Diagnóstico no invasivo de la presencia de várices esofágicas en pacientes cirróticos

Daniela Chiodi,[1] Nelia Hernández,[1] Gustavo Saona,[2] Adriana Sánchez,[1] Joaquín Berrueta,[1] Germán Mescia,[3] Carmen Pollio,[4] Gabriela Robaina[4]

[1] *Clínica de Gastroenterología, Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina Universidad de la República, Montevideo, Uruguay*
[2] *Departamento de Métodos Cuantitativos, Facultad de Medicina, Universidad de la República (UdelaR), Montevideo, Uruguay*
[3] *Hepatobiliopancreática, Asociación Española de Socorros Mutuos, Montevideo, Uruguay*
[4] *Servicio de Gastroenterología, Hospital Maciel, Montevideo, Uruguay*
Acta Gastroenterol Latinoam 2014;44:108-113

Resumen

Introducción. *El sangrado variceal es una complicación frecuente y grave de la cirrosis. La detección de várices mediante una videogastroscopía (VGC) está recomendada en todo paciente cirrótico para decidir la necesidad de tratamiento preventivo. Se han descrito marcadores no invasivos que podrían evitar la realización de la VGC.* ***Objetivo.*** *Determinar y comparar marcadores no invasivos (diámetro longitudinal del bazo, conteo plaquetario, razón plaquetas/bazo) como predictores de várices esofágicas.* ***Material y métodos.*** *Se estudiaron retrospectivamente 125 pacientes con cirrosis de cualquier etiología, provenientes de 3 centros hospitalarios. Todos ellos contaban con VGC, hemograma y ecografía abdominal. La exactitud diagnóstica para determinar la presencia de várices esofágicas o de várices grandes de acuerdo a las distintas variables fue estudiada mediante el área bajo la curva ROC (AUROC).* ***Resultados.*** *La prevalencia de várices esofágicas fue de 63,2% y en el 42,4% del total de pacientes se diagnosticaron várices grandes. La razón plaquetas/bazo y el conteo plaquetario mostraron una AUROC de 0,74 para la detección de várices esofágicas. El punto de corte para la razón plaquetas/bazo fue 1.010 (sensibilidad 72,15% y especificidad 71,74%) para la presencia de várices y 870 para la presencia de várices clínicamente relevantes (sensibilidad 62,26% y especificidad 62,50%). El análisis según estos puntos de corte mostró que 23,6% de los pacientes con resultados mayores de 1.010 tenían várices grandes y 45% de los pacientes con valores menores de 870 no tenían várices clínicamente relevantes.* ***Conclusiones.*** *Si bien la razón plaquetas/bazo demostró una AUROC moderada, su aplicación conllevaría un riesgo de no diagnosticar várices grandes en casi un cuarto de la población estudiada.*

Correspondencia: *Daniela Chiodi,*
Ing García de Zúñiga 2.245/601, (00598)99744143.
E-mail: chiodi.pd@gmail.com

Palabras claves. *Várices esofágicas, cirrosis, relación plaquetas-bazo.*

Noninvasive diagnosis of esophageal varices in cirrhotic patients

Summary

Introduction. *Variceal bleeding is a frequent and serious complication of cirrhosis. Early detection of varices by videogastroscope (VGC) is recommended in all patients with cirrhosis to determine the need for prophylactic treatment. Have been described noninvasive markers of the presence of esophageal varices, which could prevent the realization of VGC for that purpose.* ***Objective.*** *To determine and compare noninvasive (longitudinal diameter of spleen, platelet count, platelet reason / spleen) as predictors of the presence of esophageal varices.* ***Material and methods.*** *We retrospectively studied 125 patients with cirrhosis from any cause. They had VGC, blood count and abdominal ultrasonography. The diagnostic accuracy for determining the presence of esophageal varices or large varices according to the different variables was studied using the area under the ROC curve (AUROC).* ***Results.*** *The prevalence of esophageal varices was 63.2% and 42.4% were diagnosed with large varices. The reason platelets / spleen and platelet count showed an AUROC of 0.74 for the detection of esophageal varices. The cut-off for the ratio platelets / spleen was 1.010 (sensitivity 72.15% and specificity 71.74%) for the presence of varices and 870 for the presence of clinically significant varices (sensitivity 62.26% and specificity 62.50%). The analysis according to these breakpoints showed that 23.6% of patients with scores higher than 1,010 had large varices and 45% of patients with values lower than 870 had not large varices.* ***Conclusions.*** *Although the reason platelets / spleen showed an AUROC acceptable, its implementation would entail a risk of not diagnosing large varices in almost a quarter of the population studied.*

Key words. *Esophageal varices, cirrhosis, platelet–spleen reason.*

Abreviaturas
VGC: Videogastroscopía.
AUROC: Área bajo la curva ROC.
BBNC: Betabloqueantes no cardioselectivos.
VPP: Valor predictivo positivo.
VPN: Valor predictivo negativo.

En todo paciente con diagnóstico de cirrosis se debe realizar una videogastroscopía (VGC) que es el patrón oro para determinar la presencia de várices esofágicas. Ante la presencia de várices grandes o pequeñas con signos rojos, el médico debe iniciar tratamiento profiláctico primario.[1] Si el paciente no tiene várices o las mismas son pequeñas (sin signos rojos), se debe reiterar el estudio cada 1-3 años.[1] La VGC es invasiva, con riesgos, frecuentemente mal tolerada y costosa. A esto se agrega que no todos los pacientes cirróticos tienen várices en el momento del diagnóstico, por lo que en un número importante de pacientes, que puede alcanzar el 50%,[2] su realización no impacta en la conducta posterior. Sin duda, contar con un método diagnóstico confiable, no invasivo y de bajo costo sería ideal tanto para el diagnóstico inicial como para el seguimiento. Varios investigadores han intentado identificar la presencia de várices esofágicas mediante diferentes posibles predictores: número de plaquetas,[3-8] diámetro de la vena porta,[3] esplenomegalia,[5,6] tiempo de protrombina,[3,4] Child[6,8] e índice de Forns,[9] entre otros. En el año 2006 Giannini y col propusieron un score simple, basado en la tasa entre el número de plaquetas y el diámetro longitudinal del bazo.[10,11] La exactitud diagnóstica de este índice, con un punto de corte de 909 es alta [valor predicitivo negativo (VPN) 87% y área bajo la curva ROC (AUROC) 0.86], por lo que los autores proponen no realizar VGC en aquellos pacientes cuyo índice es mayor de 909 y, frente a valores menores o iguales a 909, plantean 2 posibilidades: realizar VGC para identificar los pacientes con criterio de profilaxis o iniciar profilaxis con betabloqueantes no cardioselectivos (BBNC) sin endoscopía previa. Esta última opción tiene la desventaja de tratar un subgrupo de pacientes que no tendría indicación (sin várices o con várices pequeñas). Este índice es uno de los que mejor exactitud ha demostrado para predecir la presencia de várices esofágicas, pero restaría ser evaluado en un número mayor de pacientes y, sobre todo, validado en otros medios para su generalización. Otra técnica no invasiva recientemente desarrollada, el Fibroscan®, demostró una AUROC de 0,84 para la presencia de várices y 0,83 para la de várices grandes.[12] Estas cifras no demuestran superioridad respecto a los índices de menor costo analizados y cuyas variables forman parte de la valoración inicial del paciente cirrótico.

Nuestro objetivo fue estudiar la capacidad de predicción de una serie de variables (diámetro longitudinal del bazo, conteo plaquetario, relación conteo plaquetario/diámetro longitudinal del bazo para el diagnóstico de la presencia y el tamaño de várices esofágicas en pacientes cirróticos de cualquier etiología.

Material y métodos

Se trata de un estudio transversal, retrospectivo, llevado a cabo en tres centros de Montevideo: Hospital de Clínicas, Hospital Maciel y Asociación Española. Los datos se extrajeron de los archivos correspondientes a cada paciente y consistieron en: sexo, edad al diagnóstico, etiología de la cirrosis, conteo de plaquetas (por mil), diámetro longitudinal del bazo (mm) y la presencia y tamaño de várices esofágicas (pequeñas o grandes) en la VGC. Fueron incluidos pacientes mayores de 18 años y con cirrosis de cualquier etiología. Fueron excluidos aquellos pacientes con sangrado variceal activo, antecedentes de esclerosis o ligadura endoscópica, tratamiento con betabloqueantes en los últimos 6 meses, diagnóstico de trombosis portal, carcinoma hepatocelular, peritonitis bacteriana espontánea, hepatitis alcohólica, antecedentes de cirugía de derivación portal o TIPS. Se consideraron pequeñas aquellas várices que se localizan en el tercio inferior del esófago y desaparecen con la insuflación y várices grandes las que ocupan al menos un tercio de la luz y no desaparecen con la insuflación.[1] Las várices esofágicas grandes fueron las que se consideraron como clínicamente relevantes. La ecografía abdominal fue realizada por múltiples operadores cuya experiencia fue variable e imposible de determinar. Se consideraron como esplenomegalia los valores mayores de 111 mm.

El conteo de plaquetas, aparte de considerarlo como variable aislada, se analizó luego de la categorización según el score plaquetario (score 1: menos de 100 mil plaquetas, score 2: plaquetas entre 100 y 130 mil, y score 3: más de 130 mil plaquetas). Para el cálculo de la razón entre el recuento plaquetario y el diámetro del bazo se realizó el cociente entre el recuento de plaquetas expresado en miles y el diámetro longitudinal del bazo expresado en mm.

Consideraciones estadísticas y plan de análisis

La descripción de las variables cualitativas se realizó mediante frecuencias relativas porcentuales (%) y las variables cuantitativas mediante la media, mínimo y máximo.

La exactitud diagnóstica para la determinación de la presencia de várices o de várices grandes fue estudiada mediante AUROC. Se determinó el tamaño de muestra para un área significativamente mayor a 0,7, precisión de al menos 0,15, confianza de 95% y potencia de 90%; siendo el valor calculado igual a 125 pacientes. Para las variables que resultaron tener una exactitud diagnóstica significativa (área mayor de 0,7 y valor de P menor de 0,05) se determinó el punto de corte óptimo por el método de Greiner. Se establecieron las variables que presentaron un AUROC significativamente mayor mediante el test de comparación de AUROC apareadas.

Resultados

De los 125 pacientes enrolados, 71 (56,8%) eran hombres y la edad promedio fue 54 años (rango 18 a 77 años). La etiología predominante fue el alcohol (47,2%), seguido de la infección viral (Tabla 1). El valor promedio del recuento plaquetario de la población fue de 97.400 (rango 31.800 a 147.566 plaquetas) y en 70 casos (56%) se diagnosticó plaquetopenia (recuento plaquetario menor de 130.000). El valor promedio del diámetro longitudinal del bazo fue 136 mm (rango 98 a 220 mm) y la esplenomegalia (diámetro mayor de 111 mm) fue encontrada en 82 casos (65,6%). En 79 pacientes (63,2%) se diagnosticaron várices esofágicas, en 26 (20,8%) se observaron várices esofágicas pequeñas y en 53 (42,4%) várices esofágicas grandes. En la población con várices clínicamente relevantes el valor promedio de plaquetas fue 114.000 (rango 31.000 a 399.000 plaquetas) y en los pacientes sin várices o con várices pequeñas fue 159.619 (rango 45.000 a 489.000 plaquetas). El valor promedio del diámetro longitudinal del bazo en los pacientes con várices clínicamente relevantes fue 143 mm (rango 110 a 220 mm) y en los pacientes sin várices o con várices pequeñas fue 131 mm (rango 98 a 200 mm).

Tabla 1. *Prevalencia de las diferentes etiologías de la cirrosis en la población analizada.*

Etiologías	Mujeres n (%)	Hombres n (%)	Total
Alcohol	13 (10,4)	37 (29,6)	37 (29,6)
Alcohol + VHC	1 (0,8)	7 (5,6)	7 (5,6)
Alcohol + HCT	1 (0,8)	0	0
	15 (18,7)	44 (35,2)	59 (47,2)
VHC	6 (4,8)	15 (12,0)	21 (26,2)
VHB	3 (2,4)	1 (1,8)	4 (3,2)
HAI	15 (12,0)	0	15 (12,0)
CBP	2 (1,6)	2 (1,6)	4 (3,2)
CBP + HAI	1 (0,8)	0	1 (0,8)
HGNA	3 (2,4)	1 (0,8)	4 (3,2)
Hemocromatosis	1 (0,8)	2 (1,6)	3 (2,4)
Wilson / DA1AT	2 (1,6)	1 (0,8)	3 (2,4)
Criptogénica	6 (4,8)	5 (4,0)	11 (8,8)
Total	54 (43,2)	71 (56,8)	125 (100)

VHC: *virus de hepatitis C,* ***VHB:*** *virus de hepatitis B,* ***HCT:*** *hemocromatosis,* ***HAI:*** *hepatitis autoinmune,* ***CBP:*** *cirrosis biliar primaria,* ***HGNA:*** *hígado graso no alcohólico,* ***DA1AT:*** *déficit de alfa 1 antitripsina.*

Comparación várices vs no várices

La razón conteo plaquetario/diámetro longitudinal del bazo tuvo un AUROC de 0,7408 para el diagnóstico de várices esofágicas, con un VPP y VPN de 81,4% y 60% respectivamente (Tablas 2 y 3). El conteo plaquetario mostró un AUROC de 0,7423, con un valor predictivo positivo (VPP) de 79,7% y un VPN de 57,1%. El score plaquetario mostró un AUROC de 0,724 (Tablas 2 y 3). El diámetro longitudinal del bazo mostró un AUROC de 0,6083 (Tabla 2). La comparación de las diferentes AUROC mostró una diferencia significativa entre ellas (P = 0,0001), pero al comparar aquellas cuyas áreas eran superiores a 0,7 no se halló diferencia significativa (P = 0,3106) (Figura 1). En la Tabla 3 se detallan los puntos de corte con sus correspondientes sensibilidades y especificidades para las diferentes variables analizadas. La razón plaquetas/bazo junto con el conteo plaquetario mostraron la mejor performance para la detección de cualquier grado de várices, indicada por un AUROC de 0,74. El punto de corte fue 1.010 con una sensibilidad de 72,15% y una especificidad de 71,74%.

Tabla 2. *Resultado del análisis de AUROC para el diagnóstico de la presencia o ausencia de várices esofágicas.*

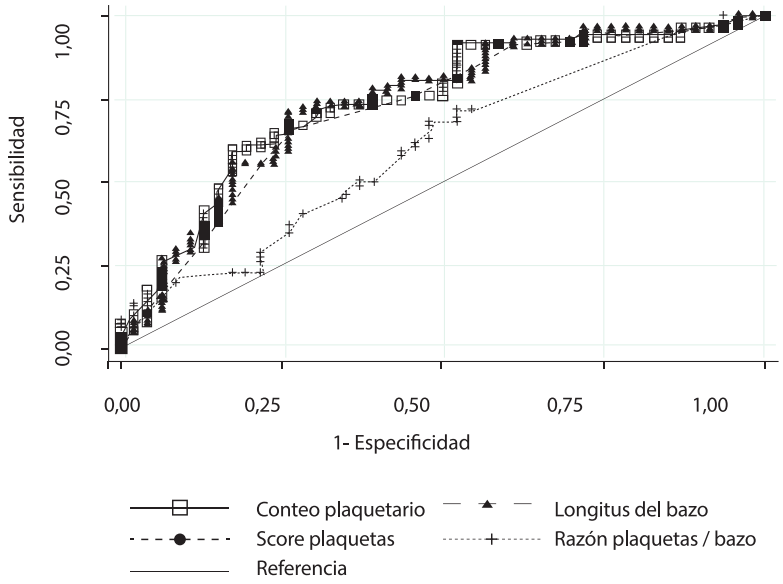
Indicador	AUROC	Intervalo de confianza del 95%
Conteo de plaquetas	0,7423	0,6568 - 0,8278
Diámetro del bazo	0,6083	0,5079 - 0,7086
Score plaquetario	0,7244	0,6363 - 0,8125
Plaquetas / bazo	0,7408	0,6551 - 0.8265

Tabla 3. *Resultados de los diferentes marcadores utilizados para la predicción de la presencia de várices esofágicas.*

	PC	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	VPP (%)	VPN (%)
Conteo de plaquetas	1,32	69,62	69,57	79,71	57,14
Score plaquetario	3,4	75,95	54,35	74,07	56,82
Plaquetas / bazo	1,01	72,15	71,74	81,43	60,00

PC: *punto de corte,* ***VPP:*** *valor predictivo positivo,* ***VPN:*** *valor predicitivo negativo.*

Figura 1. *Curvas ROC de las diferentes variables analizadas para el diagnóstico de várices esofágicas.*



Comparación várices relevantes vs no relevantes (pequeñas o ausencia de ellas)

El diagnóstico a través de marcadores no invasivos para la detección de várices esofágicas clínicamente relevantes se muestra en la Tabla 4. La mejor performance la tuvo la razón plaquetas/bazo y el conteo plaquetario indicada por un AUROC de 0,70 y 0,69 respectivamente. El punto de corte para la razón plaquetas/bazo fue 870, presentando los siguientes indicadores diagnósticos: sensibilidad de 62,26%, especificidad de 62,50%, VPP de 55,00% y VPN de 69,23%. Se compararon las 4 curvas ROC observándose una diferencia significativa entre las mismas ($P < 0,0001$). Posteriormente se compararon solo aquellas curvas cuyas áreas fueron superiores a 0,65 encontrándose que las mismas no tuvieron diferencias significativas ($P = 0,1346$).

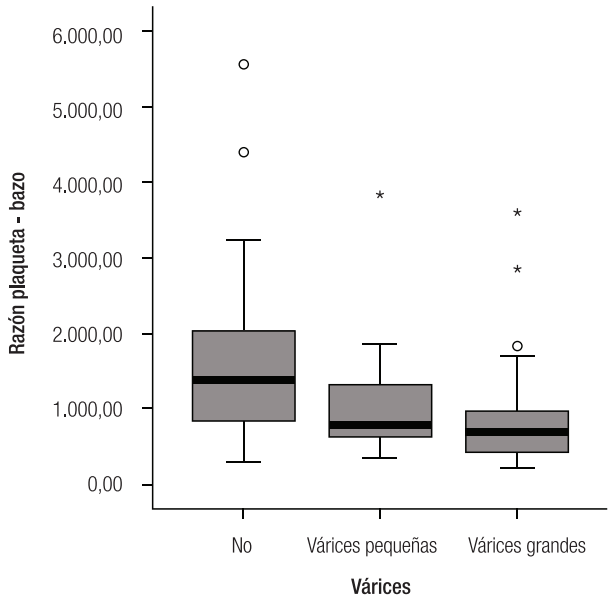
Tabla 4. *Resultado del análisis de AUROC para el diagnóstico de várices clínicamente relevantes vs no várices o várices pequeñas (categorías 1 y 2).*

	AUROC	IC 95%
Conteo de plaquetas	0,6905	0,5951 - 0,7859
Diámetro del bazo	0,6080	0,5070 - 0,7089
Score plaquetario	0,6723	0,5754 - 0,7692
Plaquetas / bazo	0,7044	0,6102 - 0,7985

Se analizó la población según los puntos de corte mencionados y se compararon 3 grupos: uno con valores

de la razón plaquetas/bazo por encima de 1.010, uno con valores por debajo de 870 y uno con valores entre ambos puntos de corte (más de 870 y menos de 1.010). Los resultados del análisis de la población de acuerdo a los puntos de corte de la razón plaquetas/ bazo se pueden ver en la Figura 2.

Figura 2. *División de la distribución de la razón plaquetas/bazo de acuerdo a la ausencia, presencia de várices esofágicas pequeñas y grandes.*



Discusión

En el paciente cirrótico es fundamental determinar si se han desarrollado várices esofágicas que requieran de intervención terapéutica para disminuir el riesgo de sangrado (profilaxis primaria). Con dicho fin, se aconseja realizar una VGC en todo paciente con diagnóstico de cirrosis. De acuerdo al consenso de Baveno IV,[14] la profilaxis primaria estaría indicada en pacientes con várices grandes y, según las nuevas pautas, a esto se agregaría el paciente con várices pequeñas que asocia signos rojos o clasifica como Child C.[1] La prevalencia de várices esofágicas al momento del diagnóstico oscila entre 50% y 60%.[11,13] En la población analizada, se diagnosticó la presencia de várices esofágicas mediante la VGC en el 63,2% de los pacientes y las mismas tuvieron relevancia clínica (necesidad de profilaxis primaria) en el 42,4%. Las cifras publicadas para la presencia de várices grandes al diagnóstico de la cirrosis oscila entre 21,6% y 36,8%.[11,13] El estudio endoscópico es invasivo, no siempre bien tolerado por el paciente y con un costo no despreciable. Si a esto le sumamos que en un porcentaje alto de los casos la realización de la endoscopía no tiene un impacto terapéutico (57,6% en el caso de la serie analizada), es clara la motivación para intentar identificar marcadores no invasivos capaces de predecir la presencia de várices y seleccionar el paciente que se beneficiaría del tratamiento o de la realización de una VGC. El planteo de utilizar marcadores no invasivos para el diagnóstico de várices esofágicas se basa en que la fibrosis determina un aumento de la presión portal que tiene como consecuencia la apertura o desarrollo de colaterales como las várices esofágicas y la esplenomegalia con hiperesplenismo. Si bien han sido propuestos varios marcadores, la simplicidad y la disponibilidad de valores tales como el conteo plaquetario y el diámetro longitudinal del bazo los han hecho los más estudiados. Giannini y col demuestran en un estudio prospectivo de 218 pacientes con cirrosis de diferentes etiologías que la relación plaquetas/bazo tiene un AUROC de 0,86 y este índice supera lo obtenido por las plaquetas o el diámetro del bazo considerados en forma aislada (0,83 y 0,80, respectivamente). En nuestra serie el conteo plaquetario y la razón plaquetas/bazo resultaron los de mejor desempeño en la predicción de presencia o ausencia de várices, con un AUROC de 0,742 y 0,74, respectivamente. Los mejores valores predictivos, tanto negativo como positivo, se obtuvieron con la razón plaquetas/bazo (81,4% y 60%, respectivamente, para un punto de corte de 1.010). Desde el punto de vista de la práctica diaria, lo más importante es predecir la presencia de várices esofágicas clínicamente relevantes y en este sentido la razón plaquetas/bazo tuvo el mejor resultado con un AUROC mayor de 0,70 y un punto de corte de 870, con una sensibilidad y una especificidad de 62,3% y 62,5%, respectivamente.

Según los resultados del análisis de la población en función del punto de corte del índice plaquetas/bazo, para el grupo de pacientes con valores mayores de 1.010 se perdería el diagnóstico de várices en un 40% de los casos y no se diagnosticarían las várices clínicamente relevantes en un 23,6%. En el otro extremo, los pacientes con una relación plaquetas/bazo inferior a 870 pueden no tener várices en un 20% de los casos o las mismas ser pequeñas en un 25%, es decir que un 45% de los pacientes recibirían tratamiento profiláctico sin indicación. Sin embargo, cabe destacar que en este estudio no se analizó el grado de insuficiencia hepática ni la presencia de sig-

nos rojos (también indicaciones de profilaxis de acuerdo a las últimas recomendaciones), lo que llevaría quizás a la disminución del número de pacientes con várices que trataríamos sin necesidad. El grupo con una relación plaquetas/bazo entre 1.010 y 870 fue pequeño y en 7 de estos 10 casos se observó la presencia de várices grandes.

Si bien en la población analizada se logró identificar a la razón plaquetas/bazo como un marcador discriminador de la presencia o ausencia de várices con relativa certeza (AUROC 0,74), no se lograron validar los resultados mostrados en estudios publicados. Los posibles factores que pudieron haber influido de manera negativa fueron aquellos que se vinculan con la cualidad retrospectiva del estudio y el hecho de que las endoscopías y ecografías fueron realizadas por un grupo de médicos amplio y heterogéneo en su experiencia.

Concluimos que el mejor marcador no invasivo para la predicción de várices resultó ser la razón plaquetas/bazo. Sin embargo, su aplicación implicó un riesgo alto de no diagnosticar várices clínicamente relevantes con necesidad de tratamiento profiláctico. Aún estamos lejos de reemplazar la endoscopía como método diagnóstico de las várices esofágicas en pacientes cirróticos, al menos en la heterogeneidad de la práctica clínica.

Sostén Financiero. *No hubo apoyo financiero destinado a este estudio. Ninguno de los autores presenta conflictos de interés.*

Referencias

1. de Franchis R. Revising consensus in portal hypertension: report of the Baveno V Consensus Workshop on Methodology of Diagnosis and Therapy in Portal Hypertension. J Hepatol 2010;53:762-768.
2. Bosch J, García Pagán JC. Fisiología de la hipertensión portal y sus complicaciones. En: Rodés J, Benhamou JP, Bricher J, Mc Intyre N, Rizzetto M. Tratado de Hepatología Clínica. 2 ed. Barcelona: Masson, 2001;731-737.
3. Schepis F, Camma C, Niceforo D, Magnango A, Pallio S, Cinquegrani M, D'amico G, Pasta L, Craxi A, Saitta A, Raimondo G. Which patients with cirrhosis should undergo endoscopic screening for esophageal varices detection? Hepatology 2001;33:333-338.
4. Pilette C, Oberti F, Aube C, Rousselet MC, Bedossa P, Gallois Y, Rifflet H, Cales P. Non-invasive diagnosis of esophageal varices in chronic liver diseases. J Hepatol 1999;31:867-873.
5. Chalasani N, Imperiale TF, Ismail A, Sood G, Carey M, Wilcox CM, Madichetty H, Kwo PY, Bover TD. Predictors of large esophageal varices in patients with cirrhosis. Am J Gastroenterol 1999;94:3287-3291.
6. Adrover R, Cocozzella D, Boris S, Montenegro L, Defelitto M, Bosia D, Fraquelli E, Curciarello J. ¿Cuándo sería más rentable realizar una endoscopía digestiva alta para establecer la presencia de várices esofágicas en pacientes con cirrosis? Gastroenterol Hepatol 2004;27:353-356.
7. Zein C, Lindor K, Angulo P. Prevalence and predictors of oesophageal varices in patients with primary sclerosing cholangitis. Hepatology 2004;39:204-210.
8. Zaman A, Becker T, Lapidus J, Benner K. Risk factors of the presence of varices in cirrhotic patients without a history of variceal haemorrhage. Arch Intern Med 2001;161:2564-2570.
9. Forns X, Ampurdanes S, Llovet J, Aponte J, Quintó L, Martínez-Bauer E, Bruguera M, Sánchez-Tapias JM, Rodés J. Identification of chronic hepatitis C patients without hepatic fibrosis by a simple predictive model. Hepatology 2002;36:986-992.
10. Giannini E, Botta F, Borro P, Risso D, Romagnoli P, Fasoli A, Mele MR, Testa E, Mansi C, Savarino V, Testa R. Platelet count/spleen diameter ratio: proposal and validation of a non-invasive parameter to predict the presence of esophageal varices in patients with liver cirrhosis. Gut 2003;52:1200-1205.
11. Giannini E, Zaman A, Kreil A, Floreani A, Dulbecco P, Testa E, Sohaey R, Verthey P, Peck-Rodosovljevic M, Mansi C, Savarino V, Testa R. Platelet count/spleen diameter ratio for the non invasive diagnosis of esophageal varices: results of a multicenter, prospective, validation study. Am J Gastroenterol 2006;101:2511-2519.
12. Kazemi F, Kettaneh A, N'kontachou G, Pinto E, Ganne-Carrie N, Trinchet JC, Beaugrand M. Liver stiffness measurements selects patients with cirrhosis at risk of bearing large oesophageal. J Hepatol 2006;45:230-235.
13. Sebastiani G, Tempesta D, Fattovich G, Castera L, Halfon P, Bourliere M, Noventa F, Angeli P, Saggioro A, Alberti A. Prediction of oesophageal varices in hepatic cirrhosis by simple serum non-invasive markers: results of multicenter, large-scale study. J Hepatol 2010;53:630-638.
14. de Franchis R. Evolving consensus in portal hypertension: Report of the Baveno IV Consensus Workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. J Hepatol 2005;43:167-176.