



OBSERVACIÓN CLÍNICA

Hipertensión portal en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal

Carles Leal-Valdivieso^a, Juan E. Naves^a, Míriam Mañosa^b, Yamile Zabana^b,
Eduard Cabré^b y Eugeni Domènech^{b,*}

^aServicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España

^bCentro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Barcelona, España

Recibido el 9 de octubre de 2009; aceptado el 7 de diciembre de 2009

Disponible en Internet el 4 de marzo de 2010

PALABRAS CLAVE

Hipertensión portal;
Enfermedad inflamatoria intestinal;
Cirrosis;
Hiperplasia nodular regenerativa;
Colangitis esclerosante primaria;
Colitis ulcerosa;
Enfermedad de Crohn

KEYWORDS

Portal hypertension;
Inflammatory bowel disease;
Cirrhosis;
Nodular regenerative hyperplasia;
Primary sclerosing

Resumen

La hipertensión portal (HTP) es una complicación que puede acontecer en el curso de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII). En los pacientes con EII, la HTP a menudo puede obedecer a etiologías distintas a la cirrosis alcohólica o vírica (causante de más del 90% de los casos de HTP en la población general). Por este motivo, el estudio etiológico de la HTP en estos pacientes debe contemplar siempre un amplio abanico de posibilidades. Asimismo, la aparición de HTP en la EII implica un manejo terapéutico diferente (tanto médico como quirúrgico), al constituir por sí misma una contraindicación para ciertos fármacos y un factor de mayor morbimortalidad posquirúrgica. En el presente artículo, se presentan dos casos de pacientes con EII que desarrollaron HTP y se revisan las causas más probables, las consecuencias en la evolución de la EII y las connotaciones preventivas y terapéuticas de la HTP en la EII.

© 2009 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Portal hypertension in patients with inflammatory bowel disease

Abstract

Portal hypertension (PH) is a complication that may occur in patients with inflammatory bowel disease (IBD). In these patients, the etiology of PH may not be alcoholic or viral cirrhosis (which cause 90% of cases in the general population). Consequently, etiologic study of PH in patients with IBD should always include a wide spectrum of possibilities. Moreover, the development of PH in IBD patients often requires a distinct therapeutic approach to IBD (both medical and surgical) as PH may be a contraindication for some

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: edomenech.germanstrias@gencat.cat (E. Domènech).

cholangitis;
Ulcerative colitis;
Crohn's disease

drugs and is a risk factor for surgical morbidity and mortality. We present the cases of two patients with IBD who developed PH and review the most likely causes of PH in IBD, as well as preventive and therapeutic strategies.

© 2009 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

En las últimas décadas, la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) ha aumentado su incidencia en nuestro medio¹ y suele debutar entre la tercera y quinta décadas de la vida. Esto, junto al hecho de que los pacientes presentan una esperanza de vida muy similar a la de la población general^{2,3}, explica que su prevalencia en nuestra sociedad sea cada vez mayor. Por otra parte, la creación de unidades monográficas para la atención específica a pacientes con EII, la mayor agresividad en el manejo terapéutico y su monitorización facilitan un aumento en el diagnóstico de comorbilidades. Entre los distintos procesos que pueden acontecer en el curso de la EII, se halla la hipertensión portal (HTP). Aunque podría pensarse que la HTP desarrollada en estos pacientes debería asociarse a una mayor prevalencia de cirrosis por los virus de la hepatitis C (VHC) y B (VHB) —justificada por una mayor número de exploraciones intervencionistas y hospitalizaciones, o el uso de fármacos inmunosupresores—, esta no se halla aumentada respecto a la población general⁴. Por otra parte, el uso de fármacos potencialmente hepatotóxicos y el incremento en el riesgo de complicaciones tromboembólicas motivan que el desarrollo de HTP en pacientes con EII se deba en una mayor proporción de casos a causas distintas a las más comunes en la población general. Además, la elevada frecuencia de resección intestinal en estos pacientes motiva que, ante el desarrollo de HTP, se reconsidere la actitud terapéutica por la morbimortalidad que este proceso conlleva.

El presente artículo tiene por objetivo presentar dos casos de pacientes con enfermedad de Crohn que presentaron complicaciones derivadas de la HTP, a partir de los cuales se revisan las causas de HTP a tener en cuenta en la EII y las connotaciones que su desarrollo puede acarrear.

Observaciones clínicas

Caso 1

Varón de 34 años, sin hábitos tóxicos ni otros antecedentes patológicos, diagnosticado a los 23 años de enfermedad de Crohn yeyuno-ileal con patrón estenosante a raíz de suboclusión intestinal, por lo que se prescribió tratamiento con mesalazina oral. Nueve años después del diagnóstico, inicia dolor a nivel mesogástrico y distensión abdominal, junto a febrícula de 37,5 °C. Por esta razón, se realizó TC abdominal que objetivó adenopatías mesentéricas de tamaño significativo y ascitis, que motivaron la realización de una laparotomía exploradora en la que se observaron signos de HTP. El estudio del líquido ascítico demostró un trasudado no infectado con cultivo negativo y citología negativa para células malignas, al igual que la biopsia ganglionar. Con el diagnóstico de ascitis e HTP en paciente

con enfermedad de Crohn, fue derivado a nuestro centro 6 meses después del inicio del cuadro, siguiendo únicamente tratamiento diurético. A la exploración física presentaba semiología de ascitis grado II, sin estigmas de hepatopatía crónica. Analíticamente la función hepatocelular se hallaba preservada y los reactantes de fase aguda eran normales, destacando únicamente anemia ferropénica (Hb 12 g/dl, VCM 79 fl, ferritina 4 ng/ml). La determinación de hormonas tiroideas, proteinograma y dosificación de inmunoglobulinas fueron normales. Los marcadores virales (HBsAg, anti-VHC) y la batería de autoanticuerpos (ANA, AMA, aLKM, aML, ANCA) fueron negativos, salvo por la positividad de anticuerpos antitransglutaminasa a títulos bajos. La gastroscopia mostró varices esofágicas de pequeño tamaño y gastropatía de la HTP en grado leve. Se practicó biopsia duodenal que descartó enteropatía sensible al gluten. Una nueva TC abdominal sin contraste endovenoso mostró la existencia de varices mesentéricas y esplenomegalia, sin otros hallazgos destacables salvo por el engrosamiento mural de un asa de intestino delgado. Se decidió realizar biopsia hepática percutánea en la que se informó de la presencia de dilatación de las estructuras venosas en los espacios porta, sugestivo de anomalía leve de la circulación hepática tipo HTP no cirrótica. Finalmente, se procedió a la realización de arteriografía del tronco celiaco y arterias mesentéricas, donde se evidenció trombosis de las venas esplénica y mesentérica superior, con drenaje por colaterales a vena porta principal. El estudio de trombofilia resultó negativo. Se inició tratamiento con heparina de bajo peso molecular; posteriormente y de forma ambulatoria, se realizó colonoscopia completa que no mostró alteraciones y tránsito intestinal baritado que constató múltiples estenosis en íleon y yeyuno con dilataciones saculares intestinales. Tras 6 años de seguimiento y bajo tratamiento con tiopurinas, el paciente permanece asintomático de su enfermedad de Crohn, si bien requiere tratamiento diurético de forma mantenida para el control de la ascitis y ha requerido tratamiento con betabloqueantes como profilaxis primaria de la hemorragia por varices esofágicas al constatarse desarrollo de varices esofágicas grandes en gastroscopia de control.

Caso 2

Mujer de 29 años, sin hábitos tóxicos, con antecedente de artritis juvenil diagnosticada a los 15 años por la que siguió tratamiento con sales de oro y, posteriormente, con metotrexato (MTX) durante 3 años. Entonces, fue diagnosticada de enfermedad de Crohn ileocólica. Cuatro años más tarde, inició tratamiento con azatioprina como tratamiento de una fístula sigmoideo-vesical, a la que se añadió tratamiento con infliximab por falta de respuesta. Debido al desarrollo pancitopenia, esplenomegalia y alteración de

la biología hepática atribuidas a las tiopurinas, la paciente reinició tratamiento con MTX. La aparición de fístula enterovesical con infecciones urinarias y vaginales de repetición, precipitó el tratamiento quirúrgico de la misma. Tras un postoperatorio tórpido con dehiscencia de suturas que requirió colostomía tipo Hartmann, la paciente desarrolló ascitis y presentó hemorragia por varices esofágicas que se controló con tratamiento médico y endoscópico, siguiendo posteriormente tratamiento betabloqueante. Se practicó biopsia hepática percutánea que demostró la existencia de fibrosis grado II sin criterios de cirrosis. La paciente fue derivada a nuestro centro para reevaluación terapéutica. En ese momento, la paciente presentaba una función hepatocelular conservada (Child-Pugh A), con marcada plaquetopenia ($47 \times 10^9/l$) y sin descompensaciones de su hepatopatía. El estudio etiológico de hepatopatía (serologías virales, autoinmunidad, estudio de hierro, cobre, alfa-1-antitripsina) resultó negativo. Se practicó colonoscopia que demostró enfermedad de Crohn activa en colon transverso y ascendente. La TC abdominal mostró esplenomegalia gigante con imágenes de infartos esplénicos y varices esplénicas, sin otras alteraciones. Se practicó estudio hemodinámico hepático que evidenció hipertensión portal sinusoidal con un gradiente de presión portal de 17 mmHg (a pesar de tratamiento betabloqueante y una frecuencia cardíaca adecuada) y una biopsia hepática transyugular que constató fibrosis hepática III-IV con septos fibrosos porto-portales que delimitaban nódulos de parénquima hepático, sin infiltración por células inflamatorias ni otros signos de especificidad. Los hallazgos se interpretaron como cirrosis secundaria a MTX, por lo que se decidió la retirada del mismo, se añadieron nitratos y se prescribieron nuevamente tiopurinas.

Discusión

La causa más frecuente de HTP en nuestro medio es la cirrosis, siendo la infección por VHC y el consumo de alcohol sus principales causas⁵. Este no es el caso de los pacientes con EII, en los que la HTP se debe probablemente en una menor proporción a la cirrosis de origen enólico o viral, siendo mayor el abanico de posibilidades etiológicas. La EII se diagnostica habitualmente en edades tempranas y, por su curso crónico y en ocasiones grave, requiere en la mayoría de pacientes de ingresos hospitalarios repetidos, exploraciones intervencionistas y transfusión de hemoderivados. Por esta razón, podría pensarse que la EII constituye un grupo de riesgo para la adquisición nosocomial de infección por VHC o VHB y, por tanto, que la prevalencia de dichas infecciones se halle incrementada respecto a la de la población general. Asimismo, una elevada proporción de estos pacientes reciben en la actualidad tratamientos inmunosupresores, lo que conlleva un alto riesgo de reactivación de la infección por VHB⁶⁻⁸ y podría incluso acelerar el desarrollo de cirrosis⁹. Sin embargo, contrariamente a lo que se había sugerido¹⁰, un amplio estudio realizado recientemente en nuestro medio, ha demostrado que la prevalencia de infección por VHC es semejante a la de la población general y que la del VHB es incluso inferior a la esperada⁴.

Si bien la prevalencia de infecciones por VHB y VHC parece ser la misma que en la población general y que el consumo de alcohol en estos pacientes debería ser igual o incluso inferior (como en cualquier grupo de pacientes con enfermedades crónicas), existen una serie de factores potencialmente precipitantes de HTP en la EII que podrían agruparse en: hepatotoxicidad por fármacos, hepatopatías asociadas a la EII y riesgo tromboembólico.

Aunque prácticamente todos los fármacos utilizados en la EII son potencialmente hepatotóxicos¹¹⁻¹⁴, el MTX y las tiopurinas son los que con mayor frecuencia se han asociado al desarrollo de hepatopatía. En cuanto al MTX, utilizado a largo plazo y a dosis antiinflamatorias, la experiencia inicial en psoriasis suscitó temores en cuanto a la potencial inducción de cirrosis, de manera que llegó a recomendarse la realización de biopsia hepática tras dosis acumuladas de 1.500 mg de fármaco¹⁵. Sin embargo, estudios posteriores realizados en pacientes con psoriasis, artritis reumatoide o incluso en pacientes con EII sugieren que el riesgo de fibrosis hepática es bajo, independiente de la dosis acumulada y sin correlación con la aparición de alteraciones de la biología hepática. De hecho, todo apunta a que el desarrollo de fibrosis en pacientes tratados con MTX se relaciona con la coexistencia de factores de riesgo general para hepatopatía como son el consumo de alcohol, la diabetes o la obesidad, por lo que estas situaciones son una contraindicación relativa para iniciar este tratamiento¹⁶⁻¹⁹. Por todo ello, en la actualidad no se recomienda la realización sistemática de biopsia hepática tras una determinada dosis acumulada de fármaco. Dada la morbilidad de la biopsia hepática y la baja probabilidad de hepatotoxicidad grave por MTX, se están evaluando técnicas no invasivas para la monitorización y detección precoz de fibrosis en pacientes tratados a largo plazo²⁰.

Las tiopurinas constituyen los fármacos inmunosupresores más utilizados en la EII. Estas pueden inducir distintos tipos de hepatotoxicidad, siendo la alteración leve de la biología hepática su forma más habitual y estimándose su incidencia en el 15% de los pacientes tratados. Solo una pequeña proporción de estos presentan hepatotoxicidad grave en forma de hepatitis colestásica de aparición precoz tras el inicio del tratamiento²¹. Sin embargo, es el desarrollo de hiperplasia nodular regenerativa (HNR) la forma de toxicidad hepática por tiopurinas que más preocupación ha generado en los últimos años. Esta entidad aparece habitualmente en pacientes jóvenes, en asociación con enfermedades autoinmunes y/o hematológicas y en contexto de tratamiento con 6-tioguanina. Histológicamente se caracteriza por la presencia de nódulos de regeneración de pequeño tamaño (1-3 mm) y ausencia de fibrosis septal, presentando además obliteración de venas portales y/o hepáticas que ocasiona isquemia y atrofia del parénquima hepático. Su forma habitual de presentación es la alteración de la biología hepática y/o trombopenia, así como signos o complicaciones derivados del desarrollo de HTP. La 6-tioguanina empezó a emplearse en la EII como alternativa terapéutica en pacientes con intolerancia o falta de respuesta a azatioprina o mercaptopurina. Esta experiencia inicial se siguió de datos alarmantes sobre un elevado riesgo de HTP secundaria a HNR^{22,23}, hecho que se ha corroborado en series más recientes²⁴. No obstante, no solo la tioguanina parece asociarse al desarrollo de HNR. Un estudio reciente

multicéntrico retrospectivo constató que los pacientes tratados con azatioprina presentaban un riesgo acumulado de desarrollar HNR del 0,5% a los 5 años y del 1,25% a los 10 años, sin que se detectase ningún caso en pacientes tratados con mercaptopurina²⁵. En el análisis multivariado, el sexo masculino y el patrón fistulizante de la enfermedad resultaron factores predictivos de HNR, sin que el tiempo o la dosis de tratamiento se asociasen a un mayor riesgo HTP. En la actualidad, la detección precoz de hepatotoxicidad por tiopurinas se basa en la monitorización periódica (cada 3–6 meses, según cada centro) de la biología hepática y el hemograma.

Entre las hepatopatías crónicas que se asocian a la EII, la colangitis esclerosante primaria (CEP) es la más frecuente, afectando al 2–10% de los pacientes con EII, y más especialmente a la colitis ulcerosa^{26,27}. Se trata de una enfermedad colestásica de naturaleza autoinmune y que puede evolucionar hacia una cirrosis biliar secundaria e HTP. Esta entidad conlleva un elevado riesgo no solo de colangiocarcinoma sino también de cáncer colorrectal^{28,29}; de hecho, en pacientes con EII de colon y CEP se recomienda el cribado de displasia mediante colonoscopia anual desde su diagnóstico³⁰. Aunque con una prevalencia muy inferior, se ha descrito también la asociación de la EII con otras hepatopatías como la hepatitis autoinmune o los síndromes de solapamiento²⁹.

Estudios retrospectivos habían sugerido un incremento del riesgo de tromboembolismo en pacientes con EII, estimándose su incidencia entre el 1–7%, cifra que se incrementa hasta el 40% cuando se evalúa en series necrópticas. En su patogenia se han implicado tanto factores genéticos (factor V Leiden, gen de la metilen-tetrahidrofolato reductasa, gen activador del inhibidor del plasminogeno tipo 1) como adquiridos (inmovilización prolongada, consumo de tabaco, intervenciones quirúrgicas, déficits vitamínicos, tratamientos farmacológicos)³¹. Más recientemente, un estudio estadounidense de ámbito nacional y de base hospitalaria ha demostrado de forma concluyente que la EII se asocia a un riesgo incrementado de tromboembolismo venoso, lo que a su vez se asocia a un incremento de la mortalidad en estos pacientes³². Otro estudio, de base poblacional, con más de 8.000 pacientes con EII y más de 80.000 controles estableció que la EII suponía un factor predictivo independiente para enfermedad tromboembólica arterial³³. Las manifestaciones más frecuentes son en forma de trombosis venosas profundas de extremidades inferiores, pero pueden acontecer en otros territorios constituyendo, como en uno de los casos comentados en el presente artículo, la trombosis del eje esplenoportal una de las posibles causas de HTP en estos pacientes y que debe considerarse en el diagnóstico diferencial³⁴. Los resultados de un registro europeo de enfermedades vasculares hepáticas ha constatado recientemente que la EII es la causa subyacente del 1% de las trombosis portales agudas³⁵ y del 5% de los casos de síndrome de Budd-Chiari³⁶. A pesar de que no existen estudios al respecto, se considera oportuna la prescripción de heparina profiláctica en pacientes hospitalizados por actividad de su EII.

El desarrollo de HTP en pacientes con EII puede conducir a escenarios clínicos especialmente complejos. A las complicaciones ya conocidas de la HTP (ascitis, hemorragia por varices esófago-gástricas, anemia crónica por gastropatía),

en los pacientes con EII deben añadirse las derivadas de la frecuente necesidad de resección intestinal. Por una parte, el propio acto quirúrgico conlleva un mayor riesgo (coagulopatía, trombopenia, esplenomegalia, circulación colateral del área esplácnica) y la morbimortalidad postoperatoria es también mayor en pacientes con HTP³⁷. De hecho, algunos autores consideran indicada la realización de una derivación portosistémica intrahepática percutánea antes de la cirugía de la EII con el objetivo de mejorar la HTP y minimizar riesgos^{38,39}, por lo que la adopción de esta medida debería individualizarse. Por otro lado, la realización de una ileostomía o colostomía puede seguirse de la aparición de varices a nivel del estoma⁴⁰ o incluso de formas específicas de enteropatía por HTP⁴¹. Estas complicaciones se asocian a una elevada morbimortalidad y suelen ser de muy difícil manejo. En una serie recientemente publicada, el sangrado por varices estomales se asoció a una demora significativa del diagnóstico del origen del sangrado y aunque con medidas conservadoras se conseguía el cese de la hemorragia, este solía ser solo transitorio. Además, la escleroterapia se asoció a una elevada morbilidad del estoma, por lo que la mayoría de pacientes requirieron derivaciones porto-sistémicas⁴².

En conclusión, el desarrollo de HTP en pacientes con EII obliga a considerar un conjunto de causas poco frecuentes en la población general. La aparición de trombopenia o el hallazgo de esplenomegalia en estos pacientes deben sugerir esta posibilidad diagnóstica, especialmente en pacientes tratados con tiopurinas o con actividad crónica de la enfermedad. Una vez establecido el diagnóstico, deben planearse estrategias terapéuticas encaminadas a evitar en lo posible la cirugía abdominal o, en caso que ésta sea necesaria, valorar detalladamente las posibilidades preventivas.

Financiación

Este trabajo ha sido financiado en parte por el Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Fondo de Investigación Sanitaria del Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Sanidad.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Arin Letamendia A, Borda Celaya F, Burusco Paternain MJ, Prieto Martínez C, Martínez Echeverría A, Elizalde Apestegui I, et al. High incidence rates of inflammatory bowel disease in Navarra (Spain). Results of a prospective, population-based study. *Gastroenterol Hepatol*. 2008;31:111–6.
2. Hóie O, Schouten LJ, Wolters FL, Solberg IC, Riis L, Mouzas IA, et al. European Collaborative Study Group of Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD). Ulcerative colitis: no rise in mortality in a European-wide population based cohort 10 years after diagnosis. *Gut*. 2007;56:497–503.
3. Jess T, Loftus Jr EV, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Tremaine WJ, Melton 3rd LJ, et al. Survival and cause specific mortality in patients with inflammatory bowel disease: a long term outcome

- study in Olmsted County, Minnesota, 1940–2004. *Gut*. 2006;55:1248–54.
4. Loras C, Saro C, Gonzalez-Huix F, Mínguez M, Merino O, Gisbert JP, et al. GETECCU (Grupo Español de Enfermedades de Crohn y Colitis Ulcerosa). Prevalence and factors related to hepatitis B and C in inflammatory bowel disease patients in Spain: a nationwide, multicenter study. *Am J Gastroenterol*. 2009;104:57–63.
 5. Bruguera M, Rodés J. Cirrosis hepática compensada. En: Berenguer J, Bruguera M, García Bengoechea M, Rodrigo L, editores. Tratamiento de las enfermedades hepáticas y biliares. Madrid: Ed ELBA S.A; 2001. p. 99–104.
 6. Esteve M, Saro C, González-Huix F, Suarez F, Forné M, Viver JM. Chronic hepatitis B reactivation following infliximab therapy in Crohn's disease patients: need for primary prophylaxis. *Gut*. 2004;53:1363–5.
 7. Esteve M, Loras C, González-Huix F. Lamivudine resistance and exacerbation of hepatitis B in infliximab-treated Crohn's disease patient. *Inflamm Bowel Dis*. 2007;13:1450–1.
 8. Reyes J, Moitinho E, Ginard D, Obrador A. Immunomodulatory therapy for Crohn's disease resulting in acute liver failure. *Inflamm Bowel Dis*. 2004;10:894–5.
 9. Peffault de Latour R, Lévy Y, Asselah T, Marcellin P, Scieux C, Adès L, et al. Long-term outcome of hepatitis C infection after bone marrow transplantation. *Blood*. 2004;103:1618–24.
 10. Biancone L, Pavia M, Del Vecchio Blanco G, D'Inca R, Castiglione F, De Nigris F, et al. Italian Group for the Study of the Colon and Rectum (GISC). Hepatitis B and C virus infection in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2001;7:287–94.
 11. Barroso N, Leo E, Guil A, Larrauri J, Tirado C, Zafra C, et al. Non-immunoallergic hepatotoxicity due to mesalazine. *Gastroenterol Hepatol*. 1999;22:176–9.
 12. Carlsen KM, Riis L, Madsen OR. Toxic hepatitis induced by infliximab in a patient with rheumatoid arthritis with no relapse after switching to etanercept. *Clin Rheumatol*. 2009;28:1001–3.
 13. Ersoz G, Karasu Z, Akarca US, Gunsar F, Yuce G, Batur Y. Nitroimidazole-induced chronic hepatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2001;13:963–6.
 14. Adar T, Mizrahi M, Pappo O, Scheiman-Elazary A, Shibolet O. Adalimumab-induced Autoimmune Hepatitis. *J Clin Gastroenterol*. 2009 [Epub ahead of print].
 15. Roenigk Jr HH, Auerbach R, Maibach HI, Weinstein GD. Methotrexate in psoriasis: revised guidelines. *J Am Acad Dermatol*. 1988;19:145–56.
 16. Aithal GP, Haugk B, Das S, Card T, Burt AD, Record CO. Monitoring methotrexate-induced hepatic fibrosis in patients with psoriasis: are serial liver biopsies justified? *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;19:391–9.
 17. Te HS, Schiano TD, Kuan SF, Hanauer SB, Conjeevaram HS, Baker AL. Hepatic effects of long-term methotrexate use in the treatment of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2000;95:3150–6.
 18. Whitting-O'Keefe QE, Fye KH, Sack KD. Methotrexate and histologic hepatic abnormalities: a meta-analysis. *Am J Med*. 1991;90:711–6.
 19. Richard S, Guerret S, Gerard F, Tebib JG, Vignon E. Hepatic fibrosis in rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate: application of a new semi-quantitative scoring system. *Rheumatology (Oxford)*. 2000;39:50–4.
 20. Laharie D, Zerbib F, Adhoute X, Boué-Lahorgue X, Foucher J, Castéra L, et al. Diagnosis of liver fibrosis by transient elastography (FibroScan) and non-invasive methods in Crohn's disease patients treated with methotrexate. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;23:1621–8.
 21. Gisbert JP, Luna M, González-Lama Y, Pousa ID, Velasco M, Moreno-Otero R, et al. Liver injury in inflammatory bowel disease: long-term follow-up study of 786 patients. *Inflamm Bowel Dis*. 2007;13:1106–14.
 22. Geller SA, Dubinsky MC, Poordad FF, Vasiliauskas EA, Cohen AH, Abreu MT, et al. Early hepatic nodular hyperplasia and submicroscopic fibrosis associated with 6-thioguanine therapy in inflammatory bowel disease. *Am J Surg Pathol*. 2004;28:1204–11.
 23. Dubinsky MC, Vasiliauskas EA, Singh H, Abreu MT, Papadakis KA, Tran T, et al. 6-thioguanine can cause serious liver injury in inflammatory bowel disease patients. *Gastroenterology*. 2003;125:298–303.
 24. Ferlitsch A, Teml A, Reinisch W, Ulbrich G, Wrba F, Homoncik M, et al. 6-thioguanine associated nodular regenerative hyperplasia in patients with inflammatory bowel disease may induce portal hypertension. *Am J Gastroenterol*. 2007;102:2495–503.
 25. Vernier-Massouille G, Cosnes J, Lemann M, Marteau P, Reinisch W, Laharie D, et al. Nodular regenerative hyperplasia in patients with inflammatory bowel disease treated with azathioprine. *Gut*. 2007;56:1404–9.
 26. Ananthakrishnan AN, Beaulieu DB, Ulitsky A, Zadornova Y, Skaros S, Johnson K, et al. Does primary sclerosing cholangitis impact quality of life in patients with inflammatory bowel disease? *Inflamm Bowel Dis*. 2009 [Epub ahead of print].
 27. Mendes FD, Lindor KD. Primary sclerosing cholangitis. *Clin Liver Dis*. 2004;8:195–211.
 28. Shorbagi A, Bayraktar Y. Primary sclerosing cholangitis-what is the difference between east and west? *World J Gastroenterol*. 2008;14:3974–81.
 29. Saich R, Chapman R. Primary sclerosing cholangitis, autoimmune hepatitis and overlap syndromes in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2008;14:331–7.
 30. Vigilancia en enfermedad inflamatoria intestinal. En Guía de práctica clínica. Actualización 2009. Prevención del cáncer colorrectal. Asociación Española de Gastroenterología, Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria, Centro Cochrane Iberoamericano eds. Ed. Elsevier España, S.L. Barcelona, 2009: 128–0.
 31. Tsiolakidou G, Koutroubakis IE. Thrombosis and inflammatory bowel disease-the role of genetic risk factors. *World J Gastroenterol*. 2008;14:4440–4.
 32. Nguyen GC, Sam J. Rising prevalence of venous thromboembolism and its impact on mortality among hospitalized inflammatory bowel disease patients. *Am J Gastroenterol*. 2008;103:2272–80.
 33. Bernstein CN, Wajda A, Blanchard JF. The incidence of arterial thromboembolic diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6:41–5.
 34. Palkovits J, Häfner M, Rand T, Vogelsang H, Kutilek M, Gangl A, et al. Portal vein thrombosis in ulcerative colitis complicated by bleeding from gastric varices. *Inflamm Bowel Dis*. 2007;13:365–6.
 35. Plessier A, Darwish-Murad S, Hernández-Guerra M, Cosigny Y, Fabris F, Trebicka J, et al. Acute portal vein thrombosis unrelated to cirrhosis: A prospective multicenter follow-up study. *Hepatology*. 2009 [Epub ahead of print].
 36. Darwish Murad S, Plessier A, Hernández-Guerra M, Fabris F, Eapen CE, Bahr MJ, et al. Etiology, management, and outcome of the Budd-Chiari Syndrome. *Ann Int Med*. 2009;151:167–75.
 37. Nguyen GC, Correia AJ, Thuluvath PJ. The impact of cirrhosis and portal hypertension on mortality following colorectal surgery: a nationwide, population-based study. *Dis Colon Rectum*. 2009;52:1367–74.
 38. Chalret Du Rieu M, Carrere N, Bureau C, Lagarde S, Otal P, Pradere B. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt before hepatic surgery in a patient with cirrhosis and portal hypertension: case report. *J Chir (Paris)*. 2009;146:191–4.
 39. Schlenker C, Johnson S, Trotter JF. Preoperative transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) for cirrhotic patients undergoing abdominal and pelvic surgeries. *Surg Endosc*. 2009;23:1594–8.

40. Noubibou M, Douala HC, Druetz PM, Kartheuzer AH, Detry RJ, Geubel AP. Chronic stomal variceal bleeding after colon surgery in patients with portal hypertension: efficacy of beta-blocking agents? *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2006;18:807–8.
41. Wong RC, Berg CL. Portal hypertensive stomapathy: a newly described entity and its successful treatment by placement of a transjugular intrahepaticportosystemic shunt. *Am J Gastroenterol*. 1997;92:1056–7.
42. Spier BJ, Fayyad AA, Lucey MR, Johnson EA, Wojtowycz M, Rikkens L, et al. Bleeding stomal varices: case series and systematic review of the literature. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6:346–52.