestra pequeña del estudio, y factores de confusión. No se conoce bibliografías que demuestren que la trombocitopenia sea un factor de riesgo en la hemorragia por várices esofágicas, pero sí que la trombocitopenia es un factor en la progresión de cirrosis. Un mayor tamaño muestral, un diseño de casos y controles mejor elaborado y el ajuste de factores de confusión esclarecería la naturaleza de esta asociación.

Palabras clave: cirrosis, hemorragia gastrointestinal, varices esófago gástricas, trombocitopenia.

Abstract:

Objectives: To evaluate if Thrombocytopenia is a determinant factor in the upper gastrointestinal bleeding. **Methods:** Analytic, Retrospective study design of cases and controls, between January 2007 to November 2010. In a group of 100 patients diagnosed with Cirrhosis from The Guayaquil Hospital Dr. Abel Gilbert Pontón , where we compared the case group (50 patients with upper gastrointestinal bleeding) against the control group (50 patients without upper gastrointestinal bleeding) , we made the comparison between the exposed group and the not exposed group by ODDS RATIO with analytical statistics . **Results:** Between 57 exposed patients , and 43 non exposed patients , we compared the association between thrombocytopenia and upper bleeding , this fact was not statistically significant ($p=0.37$, OR 1.28, IC95%: 0.58-2.83). **Conclusions:** The direct relationship between thrombocytopenia and bleeding episodes is discarded. We demonstrate that thrombocytopenia and upper bleeding in our study design have not showed to be statistically significant. We observed a poor relation between these factors, because we had a small size in the study, and some confounders . Articles and another studies don't explain that thrombocytopenia is a risk factor in variceal bleeding, but the low platelet is important in the progression of cirrhosis. We suggest that a large size of patients, a better selection of the patients, and a case control design and the adjustment of the confounding factors may clear up the nature of this association.

Keywords: Cirrhosis, gastrointestinal upper bleeding, esophageal varices, Thrombocytopenia.

INTRODUCCIÓN

La cirrosis se caracteriza por fibrosis y nódulos de regeneración en el hígado representando la décimo primera causa de muerte. **(1,2)**. En nuestro país la edad promedio de diagnóstico es 64 años, figurando como etiología más frecuente el consumo crónico de alcohol (48.3%) y la infección por los virus de hepatitis B y C (8.2%) **(3, 4, 5, 6,)**. El 50% de los cirróticos desarrolla hipertensión portal, conduciendo a la aparición de varices gastroesofágicas en el 60% de los cirróticos descompensados y el 30% de los compensados, siendo esta la causa principal de sangrado. El riesgo anual de un primer episodio de hemorragia digestiva varicosa varía entre el 5 al 15%, dependiendo de su tamaño; **(7)** con una mortalidad asociada del 25 a 50%, indicándose el estudio endoscópico en todo paciente cirrótico para determinar la existencia de várices y así estimar el riesgo de sangrado.

Debido al secuestro esplénico, un indicador frecuente de la presencia de hipertensión portal es la disminución progresiva en el recuento plaquetario (30.000 a 60.000 /ul), con una prevalencia de 15-70%. **(8, 9, 10, 11, 12)**. Recientemente la trombocitopenia ha sido ligada como factor de progresión de cirrosis, pudiendo indicar pronóstico.

Realizamos una búsqueda extensa, la cual no arrojó resultados relevantes de estudios que describan la trombocitopenia como factor de riesgo de hemorragia digestiva **(13, 14, 15, 16, 17, 18)**. Estamos interesados en saber si también pudiese establecerse este parámetro como indicador de sangrado digestivo alto en los pacientes cirróticos complicados con varices esofágicas, puesto que, conociendo de antemano su predisposición a sangrar, mejoraría su manejo, evitando las elevadas tasas de mortalidad que estos episodios conllevan.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño del estudio:

Estudio analítico, retrospectivo, de casos y controles (índice 1:1).

Selección de los casos y controles

Criterios de Inclusión (CASOS):

- Pacientes con diagnóstico de Cirrosis
- Edades comprendidas entre 45 a 80 años.
- Pacientes con várices esofágicas diagnosticadas por endoscopia alta.
- Pacientes con hemorragia digestiva alta.

Criterios de Inclusión (CONTROLES):

- Pacientes con diagnóstico de Cirrosis.
- Edad comprendida entre 45 a 80 años.
- Pacientes con várices esofágicas diagnosticadas por endoscopia alta.
- Pacientes sin hemorragia digestiva alta.

Criterios de Exclusión:

- Pacientes con antecedentes de esplenectomización
- Pacientes con antecedentes de enfermedades mieloproliferativas
- Pacientes con antecedentes de úlcera péptica, síndrome de Mallory Weiss, esofagitis, duodenitis, neoplasias.
- Pacientes con antecedentes de uso prolongado de Anti Inflamatorios No Esteroideos (AINES)

RECOLECCION DE LA INFORMACION

En el departamento de Estadística del Hospital Guayaquil Dr. Abel Gilbert Pontón, accedimos a los registros médicos de los pacientes atendidos en el Área de Medicina Interna y que fueron referidos al Servicio de Endoscopia durante el periodo de Enero de 2007 a Noviembre de 2010. Utilizando los códigos K74 y K92.2 de la Clasificación Internacional de Enfermedades actualizada al 2010 (CIE- 10), identificamos 723 pacientes (**Gráfico 1**), de los cuales:

- 280 pacientes no tenían registros
- 176 pacientes con historias clínicas perdidas
- 153 con historias clínicas incompletas.
- 14 cumplían criterios de exclusión
- Población de estudio: 100 sujetos.

VARIABLES

La variable exposición fue la trombocitopenia (dicotómica), definida como un valor igual o menor a $150.000/\text{mm}^3$ de plaquetas. La variable desenlace fue hemorragia digestiva alta (HDA), (dicotómica), precisada como la pérdida aguda de sangre al lumen del tubo digestivo localizada por encima del ángulo de Treitz, manifestándose con hematemesis, melena y/o hematoquecia, según lo establece la CIE-10. Asimismo, se consideró el grado de varices esofágicas (ordinal) según la escala de Westaby, como covariable.

ANALISIS ESTADISTICO

Todos los pacientes que ingresaron al estudio fueron tomados en cuenta para el análisis estadístico. Se usó estadística descriptiva: media y rango intercuartil para edad, así como frecuencia para sexo, trombocitopenia, y grado de várices esofágicas; tanto para casos y controles. Odds Ratio (OR) entre trombocitopenia y hemorragia digestiva alta con intervalo de confianza de 95%, usando X^2 (chi cuadrado) a dos colas con un alfa de 0.05 y con un poder de 0.80 para la prueba de hipótesis. No se realizó cálculo de tamaño muestral. Se usó Epi-Info 7 y Microsoft Excel 2010 para el análisis de los datos, y la elaboración de tablas y gráficos.

RESULTADOS

Se procedió a tabular los datos según las siguientes variables:

Cualitativas

- ✓ Sexo de los pacientes casos y controles.

Cuantitativas

- ✓ Edad de diagnóstico de los pacientes casos y controles.
- ✓ Valores de trombocitopenia en pacientes cirróticos.
- ✓ Grado de várices esofágicas según la clasificación de Westaby.

Dentro de la muestra, 50 pacientes eran casos, de los cuales 30 eran del sexo masculino (60%), mientras que 20 pacientes correspondían al sexo femenino (20 %). En el grupo control de un total de 50 pacientes, 31 pacientes pertenecían al sexo masculino (62%) y 19 al sexo femenino (38%), respectivamente (**Tabla 1**).

La media de edad en todos los pacientes (casos y controles) es de 58.99 (DE: 10.48; $X \pm 2 DE$: 30.03 - 79.95; rango intercuartil (IQ) 25-75: 50.25 – 68), la moda es 50 y la mediana 55. Estos datos

demuestran una distribución no normal de nuestra población de estudio, siendo la edad de 50 años la más frecuente (6%) junto con el grupo etario de 53 años (6%) (**Gráfico 2**).

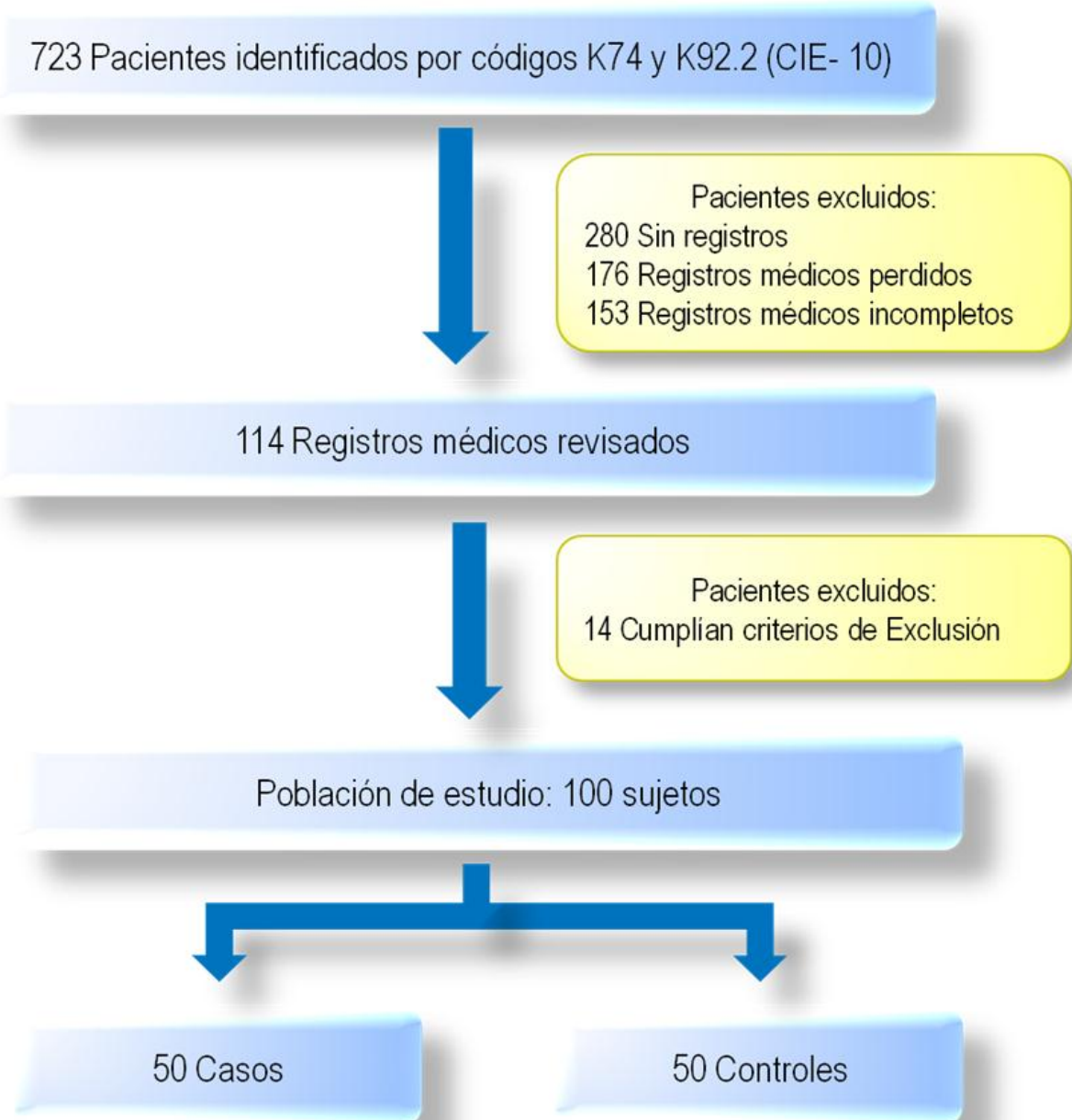
Dentro de los casos, el número de sujetos que cursaron con trombocitopenia, según el grado de várices gastroesofágicas fue: Grado I: 7 (12.3%) IC: 5.08-23.68; Grado II: 30(52.6%) IC: 38.97-66.02; Grado III: 15 (26.3%) IC: 15.54 -39.66; Grado IV: 5 (8.8%) IC: 2.91-19.30. Dentro del grupo control, los pacientes con várices grado IV: no presentaron trombocitopenia; los del Grado I: 10 (23.3%) IC: 11.76-38.63; Grado II: 20 (46.5%) IC: 31.18-62.35; Grado III: 13 (30.2%) IC: 17.18-46.13 (**Gráfico 3**).

El Odds Ratio (OR) calculado dio un estimado de 1.28 (IC 95%: 0.58 – 2.83), sin significancia estadística, dado que los límites del intervalo de confianza se disponen a ambos lados de la unidad. Asimismo el cálculo Chi-square corregido con el método de Yates fue de 0.16 (p= 0.69) (**Tabla 2**).

Análisis Estadístico

Se procedió a comprobar la hipótesis comparando los pacientes que presentaron trombocitopenia y aquellos que tuvieron niveles normales de plaquetas, con la generación de episodios de hemorragia obteniendo: OR: 1.28, IC 95%: 0.28-2.83, p= 0, 69. Se descarta la existencia asociación entre trombocitopenia HDA, aceptándose por tanto, la hipótesis nula, debido a que el IC se encuentra a ambos lados del valor de 1, además del elevado valor de p.

Gráfico 1. Flujograma del Estudio Casos y Controles



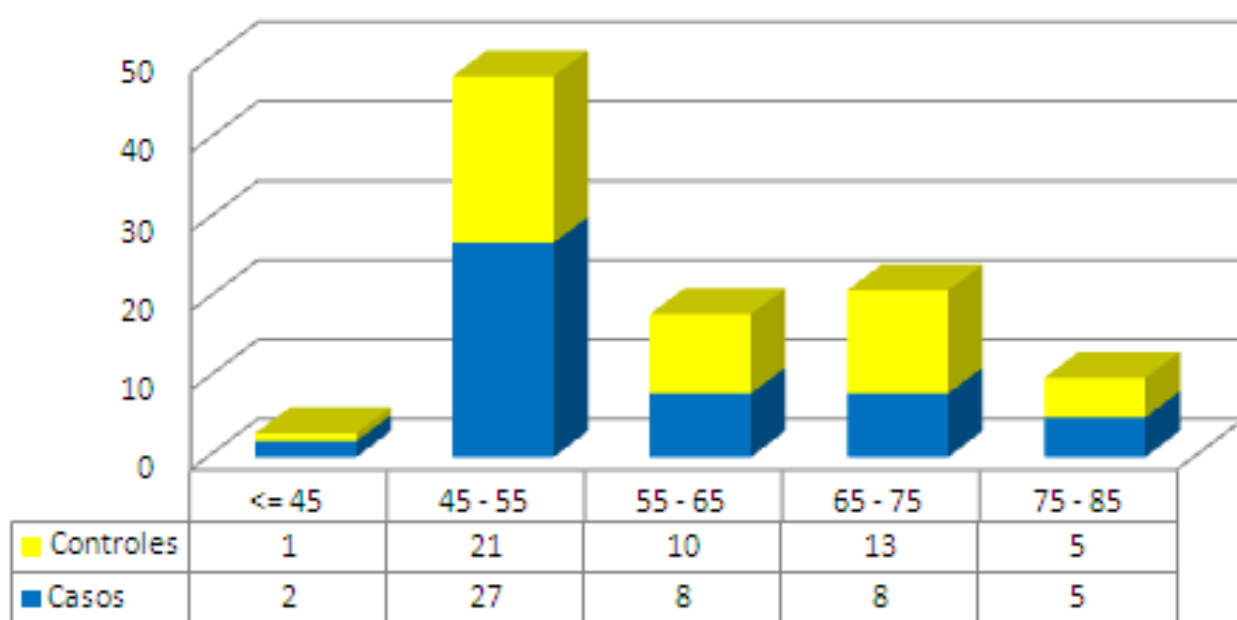
Fuente: Base de datos del Departamento de Estadística del Hospital Guayaquil Dr. Abel Gilbert Pontón (2007-2010)

Tabla 1. Descripción de las características de la muestra: Casos y Controles

<i>Variable</i>	Casos		Controles	
Edad	57,6*	IQ 25-75 (50-66.5)	60,42*	IQ 25-75 (51-69.5)
Sexo		IC 95%		IC 95%
Masculino	30 (60%)	45.18 - 73.59	31 (62%)	47.17 - 75.35
Femenino	20 (40%)	26.41 - 54.82	19 (38%)	24.65 - 52.83
Trombocitopenia				
Si	30 (60%)	45.18-73.59	27 (54%)	39.32 - 68.19
No	20 (40%)	26.41-54.82	23 (46%)	31.81 - 60.68
Grado de Várices				
I	7 (14%)	5.82 - 26.74	10 (20%)	10.03 - 33.72
II	38 (76%)	61.83 - 86.94	12 (24%)	13.06 - 38.17
III	0 (0%)	0 (0%)	28 (56%)	41.25 - 33.72
IV	5 (10%)	3.33 - 21.81	0 (0%)	0 (0%)

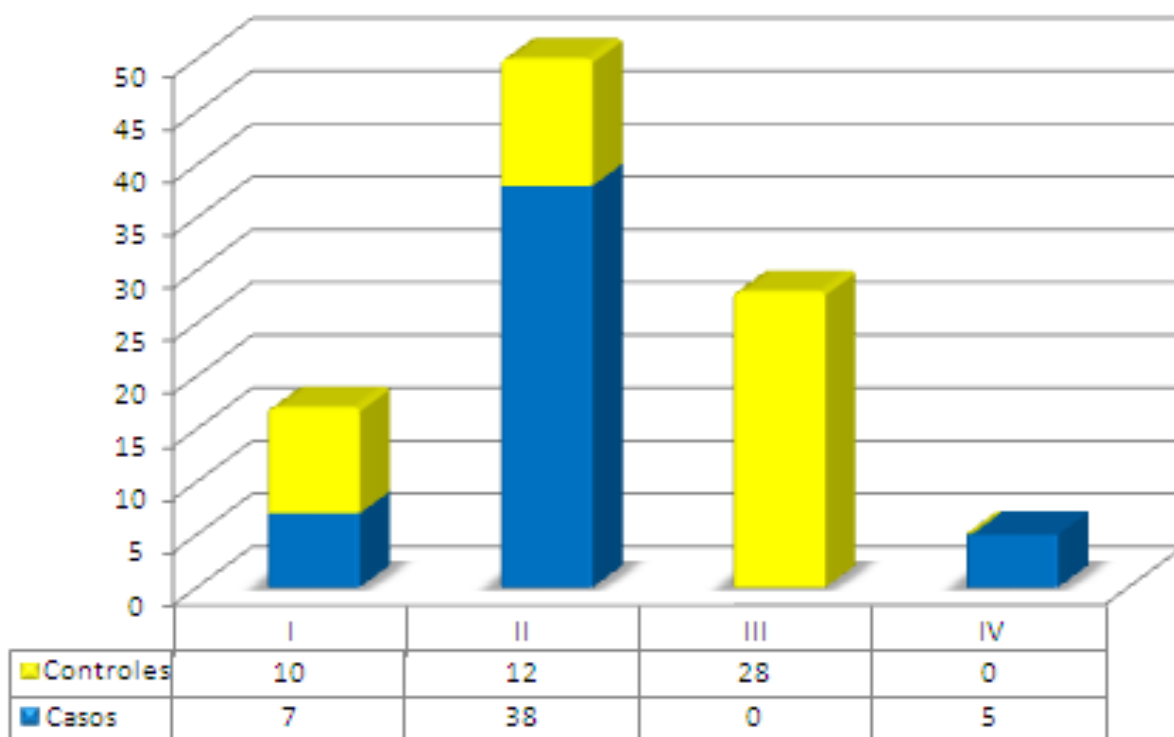
Fuente: Base de datos del Departamento de Estadística del Hospital Guayaquil Dr. Abel Gilbert Pontón (2007-2010)

Gráfico 2. Grupos de Edades de Casos y Controles



Fuente: Base de datos del Departamento de Estadística del Hospital Guayaquil Dr. Abel Gilbert Pontón (2007-2010)

Gráfico 3. Grados de Várices Gastroesofágicas en Casos y Controles



Fuente: Base de datos del Departamento de Estadística del Hospital Guayaquil Dr. Abel Gilbert Pontón (2007-2010)

Tabla 2. Análisis estadístico: Tabla 2x2 para Casos y Controles

		Outcome		
		Yes	No	Total
Exposure	Yes	30	27	57
	Row %	52.63 %	47.37 %	100.00 %
	Col %	60.00 %	54.00 %	57.00 %
	No	20	23	43
	Row %	46.51 %	53.49 %	100.00 %
	Col %	40.00 %	46.00 %	43.00 %
Total	50	50	100	
Row %	50.00 %	50.00 %	100.00 %	
Col %	100.00 %	100.00 %	100.00 %	



Odds-based Parameters

	Estimate	Lower	Upper
Odds Ratio	1.2778	0.5780	2.8250
MLE Odds Ratio (Mid-P)	1.2746	0.5731	2.8501
Fisher-Exact		0.5369	3.0471

Statistical Tests

	χ^2	2 Tailed P
Uncorrected	0.3672	0.5445366200
Mantel-Haenszel	0.3635	0.5465555081
Corrected	0.1632	0.6862288363

Risk-based Parameters

	Estimate	Lower	Upper
Risk Ratio	1.1316	0.7553	1.6953
Risk Difference	6.1200	-13.6357	25.8756

	1 Tailed P	2 Tailed P
Mid-P Exact	0.2764409703	
Fisher Exact	0.3432360462	0.6864720925

Fuente: Base de datos del Departamento de Estadística del Hospital Guayaquil Dr. Abel Gilbert Fortón (2007-2010)

DISCUSION

Según la Organización Panamericana de la Salud (OMS), la cirrosis es un proceso difuso caracterizado por fibrosis y la conversión de la arquitectura normal del hígado, como consecuencia de un gran número de lesiones inflamatorias crónicas que afectan sus funciones, debido a etiología alcohólica (48.3%) y por infección a virus de la Hepatitis B y C (8,2%). La cirrosis representa la onceava causa de muerte (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7,8). Una de sus principales complicaciones es la hipertensión portal que se manifiesta en el 58.2% de los casos, y en su pronóstico influye la ascitis y encefalopatía. Evidencias demostradas por el Consenso Mexicano en el 2007, aproximadamente el 50% de los pacientes cirróticos desarrollan várices esofágicas por lo que se recomienda endoscopia de control, clasificando los hallazgos de acuerdo al grado de várices, evidencia de sangrado, presión suprahepática enclavada y en pacientes sin várices realizar endoscopia cada 2 años. Los hallazgos de laboratorio sugestivos de insuficiencia hepática crónica dependen de la etapa de la cirrosis y se ven reflejados en parámetros de laboratorio (9, 10, 11, 12, 13, 14).

Se reconoce que no existe ninguna prueba de laboratorio que por sí misma sea sensible y específica para el diagnóstico de certeza de cirrosis, pero si nos guían para la sospecha de la misma.

Los estudios previos que han realizado en el mismo enfoque son muy escasos y los existentes son poco confiables debido a su corto universo. Se investiga la asociación entre trombocitopenia y sangrado en pacientes cirróticos con el afán de establecer criterios de referencia para presencia de episodios de sangrado y para orientar el abordaje de esta eventualidad con el uso de un examen de laboratorio rápido y muy accesible económicamente. (15, 16, 17,18).

Lamentablemente tuvimos muchos inconvenientes dentro del estudio, población de estudio reducida, no se hizo cálculo de la muestra, los registros médicos perdidos en el área de estadística (aproximadamente 8 meses sin reportar), historias clínicas incompletas: sin historia clínica, sin seguimiento de exámenes complementarios, baja disponibilidad del área del departamento de

estadística y despido del personal, lo que nos impidió obtener más información debido a cambios de la infraestructura del departamento.

Como aporte podemos decir que se debería tener un mayor control en el seguimiento de la cirrosis para mejorar la calidad de vida del paciente, y así determinaríamos a tiempo si el paciente se descompensa y podríamos evitar hemorragias debido al fatal desenlace que conlleva en la mitad de los casos.

CONCLUSIONES

Varios estudios han tomado las mismas variables en torno a otro enfoque demostrando que la relación entre progresión de enfermedad cirrótica y trombocitopenia se debe a un efecto resultante de la esplenomegalia secundaria a hipertensión portal (19, 20, 21, 22, 23, 24, 25,26). En nuestro estudio no se logró demostrar asociación alguna entre trombocitopenia y el sangrado digestivo (OR: 1.28, IC 95%: 0.28-2.83, $p= 0, 69$). Por causa de una importante limitación, tal como es la reducida población de estudio, se podría inferir que la razón de la insignificancia estadística del mismo, es debida al azar.

A pesar de no haber aceptado la hipótesis alternativa, se logró determinar que la edad media de diagnóstico de cirrosis en nuestro grupo de estudio tanto para los pacientes casos y controles es de 58.99 (DE: 10.48; $X \pm 2 DE$: 30.03 - 79.95; rango intercuartil (IQ) 25-75: 50.25 – 68), la moda es 50 y la mediana 55; comparado con un estudio en el 2003 que describían que la edad diagnóstica en el Ecuador es de 64.1 años (3).

De nuestros pacientes con varices esofágicas entre el grado II y III representó el 78% es decir, a mayor grado de várices, mayor riesgo para un evento de hemorragia.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1.-Robles Navio, Gutiérrez J, López H, Et al . La Mortalidad por cirrosis hepática en México, Características Epidemiológicas relevantes, Revista Salud Pública de México. 2005; 34 (347):378-387
2. - Neal S. Young, Gerson Stanton L, A.High Katherine, Abnormalities of Platelets: Young clinical hematology 1st Edition. United States . Mosby Elsevier 2006. p1000-1006 .
- 3.- Abarca R., Jaysoom; Peñaherrera O., Vicente; Garcés V., Cristina; Córdova, Andra; Carrillo M., Luis; Sáenz F., Roque: Sobrevida, Complicaciones y Mortalidad en cirrosis hepática en el Ecuador: evaluación retrospectiva de 15 años (1989-2003) / Etiology, survival, complications and mortality in liver cirrhosis in Ecuador, 15 years retrospective evaluation (1989-2003). Revista de Gastroenterología latinoamericana ;17(1):29-34, ene.-mar. 2006.
- 4.- Azar cecilio, Sharara Ala , Esophageal varices. En William D. Carey Cleveland Clinic: Current Clinical Medicine, 2nd Edition, Cleveland Clinic. United States .Mc Graw Hill , 2008 Cap.8.
- 5.-Giannini EG, Botta F, Borro P, Dulbecco P, Testa E, Mansi C, Savarino V, Testa R. 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. Gastroenterology Unit, Department of Internal Medicine, University of Genoa, Viale Benedetto XV, No. 6, 16132 Genoa, Italy. 2005 Oct;37(10):779-85.
- 6.- Urrutia F Sanzberro, Bañuelos,M, Pardo Fernandez, Hemorragia Digestiva Alta, Digestivo y Quirúrgica. Servicio Navarro de Salud 2008; 1-4.
- 7.- Garcia – Tsao. Cirrhosis and its Sequelae. En: Goldman L. and Schaffer A. Goldman’s Cecil Medicine. 24 th Edition. United States. Elsevier. 2012. p 999-1007.
- 8.- T. George, Ho-Tin-Noe B, et al. Inflamacion induces hemorrhage in thrombocytopenia. Blood.2008 may 15; 111(10): 4958-4964.
- 9 .- Monroe D, Hoffaman M. The coagulation cascade in cirrhosis. Clin Liver disease 2009; (13): 1-9.
- 10.- Cuaresma Huertas Jesús ,Mendez Perles Clara , Medina Mirón Marta , Gonzáñes Gallardo Marta ,Cirrosis Hepática en el Hospital Clínico San Carlos (2007).
- 11.- Dittrich Sirlei, Angelo Alves de Mattos, Hugo Cheinquer; Fernando Branco de Araujo. La Correlación Entre El Recuento de Plaquetas en la Sangre y la Gradiente de Presión Venosa Hepática en Pacientes Cirróticos.Arq Gastroenterol. Vol.42 no.1 São Paulo enero / marzo 2005.
- 12.- Aguilar J, Serrano P, Encefalopatía Hepática. Rev And Pat Dig. 2009;(14):139-144 http://www.aeeh.org/trat_enf_hepaticas/C-14.pdf .
- 13.- Madhotra R, Mulcahy HE, Willner I, Reuben A. Liver Service, Division of Gastroenterology and Hepatology, Medical University of South Carolina, Charleston, South Carolina 29425, USA. Prediction of esophageal varices in patients with cirrhosis.J Clin Gastroenterol. 2002 Jan;34(1):4-5.

- 14.- Rodríguez, Roberto; González Manuel; Florentino Rey ; Fals Enrique; Fals Orlando; Rey Jorge. Cirrosis hepática y coagulopatía. Acta méd. colomb;21(2):64-9, mar.-abr. 2006.
- 15.- Madhotra R, Mulcahy HE, Willner I, Reuben A. Prediction of esophageal varices in patients with cirrhosis. Liver Service, Division of Gastroenterology and Hepatology, Medical University of South Carolina, Charleston, South Carolina 29425, USA. J Clin Gastroenterol. 2002 Jan;34(1):4-5.
- 16.- Bajal J. Minimal Hepatic Encephalopathy matters in daily life .World Journal Gastroenterology .2008; 23 (456) :3609-3615
- 17.- I Félix, Avila Téllez , C. Norberto, Chávez Tapia , Torres Delgadillo Aldo . Trastornos de Coagulación en el cirrótico. Departamento de Gastroenterología . Instituto Nacional de Ciencias Médicas y nutrición salvador Zubirán , Revista de Investigación Clínica , marzo – abril 2007 ;59; (2):153-160.
- 18.-Paniagua Angélica ,Pérez Guadalupe, Flores Alcántar. Trombocitopenia como factor de riesgo para Encefalopatía en Pacientes con Insuficiencia Hepática ; Medicina Interna de México . 2010 , Noviembre-diciembre; 26(6) : 561-7.
- 19.- Rios R, Sangro B , Herrero I , Quiroga J, Prieto J, The role of trombopoietin in the Trombocytopenia of patients with Liver cirrhosis. Am J Gastroenterol 2005; 100(6): 1311-16
- 20.- M. Minemura , K .Tajiri ,S. Yukihiro. Sistemic abnormalities in liver disease. World Gastroenterol 2009; 15(24): 2960- 2974.
- 21.-G. Hugenholtz ,R. Porte ,T. Lisman . The platelet and platelet function testing in liver disease. Clin Liver Dis 2009; 13: 11-20.
- 22.-Raymond T. Chung Raymond, Podolsky Daniel K. Harrison Principios de Medicina Interna, Cirrosis y sus complicaciones 2007;(289):2051-2058.
- 23.- Aguirre García Jesús , Kershenobich Stalnikowitz David, Tamayo de la Cuesta José Luis , Stoopen Rometti Miguel Kettenhofen Enriquez Walter ,Aguilera Carrera Jaime , Esquivel López Amalia , Álvarez Ávalos Luis , Ariño Muciñ Mauricio . Guías Clínicas de Diagnóstico y Tratamiento de Hepatopatía Grasa No Alcohólica. Rev Gastroenterol Mex, Vol. 73, (Núm. 2), 2008.
- 24.- Torres Efraín ,Calmet Fernando ,Barros Pedro . Parámetros endoscópicos y clínicos en la evaluación del grado de hipertensión portal: Valor de la gradiente de la albúmina de suero-liquido ascítico. Revista de Gastroenterología del Peru. Vol. 16 No. 1 pag 1-11.2006.
- 25.- Mona A. Abu El Makarem, Shatat E. Mohamed , Yehya Shaker, Ahmad A. Abdel Aleem, Ali M El Sherif,Maysa Abdel Moaty, Hosny S. Abdel Ghany, Atef Elakad, and Amal M. Kamal Eldeen . Platelet count/bipolar spleen diameter ratio for the prediction of esophageal varices: The special Egyptian situation Noninvasive prediction of esophageal varices .Hepat Mon .2011 April 1; 11(4): 278-284.
- 26- Hugenholtz GG; Porte RJ; Lisman T.The platelet and platelet function testing in liver disease . Clin Liver Dis - 01-FEB-2009; 13(1): 11-20.