

Tromboembolismo, otra manifestación extraintestinal de las Enfermedades Inflamatorias Intestinales

Sergio Muñoz C.⁽¹⁾, Rodrigo Quera P.^(1,2), Cristian Jensen B.⁽³⁾, Javier Brahm B.^(1,2), Marta Velasco R.⁽¹⁾, Luis Carlos Gil L.⁽¹⁾, Ricardo Latorre M.^(1,2), Ana María Madrid S.⁽¹⁾, Jaime Lubascher C.^(2,5), Jorge Valenzuela E.⁽²⁾, Luis Alvarez L.⁽⁴⁾ y Stanko Karelovic C.⁽⁴⁾

THROMBOEMBOLISM, ANOTHER EXTRAINTESTINAL MANIFESTATION OF INFLAMMATORY BOWEL DISEASE

*Thromboembolism (TE), arterial and venous, is an important cause of morbidity and mortality. Patients with inflammatory bowel diseases (IBD) appear to have 3-4 fold risk of developing TE with a prevalence between 2-10%. Despite extensive studies, the mechanisms of this complication in IBD are not completely elucidated, but it has been suggested that the activity of the IBD is related to TE risk. **Objetives:** To determine clinical characteristics of TE in a group of patients with IBD. **Patients and Methods:** We examined the clinical setting of TE events in 16 patients, evaluating the age of patients, extension and severity of inflammatory activity at the time of the thrombotic episode. **Results:** Thirteen patients with ulcerative colitis (UC) and three with Crohn's disease (CD) were included, with age ranged from 21 to 72 years (median 43 years), eight female; 11 of the TE events occurred in patients under 50 years. In UC, nine had pancolitis, all TE events were during active phase of the disease, being moderate-severe in all patients. In CD, two patients had inflammatory activity. Three patients had other extraintestinal manifestations (EIM) of IBD, two of them had artralgiyas and one, primary sclerosing cholangitis. Nine patients had deep vein thrombosis, three had pulmonary embolism, two had mesenteric veins/porta vein, one had longitudinal venous seno, one had cerebral arterial and one had braquial arterial thrombosis. The mean interval from time to diagnosis of IBD to TE event was between one week and six years in 15 patients. Five patients were hospitalized at the time of the thrombotic episode, two of them after their proctocolectomy. None of the patients were on total parenteral nutrition or had central venous cateter. Inherited causes of thrombophilia were evaluated in five patients and none of them had any demonstrable alterations. All patients were treated with heparin without complications. One patient died as a direct result of the pulmonary embolism. There was no previous history of trombosis in any of the patients nor in first degree relatives. **Conclusions:** TE is a relatively common extraintestinal manifestation of IBD and clinicians should remain vigilant and have a low threshold for suspecting the presence of these complications. The remission may be the most important factor in the prevention of TE events. The treatment with heparin should be started early in these cases, even in patients with severe inflammatory activity, with intestinal bleeding.*

Key words: inflammatory bowel disease, Crohn's disease, ulcerative colitis, thromboembolism, thrombosis.

⁽¹⁾ Departamento de Medicina, Sección de Gastroenterología, Hospital Clínico de la Universidad de Chile.

⁽²⁾ Servicio de Gastroenterología Clínica Las Condes.

⁽³⁾ Departamento de Medicina, Sección de Cirugía, Hospital Clínico de la Universidad de Chile.

⁽⁴⁾ Hospital Regional de Punta Arenas.

⁽⁵⁾ Hospital del Salvador.

Recibido: 25-10-2005

Aceptado: 2-11-2005

Los pacientes con Enfermedades Inflamatorias Intestinales (EII): colitis ulcerosa (CU) y enfermedad de Crohn (EC), presentan un mayor riesgo de eventos tromboembólicos (TE), episodios que pueden aumentar la morbimortalidad en este grupo de pacientes^{1,2}. Sin embargo, esta asociación ha sido observada principalmente en estudios retrospectivos realizados en centros de referencia y con pacientes seleccionados³⁻¹². El TE puede comprometer el sistema arterial y/o venoso, siendo los episodios más frecuentes la trombosis venosa profunda (TVP) con o sin embolia pulmonar (TEP). Sin embargo, otros territorios como el cerebral, cardiovascular, venas innominadas, venas de la retina, venas hepáticas, venas mesentéricas y venas renales entre otras, también pueden estar comprometidas¹.

El riesgo de TE en pacientes con EII es 3-4 veces mayor que la población general, y estudios han señalado una prevalencia de un 2-10%¹. Sin embargo, trabajos con anatomía patológica han señalado que el número de casos podría ser mayor, sugiriendo que muchos cuadros de TE permanecen subdiagnosticados¹³. El mecanismo exacto por el cual la actividad procoagulante está aumentada en las EII permanece aún desconocido, pero se estima que sería un proceso multifactorial y probablemente estaría relacionado con la actividad inflamatoria de la mucosa^{1,2}. Hasta el momento, no existe un marcador de laboratorio que posea un valor predictivo suficiente, para identificar aquellos pacientes con mayor riesgo de presentar algún episodio trombótico y/o embólico durante su evolución¹.

Durante el presente año, algunos de los autores hemos diagnosticado y tratado pacientes con EII que presentaron TE durante su evolución. El propósito de esta comunicación es mostrar dos casos característicos, presentar nuestra experiencia y revisar las características del TE en EII, y así familiarizar a los médicos con esta complicación extraintestinal de las EII, diagnosticándolas y tratándolas más oportunamente.

Pacientes y Métodos

Se analizaron de manera retrospectiva, los antecedentes clínicos más relevantes de 16 pa-

cientes con EII que presentaron episodios TE en diferentes territorios vasculares, durante el período 1990-2005. Trece pacientes sufrían CU y tres EC, con edad promedio de 43 años (rango 21-72), siete mujeres (Tabla 1). Se presentan dos casos clínicos recientes (Casos N° 1 y 2) y se revisan las características clínicas más importantes de los 16 pacientes.

Resultados

Caso Clínico N° 1

Hombre de 21 años, quien presenta desde hace un año 1-2 deposiciones líquidas al día, intermitentes, acompañadas en ocasiones de sangre, sin síntomas extraintestinales. Debido a un aumento de su sintomatología se hospitaliza en Diciembre del 2004. A su ingreso destaca palidez de piel y mucosas, sin compromiso hemodinámico, con examen cardiovascular, pulmonar y abdominal normales. Los exámenes de laboratorio muestran un hematocrito de 15,4%, hemoglobina de 5,7 mg/dL, leucocitos de 10.000 por mm³ sin desviación izquierda, plaquetas normales y una VHS de 49 mm/h. La colonoscopia y biopsias de colon/recto mostraron un compromiso inflamatorio difuso, desde recto hasta ciego, compatible con una pancolitis ulcerosa (Figura 1). Se inició tratamiento con sulfasalazina 3 g/día con buena respuesta clínica, por lo que fue dado de alta a los 5 días.

Se mantuvo asintomático hasta mediados de febrero del 2005, cuando presentó aumento de las deposiciones líquidas (diurnas/nocturnas) y rectorragia, por lo que se hospitalizó nuevamente. Los exámenes mostraban un hematocrito de 18%, hemoglobina de 6 mg/dL y plaquetas normales. Se inició tratamiento con prednisona 40 mg/día con buena respuesta inicial. Sin embargo, a las 48 horas de su ingreso presentó compromiso neurológico con ausencia de lenguaje, desviación de la mirada a derecha y discreta paresia en hemicuerpo izquierdo. Al examen neurológico destaca hipotonía izquierda intermitente y Babinsky espontáneo, reflejos osteotendíneos exaltados bilateralmente, reflejos plantares flexores bilaterales con clonus inagotable a izquierda, con ausencia de signos

Tabla 1. Características clínicas de 16 pacientes con EII y eventos TE

Paciente	Sexo	Edad	EII	Ubicación	Actividad	Trombosis	Estudio trombofilia
1	Masc	21	CU	Pancolitis	Moderada	Trombosis seno venoso longitudinal	No
2	Masc	26	CU	Pancolitis	Severa	TVP poplítea y TEP	Normal
3	Masc	35	CU	Pancolitis	Moderada-severa	Trombosis arteria cerebral	No
4	Masc	29	CU	Colitis izquierda	Leve-moderada	Trombosis porta y vena mesentérica superior	Normal
5	Masc	35	CU	Pancolitis	Post-cirugía	Trombosis porta	No
6	Masc	26	CU	Pancolitis	Moderada	TVP femoro-poplítea	Normal
7	Masc	64	CU	Pancolitis	Severa	TVP ext inferior izquierda y derecha	No
8	Fem	44	CU	Pancolitis	Moderada	TVP ext. inf. Derecha	Normal
9	Fem	72	CU	Pancolitis	Severa	TVP ileofemoral derecha	No
10	Fem	61	CU	Pancolitis	Post-cirugía	TVP ilíaca izquierda	No
11	Fem	51	CU	Procto-sigmoiditis	Moderada	Trombosis safena externa derecha	No
12	Fem	50	CU	Pancolitis	Moderada	TEP	Normal
13	Fem	37	CU	Pancolitis	Moderada-severa	TEP (fallece)	No
14	Masc	60	EC	Ileon	Remisión	TVP ileo-femoral	No
15	Fem	42	EC	Ileon	Moderada	Trombosis arteria braquial	No
16	Fem	39	EC	Pancolitis	Moderada	TVP femoro-poplítea	No

EII: Enfermedades inflamatorias intestinales; EC: enfermedad de Crohn; CU: colitis ulcerosa; TE: tromboembólicos; TEP: tromboembolismo pulmonar; TVP: trombosis venosa profunda.

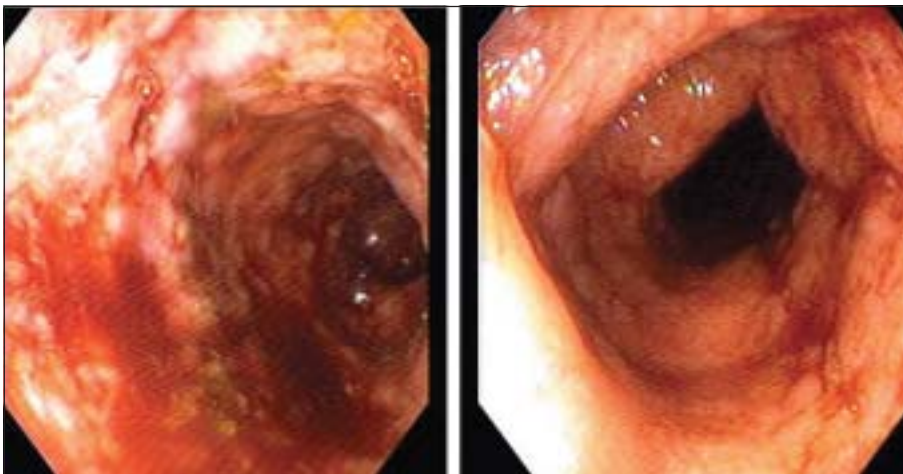


Figura 1. Colonoscopia que muestra compromiso difuso de la mucosa compatible con colitis ulcerosa.

menínges. La tomografía axial computarizada (TAC) de cerebro demostró una lesión hipodensa que compromete la región talámica derecha, seno venoso espontáneamente hiperdenso en área basilar y lateral izquierdo, con asimetría de sistema ventricular con dilatación del cuerno temporal derecho (Figura 2). El electroencefalograma demostró una lentitud difusa continua, lentitud focal izquierda, actividad epileptiforme focal izquierda, siendo compatible con un status no convulsivo. Se plantea el diagnóstico de status no convulsivo secun-

dario a trombosis de seno venoso central. La angiografía cerebral mostró una falta de llene del seno venoso lateral izquierdo (Figura 3). El paciente fue trasladado a la Unidad de Cuidados Intensivos donde se intubó y se inició tratamiento con midazolam, fenitoína, hidrocortisona, ceftriaxone y metronidazol iv, sulfasalazina 3 g/día y anticoagulación con heparina en infusión continua. El paciente evolucionó en forma favorable, sin déficit neurológico y con una rápida inactivación de la CU. El control de la TAC cerebral realizada a los 24 días de

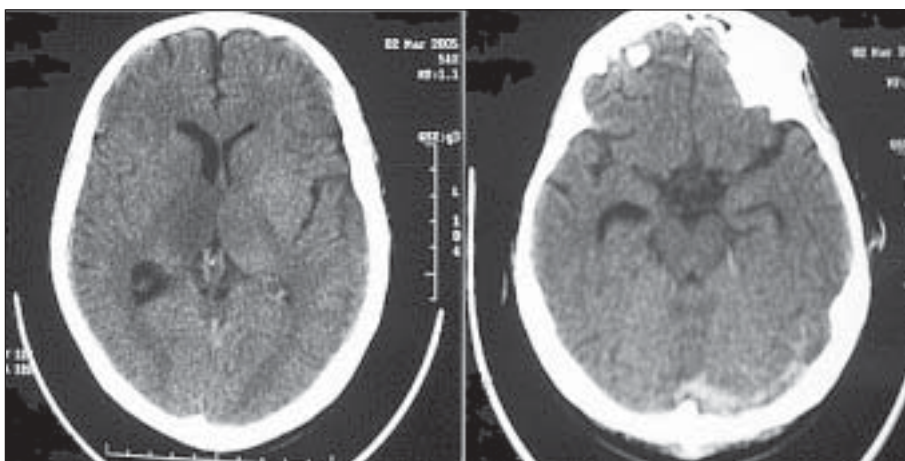


Figura 2. TAC cerebral que muestra lesión hipodensa que compromete el área talámica derecha, seno venoso espontáneamente hiperdenso en área basilar y lateral izquierdo y asimetría de sistema ventricular con dilatación del cuerno temporal derecho.

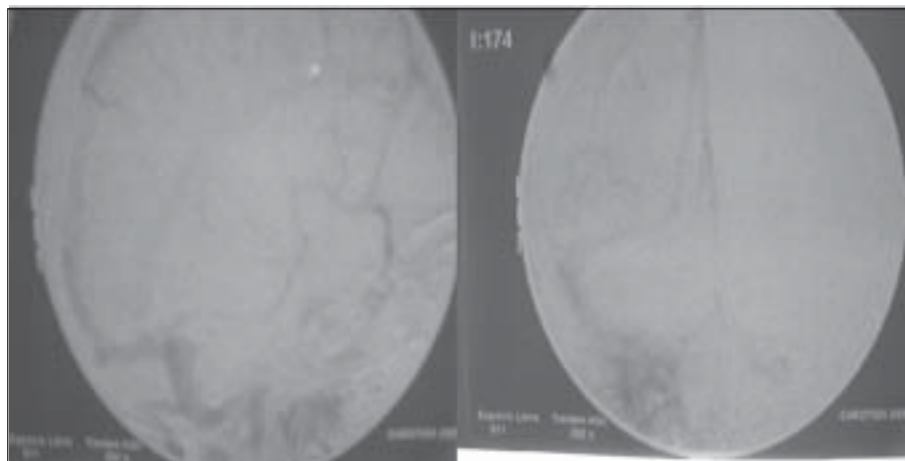


Figura 3. Angiografía cerebral que demuestra falta de llene del seno venoso lateral izquierdo.

su ingreso, demostró la desaparición completa de la lesión hipodensa talámica derecha y contraste espontáneo del seno lateral izquierdo (Figura 4). Fue dado de alta a fines de marzo con prednisona, sulfasalazina y tratamiento anticoagulante oral.

Caso Clínico N° 2

Hombre de 26 años que presenta episodios de rectorragia intermitente desde septiembre de 2004, agregándose en las dos semanas previas, deposiciones líquidas con sangre (15 veces/día y 6 veces/noche) con dolor abdominal, pujo y tenesmo rectal. No refiere compromiso extraintestinal. Fue hospitalizado en diciembre de 2004, presentando palidez de piel y mucosas, sin compromiso hemodinámico. Al examen abdominal presentaba dolor, y el examen cardiovascular y pulmonar eran normales. Dentro de los exámenes de laboratorio destacaba un hematocrito de 23%, hemoglobina de 8 mg/dL, leucocitos de 32.710 por mm³, con 20% de bacilifomes, plaquetas normales, VHS de 49 mm/h y PCR de 115 mg/L. Se inició tratamiento con esteroides intravenosos y locales (enemas), ciprofloxacino, metronidazol y heparina de bajo peso molecular profiláctica. La rectosigmoidoscopia con biopsias mostraron alteraciones compatibles con proctosigmoiditis. Evolucionó en buenas condiciones generales siendo dado de alta 10 días después.

En su domicilio evolucionó estable desde el punto gastrointestinal, pero refiere aumento de volumen progresivo de su extremidad inferior

izquierda, asociado a dolor en región gemelar con sensación de empastamiento local. Reingresó a mediados de enero de 2005, realizándose estudio con ecodoppler venoso que mostró una TVP izquierda desde la vena poplítea a distal. Se inició tratamiento con heparina convencional en bomba infusión continua, sin embargo, tres días más tarde presentó dolor tipo puntada de costado en hemitórax izquierdo, con angiogramografía de tórax que muestra alteraciones compatibles con TEP (Figura 5). Se decidió iniciar tratamiento con heparina de bajo peso molecular, cambiándolo posteriormente por tratamiento anticoagulante oral (acenocumarol-neosintrón®) con el objetivo de mantener un INR de 2,5. Se realizó estudio etiológico de su enfermedad TE, destacando ecotomografía abdominal, pélvica y testicular, y estudio de trombofilia (anticuerpos anticardiolipinas, homocisteína, Gen 20201 protrombina y factor V Leyden) normales. Se da de alta en buenas condiciones generales a fines de enero, con esteroides orales en disminución progresiva, sulfasalazina, y neosintrón®. Hasta la fecha se mantiene en buenas condiciones generales, en terapia con sulfasalazina 2 g/día. El tratamiento anticoagulante fue suspendido después de completar seis meses.

Resultados generales

La experiencia con las características clínicas más relevantes de los 16 pacientes es re-

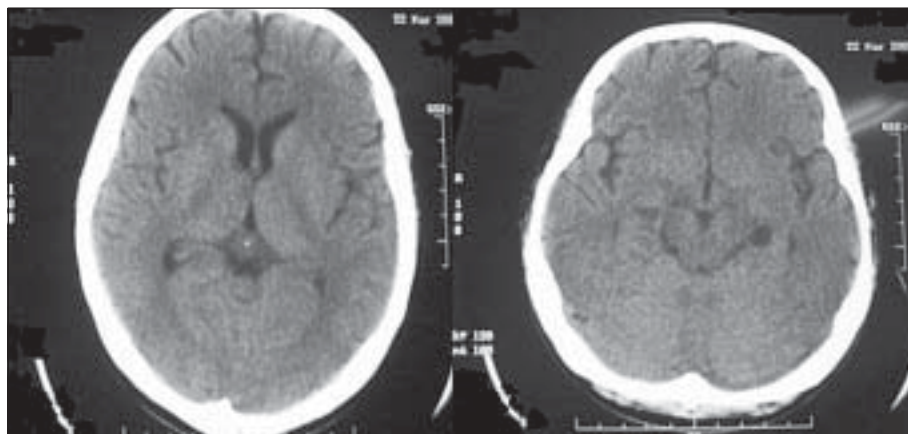


Figura 4. Tomografía cerebral a los 24 días del ingreso. Desaparece la lesión hipodensa talámica derecha y existe contraste espontáneo del seno lateral izquierdo.

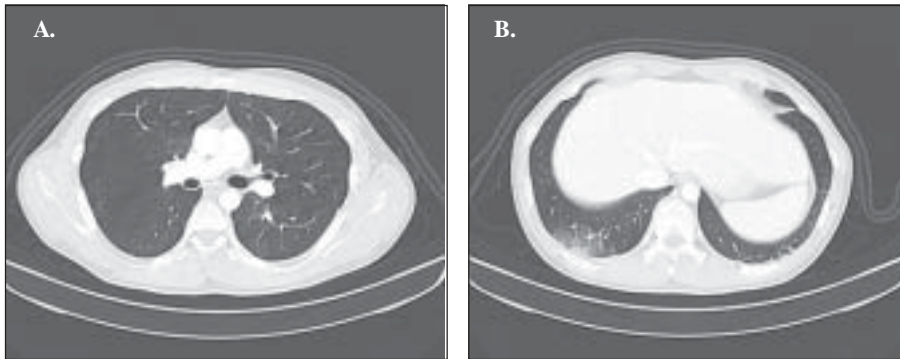


Figura 5. Angiotomografía de tórax que muestra alteraciones compatibles con Tromboembolismo Pulmonar. **A.** Defecto de llene parciales a nivel de las arterias segmentarias basal posterior y basal lateral del lóbulo inferior derecho y en la segmentaria basal lateral del lóbulo inferior izquierdo. **B.** Opacidades en vidrio esmerilado y relleno alveolar en la periferia del segmento basal posterior y lateral derecho, posiblemente secundarios a hemorragia alveolar, concordantes con zonas de tromboembolismo descritas.

sumida en la Tabla 1. Once pacientes tenían \leq 50 años al momento del cuadro de TE, 10 (nueve con CU y uno con EC) presentaban pancolitis, siendo moderada-severa en todos los casos. Los otros dos pacientes con colitis izquierda y proctosigmoiditis, también presentaban actividad inflamatoria al momento del TE. Sólo un paciente (con EC), se encontraba en remisión de su enfermedad al momento del episodio TE. Tres pacientes presentaban otra manifestación extraintestinal, dos con artralgias y uno con colangitis esclerosante primaria.

Nueve pacientes presentaron TVP de extremidades inferiores, tres con TEP, dos con trombosis mesentérica/porta, uno con trombosis del seno venoso longitudinal, uno con trombosis arteria cerebral y uno con trombosis arteria braquial. Los episodios TE ocurrieron entre la primera semana y hasta 6 años luego del diagnóstico de EII. Un paciente (caso N° 16) presentó el cuadro TE previo al diagnóstico de EC. Cinco pacientes estaban hospitalizados al momento del TE, dos de ellos presentaron el evento TE posterior a la proctocolectomía. Un paciente reingresó por el episodio TE luego de ser dado de alta de su crisis de CU (caso clínico N° 2) y tres tenían el antecedente de tabaquismo. Dos pacientes tenían trombocitosis al momento del TE. Ningún paciente estaba con nutrición parenteral total o catéter venoso

central al momento del evento. El estudio de trombofilia realizado en cinco pacientes no demostró la presencia de las alteraciones hereditarias clásicas. Ningún paciente tenía antecedentes de eventos previos o familiares de TE. Todos los casos fueron tratados con heparina, sin presentar complicaciones. Un paciente con TEP falleció debido al cuadro TE.

Discusión

Esta experiencia confirma que el TE puede ser una manifestación extraintestinal en pacientes con EII. Nuestro objetivo fue mostrar los antecedentes clínicos más importantes en un grupo de casos con EII que desarrollaron algún episodio TE durante la evolución de su enfermedad. En el futuro, a través de una mejor información entre los distintos grupos en Chile, por ejemplo ACTECCU (Agrupación Chilena de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa), podríamos determinar más exactamente la prevalencia e incidencia de las EII en Chile y de las distintas manifestaciones extraintestinales incluyendo los eventos TE.

Una de las características de las EII, especialmente de la EC, es la presencia de trombosis microvascular a nivel intestinal^{14,15}. Wakefield y cols han sugerido que podría existir

una relación causal entre hipercoagulación y las EII¹⁴. Varios hechos apoyan esta relación: 1) lesiones fibrinoides oclusivas y trombosis a nivel de los vasos de la submucosa han sido descritas, incluso en áreas intestinales no comprometidas, en biopsias de pacientes con EC y CU en etapa inicial^{12,16}; 2) enfermedades hereditarias de la coagulación parecen proteger del desarrollo de EII¹⁷; 3) la heparina ha sido utilizada con algún efecto beneficioso en el tratamiento de la CU activa severa refractaria a terapia habitual. Esta respuesta al uso de heparina podría explicarse por la formación de complejos con mediadores inflamatorios más que por un efecto anticoagulante¹⁸. Por otra parte, varios marcadores de laboratorio de activación de la coagulación y de la fibrinólisis han sido descritos en pacientes con EII, sin embargo, su interpretación puede ser difícil porque ellas reflejan una respuesta de fase aguda¹. Otros estudios han demostrado que la trombocitosis es frecuente en pacientes con EII activa⁵. Dos de nuestros pacientes presentaron trombocitosis al momento del cuadro TE. Andoh y cols han sugerido incluso que las plaquetas podrían tener algún papel en la patogénesis de las EII, basado en los niveles circulantes aumentados de micropartículas derivadas de estas células en estos pacientes¹⁹. Todos estos hechos apoyan la interacción que podría existir entre la cascada de la coagulación, la respuesta inflamatoria a nivel intestinal y algunas manifestaciones extraintestinales, como el TE, en pacientes con EII.

Desde que Barga y Barter publicaron el primer caso de TE en un paciente con CU²⁰, numerosas publicaciones han confirmado esta asociación³⁻¹². Sin embargo, la verdadera frecuencia de TE en pacientes con EII es incierta y probablemente esté subdiagnosticada^{1,2}. Bernstein y cols comunicaron una incidencia similar de TVP de 31,4/10.000 personas-año en pacientes con EC y de 30/10.000 personas-año para pacientes con CU. En el mismo estudio, la incidencia para TEP en pacientes con EC (10,3/10.000 personas-año) parece ser menor que en pacientes con CU (19,8/10.000 personas-año), sin embargo, esta diferencia desaparecía al ajustar los valores según edad⁸. Mihsler y cols han señalado que el 75% de

los episodios TE pueden corresponder a TVP, con o sin TEP asociado¹⁰. En nuestra experiencia once eventos TE correspondieron a TVP, uno de ellos claramente asociado a TEP. Por otra parte, el TE también pueden ocurrir a nivel arterial¹. En el presente estudio dos pacientes presentaron compromiso del sistema arterial, uno a nivel de la arteria cerebral y el otro de la arteria braquial.

Esta complicación causa importante morbimortalidad por lo tanto debe estar presente en el manejo de los pacientes con EII. La mortalidad en pacientes con EII y eventos TE ha sido descrita, durante el episodio agudo, entre 8-25%¹. En esta experiencia un paciente falleció debido al cuadro TE.

Se ha observado que un porcentaje importante de episodios TE ocurre en pacientes jóvenes⁷, lo que coincide con nuestra experiencia ya que 11 pacientes tenían ≤ 50 años al momento de presentar el TE.

El TE puede llegar a ser incluso recurrente y ocurrir incluso posterior a la proctocolectomía^{5,9}. En nuestra serie ningún paciente tenía antecedentes de TE previo, y dos lo presentaron después de la proctocolectomía, situación que nos permite suponer que existe un trastorno sistémico no dependiente del colon y que la presencia de TE no es indicación de proctocolectomía.

Entre todos los factores de riesgo adquiridos, se ha sugerido que el grado de actividad de la EII sería el más importante^{1,2}. Sin embargo, otros autores han descrito episodios de TE en pacientes en remisión^{5,7,21}. Jackson y cols mostraron que 55% y 11% de los pacientes con CU y EC respectivamente, se encontraban en remisión de sus síntomas al momento del TE⁷. Por otra parte, Spina y cols recientemente han mostrado que 25 de 36 pacientes se encontraban en fase activa de su EII al momento del evento TE¹². Nuestra experiencia confirma la importancia del grado de actividad inflamatoria como factor de riesgo de TE en pacientes con EII, ya que 13 de los 14 pacientes se encontraban en fase activa de su EII al momento del TE, en 11 la actividad fue moderada-severa. Estas diferencias se pueden explicar porque los pacientes con EII y TE pueden ser separados en dos grupos: el

primero, quizás el más numeroso, en el cual los episodios de TE se desarrollan durante la fase activa de la enfermedad y donde los factores de riesgo adquiridos adquieren un papel fundamental. El segundo grupo presenta los episodios durante la etapa de remisión y en ellos los factores sistémicos, presumiblemente genéticos, pasan a tener un papel de mayor importancia. Aunque causas de trombofilia hereditaria tales como la mutación del factor V Leyden, mutación del gen de la protrombina G20210A y déficit de proteína C y S deben ser estudiadas en pacientes con EII y TE, la mayoría de los trabajos han demostrado que estos factores protrombóticos hereditarios juegan un papel menor en pacientes con EII y TE. Spina y cols han mostrado recientemente que la prevalencia de las mutaciones de los factores protrombóticos hereditarios, en episodios de trombosis venosa, es significativamente menor en pacientes con EII en comparación al grupo control. En el caso de las trombosis arteriales la prevalencia es similar en los dos grupos¹². En nuestra serie, sólo cinco pacientes fueron estudiados y ninguno de ellos presentaba mutaciones sugerentes de trombofilia hereditaria. Por lo tanto, no existen razones para solicitar de manera generalizada un estudio de trombofilia como pesquisa de mutaciones protrombóticas hereditarias en pacientes con EII sin antecedentes de TE, aunque una consideración especial la tendrán aquellos pacientes con historia de trombosis familiar.

Otros factores adicionales pueden aumentar el riesgo de TE en pacientes con EII: la cirugía, inmovilización, uso de catéteres venosos centrales, nutrición parenteral, tabaquismo y anticonceptivos¹. En nuestra serie, cinco pacientes se encontraban hospitalizados y por lo tanto tenían un mayor grado de inmovilización al momento de desarrollar el episodio de TE. Además, tres pacientes tenían el antecedente de tabaquismo.

¿Cómo podemos minimizar el riesgo de TE en pacientes con EII? Primero, uso profiláctico de heparina y medias antitrombóticas deben ser consideradas en pacientes hospitalizados. Papa y cols han descrito el efecto de la heparina en el tratamiento de la EII refractaria, por lo que en ningún caso su uso está

contraindicado en pacientes con EII severa¹⁸. Segundo, indicar la movilización precoz y evitar la nutrición parenteral excepto cuando la vía enteral no este indicada. Tercero, pacientes con EC deben ser alentados a suspender el tabaco y ser informados de los riesgos del uso de anticonceptivos. Cuarto, pacientes con EC y compromiso de intestino delgado deben ser evaluados periódicamente para detectar déficit de vitaminas y ácido fólico, suplementándolas en caso necesario. Finalmente, el adecuado control de la actividad inflamatoria es la medida más importante para disminuir el riesgo de TE en pacientes con EII¹. Tomando en consideración los estudios publicados, no existe razón alguna para modificar la intensidad y duración del tratamiento anticoagulante en pacientes con o sin EII².

En conclusión, aunque el TE es una manifestación extraintestinal infrecuente en pacientes con EII, su presencia puede acarrear problemas de manejo con mayor morbimortalidad. Mientras no exista un marcador de laboratorio que permita predecir que grupo de pacientes con EII presenta un mayor riesgo de desarrollar cuadros TE, los médicos tratantes deben permanecer alerta y mantener un alto nivel de sospecha frente a esta complicación. Un mejor conocimiento de los mecanismos que contribuyen al desarrollo de trombosis en pacientes con EII permitirá posiblemente prevenir esta complicación y optimizar el manejo. El riesgo de TE en pacientes con EII es otro argumento más para alcanzar un control óptimo en la inflamación de la mucosa.

Resumen

El tromboembolismo (TE) arterial y venoso, posee una elevada morbimortalidad, siendo en pacientes con enfermedades inflamatorias intestinales (EII) 3-4 veces mayor que la población general, con una prevalencia de un 2-10%. El mecanismo por el cual la actividad procoagulante está aumentada en las EII es aún desconocido, sin embargo, factores de riesgo como el grado de inflamación de la mucosa han sido descritos. **Objetivos:** Determinar las características clínicas de TE en un grupo de pacientes con EII. **Pacientes y Métodos:** Se analizaron de

manera retrospectiva los antecedentes clínicos de 16 pacientes con EII que presentaron TE durante su evolución. Se evaluó edad, extensión y grado de actividad de la EII al momento del TE. **Resultados:** Los pacientes estudiados fueron 13 con colitis ulcerosa (CU) y tres con enfermedad de Crohn (EC), edad promedio 43 años (rango 21-72), ocho mujeres. Once pacientes tenían < 50 años al momento del TE. En CU, nueve pacientes tenían pancolitis, todos con enfermedad activa moderada-severa. En EC, dos pacientes presentaban actividad de la enfermedad al momento del TE. Tres pacientes tenían otra manifestación extraintestinal (MEI), dos de ellos artralgias y uno colangitis esclerosante primaria. Los eventos de TE son: trombosis venosa profunda de extremidades inferiores en 9 casos; TE pulmonar en 3 pacientes, trombosis mesentérica/portal (dos casos), trombosis del seno venoso longitudinal (un paciente), trombosis arteria cerebral (uno) y trombosis de arteria braquial (un caso). Quince casos de TE ocurrieron entre una semana y 6 años luego del diagnóstico de EII. Cinco pacientes estaban hospitalizados al momento del TE, dos de ellos después de cirugía por su EII. Ningún paciente estaba recibiendo nutrición parenteral total o tenía catéter venoso central al momento del TE. El estudio de trombofilia realizado en cinco pacientes, no demostró alteraciones características. Todos los pacientes fueron tratados con heparina sin complicaciones, y un paciente falleció por embolia pulmonar. Ningún paciente tenía antecedentes personales o familiares de TE. **Conclusiones:** El tromboembolismo es otra MEI de las EII que debe ser sospechado. La remisión de la EII pudiera ser el factor más importante en la prevención de estos episodios. El uso de heparina como tratamiento del TE no está contraindicado en estos pacientes, incluso en aquellos con crisis severa con sangramiento intestinal.

Palabras claves: Enfermedades inflamatorias intestinales, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, tromboembolismo y trombosis.

Bibliografía

- 1.- Quera R, Shanahan F. Thromboembolism—an important manifestation of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 1971-3.
- 2.- Srirajaskanthan R, Winter M, Muller A. Venous thrombosis in inflammatory bowel diseases. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; 17: 697-700.
- 3.- Conlan M, Haire W, Burnett D. Prothrombotic abnormalities in inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 1989; 34: 1089-93.
- 4.- Novotny D, Rubin R, Slezak F, Porter J. Arterial thromboembolic complications of inflammatory bowel disease. *Dis Colon Rectum* 1992; 35: 193-6.
- 5.- Webberley M, Hart M, Melikian V. Thromboembolism in inflammatory bowel disease: role of platelets. *Gut* 1993; 34: 247-51.
- 6.- Hudson M, Chitolie A, Hutton R., et al. Thrombotic vascular risk factors in inflammatory bowel disease. *Gut* 1996; 38: 733-7.
- 7.- Jackson L, O’Gorman P, O’Connell J, et al. Thrombosis in inflammatory bowel disease: clinical setting, procoagulant profile and factor V Leyden. *Q J Med* 1997; 90: 183-8.
- 8.- Bernstein C, Blanchard J, Houston D, et al. The incidence of deep venous thrombosis and pulmonary embolism among patients with inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. *Thromb Haemost* 2001; 85: 430-4.
- 9.- Solem C, Loftus E, Tremaine W, Sandworn W. Venous thromboembolism in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 97-101.
- 10.- Miehsler W, Reinisch W, Valic E, et al. Is inflammatory bowel disease an independent and disease specific risk factor for thromboembolism?. *Gut* 2004; 53: 542-8.
- 11.- Saibeni S, Bottasso B, Spina L, et al. Assessment of thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) plasma levels in inflammatory bowel diseases. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 1966-70.
- 12.- Spina L, Saibeni S, Battaglioli T, et al. Thrombosis in inflammatory bowel diseases: role of inherited thrombophilia. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 2036-41.
- 13.- Collins C, Rampton D. Review article: platelets in inflammatory bowel disease-pathogenic role and therapeutic implications. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11: 237-47.
- 14.- Wakefield A, Dhillon A, Rowles P, et al. Pathogenesis of Crohn’s disease: multifocal gastrointestinal infarction. *Lancet* 1989; 334: 1057-62.
- 15.- Sankey E, Dhillon A, Anthony A, et al. Early mucosal changes in Crohn’s disease. *Gut* 1993; 34: 375-81.
- 16.- Dhillon A, Anthony A, Sim R, et al. Mucosal capillary thrombi in rectal biopsies. *Histopathology* 1992; 21: 127-33.
- 17.- Thompson N, Wakefield A, Pounder R. Inherited

- disorders of coagulation appear to protect against inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1995; 108: 1011-5.
- 18.- Papa A, Danese S, Gasbarrini A, Gasbarrini G. Review: potential therapeutic applications and mechanisms of action of heparin in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 1403-9.
- 19.- Andoh A, Tsujikawa T, Hata K, et al. Elevated circulating platelet-derived microparticles in patients with active inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 2042-8.
- 20.- Borgen J, Barker N. Extensive arterial and venous thrombosis complicating ulcerative colitis. *Arch Intern Med* 1936; 58: 17-31.
- 21.- Grip O, Svensson P, Lindgren S. Inflammatory bowel disease promotes venous thrombosis earlier in life. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35: 619-23.

Correspondencia a:
Dr. Rodrigo Quera P.
FAX: 9788349
E-mail: rodrigoquera@hotmail.com
rodrigoquera@yahoo.es