

Accepted Article

Idiopathic portal hypertension regarding thiopurine treatment in patients with inflammatory bowel disease

Cristina Suárez Ferrer, Elba Llop Herrera, Marta Calvo Moya, María Isabel Vera Mendoza, Irene González Partida, Yago González Lama, Virginia Matallana Royo, José Luis Calleja Panero, Luis Abreu García

DOI: [10.17235/reed.2015.3954/2015](https://doi.org/10.17235/reed.2015.3954/2015)

Link: [PDF](#)

Please cite this article as: Suárez Ferrer Cristina, Llop Herrera Elba, Calvo Moya Marta, Vera Mendoza María Isabel, González Partida Irene, González Lama Yago, Matallana Royo Virginia, Calleja Panero José Luis, Abreu García Luis . Idiopathic portal hypertension regarding thiopurine treatment in patients with inflammatory bowel disease. Rev Esp Enferm Dig 2015. doi: 10.17235/reed.2015.3954/2015.



This is a PDF file of an unedited manuscript that has been accepted for publication. As a service to our customers we are providing this early version of the manuscript. The manuscript will undergo copyediting, typesetting, and review of the resulting proof before it is published in its final form. Please note that during the production process errors may be discovered which could affect the content, and all legal disclaimers that apply to the journal pertain.

OR 3954_esp ol

Hipertensión portal idiopática secundaria a tratamiento tiopurínico en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal

Cristina Suárez Ferrer, Elba Llop Herrera, Marta Calvo Moya, María Isabel Vera Mendoza, Irene González Partida, Yago González Lama, Virginia Matallana Royo, José Luis Calleja Panero y Luis Abreu García

Servicio de Gastroenterología. Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda. Madrid

Recibido: 05/08/2015

Aceptado: 24/09/2015

Correspondencia: Cristina Suárez Ferrer. Servicio de Gastroenterología. Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda. C/ Manuel de Falla, 1. Majadahonda, Madrid

e-mail: cristinajsuaresferrer@gmail.com

RESUMEN

Introducción: entre los efectos adversos hepáticos secundarios al tratamiento tiopurínico en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII), se ha descrito la posibilidad de desarrollar hipertensión portal idiopática. Esta patología de etiología y prevalencia real inciertas puede comprometer el pronóstico de estos pacientes, por lo que se debe tener un alto grado de sospecha para su diagnóstico precoz.

Material y métodos: se ha llevado a cabo un estudio transversal en una cohorte de pacientes con EII en seguimiento en nuestra unidad para determinar la prevalencia del diagnóstico de HTP idiopática (HTPI) y su relación con el tratamiento tiopurínico.

Resultados: en nuestro centro, en el momento del análisis había 1.419 pacientes en seguimiento por enfermedad inflamatoria intestinal. De estos, 927 pacientes se

encuentran bajo tratamiento con fármacos tiopurínicos (o lo han estado durante la evolución de su enfermedad), lo que supone el 65,3% de la población: 689 pacientes con azatioprina (74,3%) y 238 con 6-mercaptopurina (25,7%). En total, se identificaron 4 pacientes con EII tipo enfermedad de Crohn con hipertensión portal idiopática en probable relación con el tratamiento tiopurínico, lo que supuso un 4,3% del total, es decir, una incidencia de 4,3 casos por cada 1.000 pacientes con EII tratados con tiopurínicos. Las características basales de los pacientes se describen en la tabla I. El 75% de los pacientes debutó con signos o síntomas de hipertensión portal: 1 paciente con encefalopatía hepática y 2 pacientes con hemorragia digestiva por varices esofágicas. Solo un paciente se encontraba asintomático, pero se sospechó el diagnóstico de HTP por trombopenia aislada. No obstante, cabe destacar que todos los pacientes presentaban trombopenia previamente aunque no se había sospechado el diagnóstico de HTP a pesar de un exhaustivo estudio. A todos los se realizó ecografía abdominal con fibroscan, cateterismo de venas suprahepáticas, así como biopsia hepática como parte del estudio etiológico de hipertensión portal. En la ecografía abdominal se objetivaron datos indirectos de HTP en todos los pacientes (como esplenomegalia), descartándose asimismo cirrosis hepática. El fibroscan mostraba datos de fibrosis hepática significativa (F2-F3). Además, a todos los pacientes se les realizó una angiorresonancia en la que se descartó trombosis del eje esplenoportal como causa de HTP. Por último, la anatomía patológica de la biopsia hepática descartó la presencia de cirrosis hepática, apoyando el diagnóstico de HTP idiopática (Tabla II).

Conclusiones: la hipertensión portal idiopática secundaria a tratamiento tiopurínico en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal es un fenómeno poco frecuente, pero ha de ser tenido en cuenta en el diagnóstico diferencial para un diagnóstico precoz, principalmente en pacientes con tratamiento tiopurínico de larga evolución. La presencia de trombopenia es a menudo el único factor predictor de su desarrollo en fases preclínicas.

Palabras clave: Hipertensión portal idiopática. Enfermedad inflamatoria intestinal. Tratamiento tiopurínico.

INTRODUCCIÓN

Entre los efectos adversos hepáticos secundarios al tratamiento tiopurínico en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII), se ha descrito la posibilidad de desarrollar hipertensión portal idiopática. Esta patología de etiología y prevalencia real inciertas puede comprometer el pronóstico de estos pacientes, por lo que se debe tener un alto grado de sospecha para su diagnóstico precoz.

La hipertensión portal idiopática es una entidad poco frecuente y de etiología incierta que engloba un grupo de entidades con características clínicas similares. Para establecer el diagnóstico es necesaria la presencia de signos inequívocos de hipertensión portal y la exclusión de cirrosis hepática y otras causas específicas de enfermedad hepática. El diagnóstico definitivo se obtiene con la anatomía patológica representativa mediante la presencia de esclerosis hepatoportal y/o venopatía obliterativa (obliteración de pequeñas vénulas portales en tractos fibrosos) (1).

Una de las variantes de la hipertensión portal idiopática es la hiperplasia nodular regenerativa (HNR), que se ha descrito en pacientes bajo tratamiento con fármacos tiopurínicos para la enfermedad inflamatoria intestinal. Es un tipo de lesión dosis-dependiente caracterizada por el daño de las células endoteliales de los sinusoides y las vénulas hepáticas, que deriva en la oclusión no trombótica de los vasos y la posterior aparición de fibrosis e hipertensión portal (1-3). No se dispone de series amplias, solo se han descrito casos aislados en los que parece que el tratamiento tiopurínico es la causa fundamental (4). Suele aparecer entre los 3 meses y los 3 años del inicio del tratamiento tiopurínico y aunque su mecanismo patogénico es desconocido, parece deberse a la depleción de glutatión por el uso de azatioprina y mercaptopurina (5).

La HNR puede producir hipertensión portal no cirrótica con aparición de varices esofágicas, esplenomegalia y ascitis. Estas alteraciones pueden aparecer incluso sin alteración del perfil hepático en la analítica. Por tanto, en todos los pacientes con hipertensión portal, sin otra causa de enfermedad hepática, que estén bajo tratamiento tiopurínico (o hayan estado anteriormente) hay que sospechar esta patología (6).

MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha llevado a cabo un estudio transversal en una cohorte de pacientes con EII en seguimiento en nuestra unidad para determinar la prevalencia del diagnóstico de HTP idiopática (HTPI) y su relación con el tratamiento tiopurínico.

Para ello, se han revisado las historias clínicas de todos los pacientes de enfermedad inflamatoria intestinal que se encuentran actualmente en seguimiento en nuestra unidad. Se ha seleccionando inicialmente para el estudio a todos aquellos pacientes que presentaran algún signo de hepatopatía (alteración analítica, clínica o radiológica) y que estuvieran o hubieran estado bajo tratamiento tiopurínico para su enfermedad inflamatoria intestinal.

Se considero como alteración analítica significativa:

- Elevación marcada de transaminasas, entendiendo como tal una elevación de al menos el doble del perfil superior de la normalidad.
- Elevación moderada de transaminasas (menos del doble del nivel superior) aunque mantenida (de al menos 1 mes) o que fuera necesario intervenir en algún sentido para su corrección (por ejemplo, suspensión del tratamiento tiopurínico).
- Trombopenia de causa no hematológica cuyo origen pueda ser la insuficiencia hepática y/o la HTP.

Se analizaron las características basales de estos pacientes y en aquellos sin diagnóstico establecido de hepatopatía se realizó una analítica completa (hemograma y bioquímica) con estudio de hepatopatía (serologías, autoinmunidad, estudio de enfermedades de depósito, proteinograma, inmunoglobulinas y alfa1-antitripsina), así como una ecografía abdominal con elastografía de transición (fibroscan).

Tras el estudio inicial, sólo continuaron completando estudio aquellos pacientes con síntomas y/o signos de hipertensión portal sin diagnóstico etiológico concluyente, es decir, pacientes con alta sospecha de hipertensión portal idiopática.

Asimismo se ha llevado a cabo un análisis retrospectivo de las características de la EII de los pacientes y su evolución, así como de los tratamientos recibidos.

En los pacientes en los que estuviera indicado se ha realizado el estudio de

hipertensión portal, que incluye el cateterismo de venas suprahepáticas, una gastroscopia para despistaje de varices esofágicas y una angiorresonancia para descartar patología vascular del eje esplenoportal. Asimismo, en estos pacientes se ha realizado una biopsia hepática transyugular para establecer el diagnóstico definitivo.

En el análisis estadístico, los valores se representan como mediana y rango, mientras que los datos categóricos se representan como frecuencias (%) y rango. Las comparaciones entre grupos en variables continuas se realizan mediante *t*-Student o ANOVA si es apropiado. Los datos categóricos se compararan mediante el test de Chi cuadrado. La significación estadística queda establecida en un nivel de $p < 0,05$. Los análisis estadísticos se realizaron con SPSS 20.0 (SPSS Inc., Chicago IL, USA) para Mac.

RESULTADOS

En nuestro centro, en el momento del análisis había 1.419 pacientes en seguimiento por enfermedad inflamatoria intestinal (tipo colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn y/o colitis indeterminada). De estos, 927 pacientes se encuentran bajo tratamiento con fármacos tiopurínicos (o lo han estado durante la evolución de su enfermedad), lo que supone el 65,3% de la población: 689 pacientes con azatioprina (74,3%) y 238 con 6-mercaptopurina (25,7%).

En la muestra seleccionada, 63 pacientes presentaron signos clínicos o analíticos de hepatopatía (lo que supone el 6,8% de los pacientes que habían recibido tiopurinas).

La mayor parte de ellos (59 pacientes, 93,6%) fueron diagnosticados de hepatotoxicidad relacionada con el tratamiento tiopurínico (habiéndose excluido todas las demás causas de hepatopatía), produciéndose en todos los pacientes una mejoría del perfil hepático tras la disminución de la dosis y/o retirada del tratamiento. No obstante, cabe destacar que 11 pacientes (18,6%) fueron diagnosticados de forma concomitante de esteatosis hepática no alcohólica tras completar el estudio.

Asimismo, se identificó un total de 4 pacientes con EII tipo enfermedad de Crohn con hipertensión portal idiopática en probable relación con el tratamiento tiopurínico, lo que supuso un 4,3% del total, es decir, una incidencia de 4,3 casos por cada 1.000 pacientes con EII tratados con tiopurínicos. Las características basales de los pacientes se describen en la tabla I.

Todos los pacientes habían sido diagnosticados previamente de enfermedad inflamatoria intestinal tipo enfermedad de Crohn y todos ellos habían recibido tratamiento con tiopurínicos de mantenimiento en algún momento de su evolución.

El tiempo de evolución de la EII fue de 20 años de media (rango 18-23 años). El tiempo de tratamiento con tiopurínicos en todos los pacientes fue superior a dos años, con una media de 88 meses (rango 30-120 meses) en el momento de ser diagnosticados de HTPI.

Cabe destacar que en el momento del análisis, dos de los pacientes no seguían ningún tipo de tratamiento para su enfermedad de Crohn al encontrarse en remisión profunda, aunque ambos habían tenido previamente tratamiento de larga evolución (> 8 años) con tiopurínicos.

El 75% de los pacientes debutaron con signos o síntomas de hipertensión portal: 1 paciente con encefalopatía hepática y 2 pacientes con hemorragia digestiva por varices esofágicas. Solo un paciente se encontraba asintomático, pero se sospechó el diagnóstico de HTP por trombopenia aislada. No obstante, cabe destacar que todos los pacientes presentaban trombopenia previamente aunque no se había sospechado el diagnóstico de HTP a pesar de un exhaustivo estudio.

A todos los pacientes se les realizó ecografía abdominal con fibroscan, cateterismo de venas suprahepáticas, así como biopsia hepática como parte del estudio etiológico de hipertensión portal. En la ecografía abdominal, se objetivaron datos indirectos de HTP en todos los pacientes (como esplenomegalia), descartándose asimismo cirrosis hepática. El fibroscan mostraba datos de fibrosis hepática significativa (F2-F3). Además, a todos los pacientes se les realizó una angiorresonancia en la que se descartó trombosis del eje esplenoportal como causa de HTP. Por último, la anatomía patológica de la biopsia hepática descartó la presencia de cirrosis hepática, apoyando el diagnóstico de HTP idiopática (Tabla II).

Tras el diagnóstico establecido de hipertensión portal idiopática en probable relación a tratamiento tiopurínico, se suspendió el tratamiento en todos los pacientes y continuaron seguimiento en la unidad de Hepatología, con manejo diagnóstico-terapéutico según práctica clínica habitual para pacientes con hipertensión portal. Los casos de hemorragia por varices recibieron tratamiento endoscópico mediante

ligadura de varices con bandas y, posteriormente, profilaxis secundaria de hemorragia digestiva por varices esofágicas con betabloqueantes. Además, en todos los casos se suspendió el tratamiento con fármacos tiopurínicos, no volviendo a reintroducirse en ningún momento de su evolución.

DISCUSIÓN

La hipertensión portal idiopática (HTPI) es una enfermedad hepática poco frecuente, de etiología incierta, que engloba un grupo de entidades con características clínicas semejantes, las cuales a su vez abarcan un amplio espectro de alteraciones histológicas. Por ello, también ha recibido otras denominaciones como: esclerosis hepatoportal, fibrosis portal no cirrótica, cirrosis septal incompleta o hiperplasia nodular regenerativa (7,8). Probablemente este hecho refleje diferentes estadios de la enfermedad o múltiples entidades nosológicas que converjan en un cuadro con características clínicas semejantes.

El diagnóstico de hipertensión portal idiopática es un diagnóstico de exclusión, es decir, se da en pacientes con datos clínicos-radiológicos de hipertensión portal, sin cirrosis y sin alteraciones vasculares (con permeabilidad del eje esplenoportal y de las venas suprahepáticas) (9-11). El diagnóstico de certeza se establece mediante la anatomía patológica, aunque esta engloba desde cambios mínimos hasta la presencia de hiperplasia nodular regenerativa.

En la literatura, hay casos descritos de hipertensión portal idiopática secundaria al tratamiento con fármacos tiopurínicos, en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, en su mayor parte descritos como hiperplasia nodular regenerativa. Este y otros efectos adversos hepáticos (como la enfermedad veno-oclusiva o la peliosis hepática) pueden darse entre los 3 meses y los 3 años de tratamiento con tiopurinas (12,13).

En nuestra serie, identificamos a 4 pacientes con diagnóstico inequívoco de hipertensión portal idiopática, cuyo único factor causal objetivable fue el tratamiento tiopurínico. No obstante, aunque se realizó un análisis exhaustivo para diagnosticar todos los posibles casos de hipertensión portal idiopática subclínica, cuenta con las limitaciones propias de un estudio transversal y es posible que casos con formas

precoces de la enfermedad hayan quedado sin diagnosticar.

Cabe destacar que en nuestro estudio todos los pacientes tenían una EII tipo enfermedad de Crohn de larga evolución (media de 20 años) y que habían estado en tratamiento con fármacos tiopurínicos un largo periodo (media 88 meses; rango 30-120 meses). No se objetivó ningún efecto adverso de este tipo en pacientes que no llevaran al menos dos años de tratamiento.

La hipertensión portal idiopática, a diferencia de la secundaria a cirrosis, no suele causar alteraciones analíticas destacables, principalmente en estadios iniciales en los que el perfil hepático suele ser estrictamente normal (con ausencia de citolisis o colestasis) (14). Únicamente la presencia de trombopenia puede predecir el desarrollo de hipertensión portal idiopática (15). En nuestra serie, hasta en el 100% de los casos la presencia de trombopenia fue el primer signo de HTP, aunque como la sospecha clínica era baja, debido probablemente a la escasa incidencia de esta patología, el diagnóstico no se estableció hasta que no se produjeron otros signos y síntomas clínicos de hipertensión portal. Es decir, la trombopenia aislada pudiera haber sido factor predictor para el desarrollo de hipertensión portal. Por tanto, ante la presencia de trombopenia en pacientes con tratamiento con EII bajo tratamiento con fármacos tiopurínicos, el estudio exhaustivo de hepatopatía es preciso para discriminar a pacientes con hipertensión portal idiopática (incluso cuando las pruebas de función hepática sean estrictamente normales). De hecho, en pacientes con cirrosis compensada, una cifra de plaquetas inferior a $150.000/\text{mm}^3$ se asocia de manera independiente a la presencia de varices esofágicas (16). En nuestra serie, todos los pacientes presentaban una cifra de plaquetas igual o inferior a $100.000/\text{mm}^3$, por lo que si la sospecha de hipertensión portal hubiera sido alta, podría haber sido un factor predictor.

Respecto a las pruebas de función hepática, nuestros pacientes no tenían grandes alteraciones del perfil hepático (GOT media, 50; GPT media, 34; GGT media, 175).

Esta presentación insidiosa y silente hace que, en la mayor parte de los casos publicados, la primera manifestación sea la clínica de la hipertensión portal. En nuestro caso, 3 de los pacientes (75%) fueron diagnosticados a raíz de un signo o síntoma de hipertensión portal; dos, por hemorragia por varices esófago-gástricas, y el otro, por

un episodio de encefalopatía hepática. Aunque los síntomas son los propios de la hipertensión portal por otras causas, se ha descrito en distintas series, principalmente asiáticas, que la hemorragia por varices es más frecuente, afectando a dos tercios de los pacientes (17,18). Esto apoya el hecho de que a menudo el diagnóstico de hipertensión portal idiopática se retrasa por la dificultad diagnóstica en estadios precoces preclínicos.

Es característico que los pacientes con hipertensión portal idiopática muestren valores elevados en la elastografía de transición (fibroscan), pero que estos sean inferiores al umbral descrito para predecir la presencia de hipertensión portal clínicamente significativa (18,4 Kpa) (19). En nuestro estudio, ningún paciente tenía un valor normal en el fibroscan, aunque, como hemos comentado anteriormente, sí inferior a 13 Kpa, que correspondería a un estadio F4, ya que todos los pacientes tenían valores correspondientes a F2-F3.

Todos los pacientes presentaron hipertensión portal al estudiar la hemodinámica hepática, aunque no en todos los pacientes se alcanzaron valores de hipertensión portal clínicamente significativa. Cabe destacar que, incluso en pacientes con manifestaciones clínicas de la hipertensión portal (como hemorragia por varices esófago-gástricas), el gradiente de presión portal por cateterismo de venas suprahepáticas fue clínicamente no significativo. Es decir, en los pacientes con hipertensión portal idiopática, las manifestaciones clínicas se producen con gradientes inferiores a los estimados en pacientes con hipertensión portal secundaria a cirrosis, probablemente debido a que la medición del GPVH traduce la presión a nivel sinusoidal y no permite inferir la presión presinusoidal característica de la HPTI (20).

El curso evolutivo de los pacientes fue similar al de otros pacientes diagnosticados de hipertensión portal no cirrótica por otras causas. El 50% de los pacientes precisaron tratamiento diurético, por la presencia de ascitis, con buena respuesta.

CONCLUSIÓN

La hipertensión portal idiopática secundaria a tratamiento tiopurínico en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal es un fenómeno poco frecuente, pero ha de ser tenido en cuenta en el diagnóstico diferencial para un diagnóstico precoz,

principalmente en pacientes con tratamiento tiopurínico de larga evolución. La presencia de trombopenia es a menudo el único factor predictor de su desarrollo en fases preclínicas.

BIBLIOGRAFÍA

1. De Boer NK, Mulder CJ, Van Bodegraven AA. Nodular regenerative hyperplasia and thiopurines: The case for level-dependent toxicity. *Liver Transpl* 2005;11:1300-1. DOI: 10.1002/lt.20554
2. Leon-Montañes R, Trigo-Salado C, Leo-Carnerero E, et al. Treatment with adalimumab in a patient with regenerative nodular hyperplasia secondary to azathioprine. *Rev Esp Enferm Dig* 2013;105:168-70. DOI: 10.4321/S1130-01082013000300009
3. Selsik P, Mary JY, Beaugerie L, et al. Incidence of nodular regenerative hyperplasia in inflammatory bowel disease patients treated with azathioprine. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:565-72. DOI: 10.1002/ibd.21330
4. Vernier-Massouille G, Cosnes J, Lemann M, et al. Nodular regenerative hyperplasia in patients with inflammatory bowel disease treated with azathioprine. *Gut* 2007;56:1404-9. DOI: 10.1136/gut.2006.114363
5. Calabrese E, Hanauer SB. Assessment of non-cirrhotic portal hypertension associated with thiopurine therapy in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2011;5:48-53. DOI: 10.1016/j.crohns.2010.08.007
6. Arnott ID, Ghosh S. Portal hypertension in the presence of minimal liver damage in Crohn's disease on long-term azathioprine: Possible endothelial cell injury. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000;12:569-73. DOI: 10.1097/00042737-200012050-00016
7. Leal-Valdivielso C, Naves JE, Mañosa M, et al. Portal hypertension in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol* 2010;33:297-302.
8. Venkatesh PG, Navaneethan U, Shen B. Hepatobiliary disorders and complications of inflammatory bowel disease. *J Dig Dis* 2011;12:245-56. DOI: 10.1111/j.1751-2980.2011.00511.x

9. Forman LM, Lucey MR. Predicting the prognosis of chronic liver disease: An evolution from Child to MELD. *Hepatology* 2001;33:473-5. DOI: 10.1053/jhep.2001.22481
10. Friedrich-Rust M, Ong MF, Martens S, et al. Performance of transient elastography for the non-invasive assessment of liver fibrosis: A meta-analysis. *Gastroenterology* 2008;134:960-74. DOI: 10.1053/j.gastro.2008.01.034
11. Yoshioka K, Kawabe N, Hashimoto S. Transient elastography: Applications and limitations. *Hepatol Res* 2008; 38:1063-8. DOI: 10.1111/j.1872-034X.2008.00386.x
12. Vernier-Massouille G, Cosnes J, Lemann M, et al. Nodular regenerative hyperplasia in patients with inflammatory bowel disease treated with azathioprine. *Gut* 2007;56:1404-9. DOI: 10.1136/gut.2006.114363
13. Navaneethan U, Shen B. Hepatopancreatobiliary manifestations and complications associated with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2010;16:1598-619. DOI: 10.1002/ibd.21219
14. Schouten N, Garcia Pagan JC, Valla DC, et al. Idiopathic noncirrhotic portal hypertension. *Hepatology* 2011;54:1071-81. DOI: 10.1002/hep.24422
15. Angulo P, Hui JM, Marchesini G, et al. The NAFLD fibrosis score: A noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology* 2007;45:846-54. DOI: 10.1002/hep.21496
16. Zein CO, Lindor KD, Angulo P, et al. Prevalence and predictors of esophageal varices in patients with primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2004;39:204-10. DOI: 10.1002/hep.20029
17. Khanna R, Sarin SK. Non-cirrhotic portal hypertension – Diagnosis and management. *J Hepatol* 2014;60:421-41. DOI: 10.1016/j.jhep.2013.08.013
18. Sarin SK, Kumar A, Chawla YK, et al. Noncirrhotic portal fibrosis/idiopathic portal hypertension: APASL recommendations for diagnosis and treatment. *Hepatology International* 2007;1:398-413 DOI: 10.1007/s12072-007-9010-9
19. Seijo S, Reverter E, Miquel R, et al. Role of hepatic vein catheterization and transient elastography in the diagnosis of idiopathic portal hypertension. *Dig Liver Dis* 2012;44:855-60. DOI: 10.1016/j.dld.2012.05.005

20. Bissonnette J, Généreux A, Côté J, et al. Hepatic hemodynamics in 24 patients with nodular regenerative hyperplasia and symptomatic portalhypertension. J Gastroenterol Hepatol 2012;27:1336-40. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2012.07168.x

Tabla I. Características basales de los pacientes

Accepted Article

<i>Sexo</i>	3 varones (75%) 1 mujer (25%)	
<i>Edad (años)</i>	Media: 51,5 años	Rango (42-72)
Tiempo evolución EII (años)	Media: 20 años	Rango (19-24)
Tiempo tiopurínicos (meses)	Media: 88 meses	Rango (30-120)
<i>Analítica</i>		
GOT (UI/L)	Mediana 48	Rango (22-105)
GPT (UI/L)	Mediana: 36	Rango (25-60)
GGT (UI/L)	Mediana: 40,5	Rango (8-165)
Bilirrubina total (mg/dl)	Mediana: 0,95	Rango (0,4-1,1)
Plaquetas (x10 ³)	Mediana: 64,00	Rango (44-76)
Actividad protrombina (%)	Mediana: 79,5	Rango (54-100)
Albumina (g/dl)	Mediana: 3,7	Rango (2,9-4,5)

Tabla II. Estudio para el diagnóstico de hipertensión portal idiopática

<i>Prueba</i>	<i>Paciente 1</i>	<i>Paciente 2</i>	<i>Paciente 3</i>	<i>Paciente 4</i>
ECO abdominal				
* Borde hepático	Lisos	Lisos	Lisos	Lisos
*Diámetro bazo	16 cm	13,5 cm	14,5 cm	14,4 cm
*Circulación colateral hilio esplénico	X	X	X	X
* Otros				
Fibroscan	F2	F3	F3	F3
(SR: 100%; IQ: 1,3)				
Hemodinámica Hepática	HTP sinusoidal clínicamente no significativa	HTP sinusoidal clínicamente no significativa	HTP sinusoidal clínicamente significativa	HTP sinusoidal clínicamente significativa
GPVH	8 mmHg	7,5 mmHg		11 mmHg

PAD	2,5 mmHg	7 mmHg		2 mmHg
PVCI	3 mmHg	7 mmHg		3,5 mmHg
PSHL	3,6 mmHg	7,5 mmHg		7 mmHg
PSHE	11,6 mmHg	15 mmHg		18 mmHg
Biopsia hepática	Esteatosis leve como única lesión destacable.	No se observan cambios regenerativos, fibrosis ni cambios inflamatorios. No morfología nodular. En el lobulillo no se observa necrosis, inflamación, esteatosis, colestasis ni otros cambios relevantes	Cambios inespecíficos, sin signos de cirrosis ni de lesión focal. No se observa displasia hepatocitaria	Alteración arquitectural nodular, compatible con el diagnóstico de hiperplasia nodular regenerativa