

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO.

T E S I S

**“ALTERACIONES HEMATOLÓGICAS Y SU RELACIÓN
CON EL GRADO DE ACTIVIDAD CLÍNICA DE LA COLITIS
ULCERATIVA CRÓNICA INESPECÍFICA”.**

PARA OBTENER EL TITULO DE:

C O L O P R O C T O L O G O

P R E S E N T A

DRA. YOLANDA LISBETH ALARCÓN BERNÉS

A S E S O R Y D I R E C T O R

Dr. Luis Charúa Guindic

México, D. F.

Agosto de 2008.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**“ALTERACIONES HEMATOLÓGICAS Y SU RELACIÓN
CON EL GRADO DE ACTIVIDAD CLÍNICA DE LA COLITIS
ULCERATIVA CRÓNICA INESPECÍFICA”.**

DR. LUIS CHARÚA GUINDIC.

Jefe de la Unidad de Coloproctología.
Profesor Titular del Curso de
Especialización en Coloproctología.
Asesor y Director de tesis
Tel. 2789-2000. Ext. 1045.

DRA. YOLANDA LISBETH ALARCÓN BERNÉS

Médico Residente de 2° año del Curso de
Especialización en Coloproctología.
lisbernes@yahoo.com
Tel. 5606-4783.

DR. FERNANDO BERNAL SAHAGÚN.

Jefe del Servicio de Gastroenterología.
Hospital General de México.
Tel. 2789-2000. Ext. 1042.

II. INDICE:

I. AGRADECIMIENTOS:.....	3
II. INDICE:.....	4
III. RESUMEN:.....	5
IV. INTRODUCCIÓN:	10
V. JUSTIFICACIÓN:	27
VI. DEFINICIÓN DEL PROBLEMA:.....	28
VII. HIPÓTESIS:	30
VIII. OBJETIVO:.....	31
IX. ANALISIS ESTADÍSTICO:	32
X. ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD:	33
XI. RECURSOS:.....	34
XII. MATERIAL Y MÉTODOS:.....	35
XIII. RESULTADOS:	38
XIV. DISCUSIÓN:.....	40
XV. CONCLUSIONES:	43
XVI. TABLAS Y GRÁFICAS:	45
XVII. ANEXO 1:	52
XVIII. BIBLIOGRAFIA:.....	53

III. RESUMEN:

Introducción.- La enfermedad inflamatoria intestinal se divide en enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa crónica inespecífica (CUCI) y colitis indeterminada.

La CUCI es una enfermedad idiopática, con períodos de remisión y exacerbaciones, recurrentes, que afecta más frecuentemente a los jóvenes. Aunque se desconoce su etiología, se considera una enfermedad mediada inmunológicamente, en donde existe una respuesta de inmunidad celular agresiva en un huésped genéticamente susceptible.

La evaluación precisa de la severidad de la inflamación de la mucosa es importante para optimizar el tratamiento.

Varios estudios sugieren que las plaquetas se encuentran involucradas en la patogénesis de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) y la trombocitosis se ha relacionado con actividad de la CUCI y se ha responsabilizado como factor predisponente a tromboembolismo sistémico.

En este estudio se corrobora la asociación de la trombocitosis, la disminución de el volumen plaquetario medio, hemoglobina y

hematocrito en pacientes con CUCI y actividad severa de la enfermedad.

Justificación.- La Unidad de Coloproctología del Servicio de Gastroenterología del Hospital General de México es un centro hospitalario de tercer nivel de atención a la salud y que constituye un centro de referencia de otros niveles de atención médica de pacientes con EII y concentra un importante número de pacientes con CUCI, por lo que se decidió realizar este estudio para corroborar lo descrito en la literatura en nuestra población y para utilizar la biometría hemática como una herramienta fácil y económica de valoración de la severidad de la enfermedad.

Material, métodos y diseño del estudio.- Estudio observacional, descriptivo, prospectivo y retrolectivo, en pacientes que fueron atendidos en la Unidad de Coloproctología del Servicio de Gastroenterología del Hospital General de México con el diagnóstico de CUCI, en el período comprendido de marzo de 2007 a junio de 2008, con biometría hemática completa, mayores de 18 años de edad y que contaran con colonoscopia y toma de biopsia confirmatoria del diagnóstico.

Se determinó la actividad de la enfermedad con base en los criterios de Truelove-Witts o de Mayo

Análisis estadístico.- Se realizaron medidas de tendencia central y para la prueba de hipótesis se llevó al cabo un análisis de correlación no paramétrico entre las variables cuantitativas y las variables ordinales, es decir, la severidad clínica de la enfermedad y los niveles de hemoglobina, volumen plaquetario medio, cuenta plaquetaria y RDW de la biometría hemática. El valor de alpha se estableció en 0.05. El análisis estadístico se realizó en SPSS v. 15 en español.

Resultados.- La muestra obtenida fue de 17 pacientes, de los cuales 7 eran mujeres y 10 hombres. La edad promedio fue de 35.76 años (rango de 24 a 52), con una desviación estándar de 7.55. De este número de pacientes se obtuvieron 59 biometrías hemáticas (BH) en diferentes tiempos de recolección; además, el grado de severidad de actividad clínica correspondiente a cada una de ellas. La actividad clínica fue dividida de acuerdo a su severidad basado en la clasificada de Truelove-Witts o Mayo. Se clasificó en leve, moderada y severa; de esta, 15 se clasificó como leve (25.4%); 21 (35.6%), moderada y 23 (39%), severo (Gráfica 1).

Se realizó un análisis de correlación entre el nivel de gravedad del CUCI y los valores obtenidos en las BH. Dado que la muestra no cumplió con los parámetros de normalidad, como lo demostró la prueba de Kolmogorov-Smirnov ($Z=1.92$, $p=.011$), fue necesario realizar la prueba de Rho de Spearman.

Los niveles de correlación entre leucocitos y actividad clínica tendieron a la significancia ($r=.249$, $p=.058$), y los niveles de hemoglobina se correlacionaron de manera inversa con el nivel de severidad de la enfermedad ($r=-.603$, $p=.058$), así como los de hematocrito ($r=-.672$, $p=.000$), y el volumen plaquetario medio ($r=-.593$, $p=.000$). Mostrase encontró una correlación positiva entre los niveles de plaquetas y la severidad de la enfermedad ($r=.661$, $p=.000$) (Gráfica II), así como con RDW ($r=.441$, $p=.015$).

Conclusiones.- Este estudio sugiere que la trombocitosis y el volumen plaquetario medio disminuidos pueden considerarse como marcadores para determinar la severidad de la actividad de la colitis ulcerativa crónica inespecífica.

El empleo de un parámetro adicional como es el volumen plaquetario medio no implica mayores costos o esfuerzos en la evaluación de la actividad de la EII, mismo que se encuentra significativamente disminuido en pacientes con actividad severa.

El grado de severidad de la actividad de la CUCI se relaciona directamente con alteraciones en la cifra de plaquetas e inversamente con las cifras de VPM, hemoglobina y hematocrito.

Es necesario continuar el seguimiento y aumentar el número de la muestra para corroborar lo anteriormente descrito y dar mayor soporte a este trabajo.

IV. INTRODUCCIÓN:

La EII implica un espectro de trastornos crónicos que afectan el tracto gastrointestinal, siendo los dos principales fenotipos la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerativa crónica inespecífica (CUCI), además de la colitis indeterminada.¹

La CUCI es una enfermedad idiopática, con períodos de remisión y exacerbaciones, recurrentes, que afecta más frecuentemente a los jóvenes y aunque se desconoce su etiología, se considera una enfermedad mediada inmunológicamente, en donde existe una respuesta de inmunidad celular agresiva en un huésped genéticamente susceptible, la cual es desencadenada por estímulos ambientales.²

La mayor prevalencia se encuentra actualmente en Europa y Estados Unidos, donde la incidencia de CUCI se estima entre 2.2 y 14.3 casos por cada 100 mil habitantes y de 3.1 a 14.6 casos por cada 100 mil habitantes de enfermedad de Crohn, cifras que se han mantenido constantes en las últimas cinco décadas.

En los países europeos, la incidencia alcanza 1.5 a 20.3 casos por cada 100 mil habitantes para CUCI y 0.7 a 9.8 casos por cada 100 mil habitantes para enfermedad de Crohn.

Se ha visto en los últimos años un importante incremento en la incidencia de enfermedad inflamatoria intestinal (EII) en los países en vías de desarrollo.³

Un aspecto interesante y hasta ahora no explicado claramente, es que en la medida en la que los países han mejorado sus condiciones socioeconómicas, los casos de EII también han aumentado.⁴

Se ha considerado una respuesta inmunológica aberrante y la pérdida de tolerancia de la flora intestinal normal, causando una inflamación crónica del intestino.⁵

La CUCI afecta el recto en casi el 95% de los casos (proctitis) y puede extenderse en forma proximal de manera simétrica, circunferencial y con un patrón ininterrumpido que involucra alguno o todos los segmentos del colon. La alteración en el recto y colon sigmoides se denomina proctosigmoiditis; la actividad que se extiende hasta el ángulo esplénico del colon recibe el nombre de colitis izquierda, mientras que aquella que se presenta más allá del ángulo esplénico se cataloga como pancolitis.

La extensión de la enfermedad representa el factor pronóstico más importante dentro de la evolución de la enfermedad y la respuesta al tratamiento médico, destacando que los enfermos con pancolitis tienen

mayor riesgo de presentar megacolon tóxico, síntomas refractarios, neoplasias malignas y manifestaciones extraintestinales.

El dato clínico característico es la presencia de diarrea sanguinolenta frecuentemente con síntomas importantes de urgencia para evacuar y tenesmo rectal. Existen períodos de exacerbaciones espontáneas y remisión (50 a 80%), mientras que algunos enfermos presentan una actividad continua (15 a 30%) y otros desarrollan colitis severa (5 a 10%). En el curso clínico de la enfermedad, existen momentos de exacerbaciones y remisiones.

Las manifestaciones extraintestinales en la CUCI depende directamente de la actividad intestinal. La evidencia que se origina de muchos estudios animales, destaca el papel relevante que desempeña la flora intestinal para activar el sistema inmunológico.⁶

Para el abordaje diagnóstico de esta enfermedad, junto con la historia clínica completa, la rectosigmoidoscopia o la colonoscopia, mostrarán los cambios característicos de la colitis ulcerativa que consisten en la pérdida del patrón vascular típico, friabilidad y ulceración en la mucosa. Una evaluación precisa de la severidad de la inflamación de la mucosa es importante para optimizar el tratamiento; para ello, el estudio paraclínico considerado estándar de oro, lo constituye el estudio endoscópico con la toma de biopsias.⁷

Sin embargo, la colonoscopia es un método diagnóstico invasivo, costoso, que requiere preparación del colon y sedación endovenosa para efectuarse con una tolerancia satisfactoria.

En la CUCI puede encontrarse un incremento en el número de células plasmáticas cerca de las bases de las criptas, agregados linfoides basilares, así como cambios en la arquitectura mucosa vellosa y metaplasma en las células de Paneth en biopsias de recto.

Los exámenes histológicos de las biopsias de recto, revelan agregados plaquetarios intracapilares en pacientes con colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn y en aquellos con colitis infecciosas autolimitadas y su ausencia en biopsias control.⁸

El primer índice de actividad en la CUCI fue introducido entre 1950 y 1960 por Truelove y Witts en una escala de tres grados (leve, moderado y severo). El grado de severidad en las diferentes categorías se basa en el número de evacuaciones, toxicidad sistémica y alteraciones de los estudios de laboratorio.⁹

La actividad leve se caracteriza por la presencia de cuatro o menos evacuaciones diarreicas, sin fiebre, pulso menor a 90 por minuto, hemoglobina mayor a 10 mg/dL y VSG menor a 30 mm/hora.

La actividad severa se consideran 6 ó más evacuaciones diarreicas al

día, fiebre, frecuencia cardiaca mayor a 90 por minuto, hemoglobina menor o igual a 10 gr./dL y VSG mayor a 30 mm /hora.

Para combinar las ventajas de la evaluación clínica de Truelove Witts y la escala endoscópica de Baron, se desarrolló el índice de actividad de Mayo.¹⁰

En este índice, se evalúa la frecuencia de las evacuaciones, el sangrado de tubo digestivo bajo, los hallazgos de la proctosigmoidoscopia flexible, la evaluación global del médico y el estado funcional del paciente (Tabla 1).

Muchos autores han argumentado recientemente que el objetivo del tratamiento consiste no sólo en modificar el curso de la enfermedad en pacientes con EII y lograr la remisión clínica, sino también obtener la cicatrización completa de la mucosa.¹¹

Varios estudios, sugieren que las plaquetas se encuentran involucradas en la patogénesis de la EII.¹²

La trombocitosis se ha relacionado con actividad de la CUCI y se ha responsabilizado como factor predisponente a tromboembolismo sistémico en EII, así como responsable de microinfartos intestinales observados en la enfermedad de Crohn.¹³

Las plaquetas son capaces de amplificar las respuestas inflamatorias en la EII, al liberar mediadores de la inflamación.¹⁴

El número de plaquetas, la proteína C reactiva y la cuenta de neutrófilos son marcadores que reflejan la respuesta inflamatoria. La trombopoyetina incrementa el número, ploidía y tamaño de los megacariocitos.

La evidencia con respecto al tamaño, número y supervivencia de las plaquetas es complicado de explicar. La cuenta circulante de plaquetas es el resultado neto del balance entre rangos de producción y destrucción. Los factores responsables de la estimulación de trombopoyesis incluyen interleucina 3, 6 y trombopoyetina. Los datos publicados sugieren que a pesar de ser activadas, las plaquetas en la EII son pequeñas. El tamaño de las plaquetas está probablemente determinado en la trombopoyesis, influido por el volumen del megacariocito y ploidía.

El porcentaje de destrucción plaquetaria, la síntesis de tromboxano plaquetario y el tiempo de sangrado determinan las características de los megacariocitos.

Las plaquetas activadas hiperagregables pueden contribuir a la patogénesis de la lesión de la mucosa en la EII por la liberación local de mediadores de la inflamación, quimiotaxis y la activación de otras

células inflamatorias.

La mieloperoxidasa refleja la actividad de los neutrófilos. La interleucina 6 promueve la síntesis de proteína C reactiva (PCR), lo cual estimula a los megacariocitos y se correlaciona con el grado de trombocitosis.¹⁵

La trombocitosis en la EII refleja las propiedades inflamatorias de las plaquetas y el incremento en el riesgo de eventos tromboembólicos.

Los aminosalicilatos han disminuido en forma importante la actividad de las plaquetas y el ácido 5 aminosalicílico inhibe la actividad plaquetaria.¹⁶

Los mecanismos de trombopoyesis son controversiales; los factores que posiblemente se encuentren relacionados, son la interleucina 3, 4, 6 y el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos.

El tamaño de las plaquetas presenta una relación directamente proporcional con la actividad de la CUCI, mientras que la relación del volumen plaquetario medio es inversamente proporcional a la actividad de la enfermedad, y aún se ignora su causa.¹⁷

El volumen plaquetario medio es un parámetro generado por los analizadores de la cuenta sanguínea completa en una biometría

hemática de rutina, y se correlaciona con la función plaquetaria y su activación.¹⁸ Sin embargo, se ignora la razón por la cual existe un volumen plaquetario medio disminuido en la CUCI.

La actividad clínica en CUCI se ha relacionado con trombocitosis, niveles elevados de fibrinógeno y concentraciones bajas de antitrombina.¹⁹

Dos avances conceptuales sugieren que las plaquetas contribuyen a la patogénesis de la EII a nivel de la mucosa. Se ha reconocido que las plaquetas participan en la respuesta inflamatoria al actuar como una potente fuente de mediadores inflamatorios y modular la actividad de otras células inflamatorias.²⁰

Existen muchos mecanismos posibles que expliquen la activación aumentada de las plaquetas en la EII. El daño de las células endoteliales en los vasos mesentéricos expone el colágeno de la membrana basal, a lo que las plaquetas son altamente sensibles y puede desencadenar la activación plaquetaria. El incremento del factor de von Willebrand en el suero sanguíneo (un marcador de daño de las células endoteliales) encontrado en la EII independientemente de la actividad de la enfermedad, es consistente con esta posibilidad.¹²

La liberación de PAF y tromboxano A2 de las plaquetas o neutrófilos

activados hacia la circulación mesentérica en el sitio de la enfermedad intestinal podría perpetuar o amplificar la activación plaquetaria. Los monocitos y los neutrófilos activados por endotoxinas u otros productos bacterianos absorbidos pueden estimular igualmente a las plaquetas. Los virus inducen cambios en el endotelio que pueden promover la adherencia de plaquetas y la activación *in vitro* antes de la disrupción detectable de las células endoteliales.²¹

Las plaquetas son capaces de provocar directamente una respuesta inflamatoria. La inyección de extractos de plaquetas hacia la piel de voluntarios sanos produce una fuerte reacción inflamatoria (rubor, tumor, calor y dolor) que persiste por varias horas. Los extractos de basófilos y neutrófilos no pueden producir esta reacción y los eosinófilos generan una respuesta con liberación de histamina. En las últimas décadas, las propiedades proinflamatorias de las plaquetas se han analizado.

Las plaquetas activadas liberan mediadores inflamatorios entre los que se incluyen el factor activador de plaquetas, tromboxano, ácido 12 hidroxieicosatetranoico (12-HETE), factor 4 de plaquetas, serotonina, factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y factor de crecimiento transformante beta. Las plaquetas son capaces de producir radicales libres de oxígeno, a través de la activación del receptor de la IGE.²²

Las plaquetas contribuyen a la quimiotaxis y activación de otras células inflamatorias. Algunos de estos mediadores derivados de plaquetas pueden incrementar la permeabilidad vascular y modular el tono vascular.²³

Las plaquetas activadas son capaces de promover el reclutamiento de neutrófilos por la expresión en la superficie de p-selectina, la molécula específica de adhesión para el atrapamiento de neutrófilos. La liberación de PF4, 12 HETE, PDGF y TGF beta provoca quimiotaxis de neutrófilos, monolitos y eosinófilos.

El PF4 una vez que se libera de plaquetas activadas, es rápidamente captado por células endoteliales y puede tener una función importante en dirigir a los neutrófilos al endotelio.

La serotonina promueve la adhesión de neutrófilos al endotelio y las plaquetas activadas por sí solas inducen la secreción de células endoteliales de interleucina 8, que incrementa la diapédesis de neutrófilos.²⁴

La producción de factor activador de plaquetas por neutrófilos se incrementa en forma importante ante la presencia de plaquetas. Las plaquetas y neutrófilos sintetizan productos de lipooxigenasa quimiotácticos, que no pueden obtenerse de otras células.

El 12 HETE derivado de plaquetas incrementa la actividad procoagulante; el PDGF y TGF beta promueve la mitogénesis en fibroblastos y puede por lo tanto estimular la fibrosis local y la angiogénesis.²⁵

El volumen plaquetario medio se correlaciona con la función de las plaquetas, y puede considerarse un índice más sensible que el número de plaquetas como un marcador de interés clínico en varios trastornos. El incremento en el volumen plaquetario se ha observado en algunos cuadros clínicos relevantes, como la preeclampsia en donde la trombocitosis se correlaciona con la severidad de la enfermedad.

El volumen plaquetario medio se ha reportado disminuido en la EII, y se ha propuesto que constituya un marcador potencial de actividad de la enfermedad, correlacionándose indirectamente con los niveles de proteína C reactiva y velocidad de sedimentación globular. Esto puede explicarse por el consumo o secuestro de plaquetas grandes activadas en la vasculatura intestinal.¹⁷

Las plaquetas grandes se han considerado factor de riesgo independiente para infarto de miocardio y estar causalmente relacionadas en una obstrucción coronaria aguda en una angina inestable.²⁶

Debido a que las plaquetas carecen de núcleo, la mayoría de sus características morfológicas y biológicas se encuentran determinadas por mensajes genéticos en sus células precursoras, los megacariocitos de la médula ósea.²⁷

La maduración de los megacariocitos, la producción plaquetaria y el tamaño de las plaquetas parece encontrarse bajo control humoral.

La trombopoyetina se ha mostrado como el mejor agente que controla la función plaquetaria, acción que se encuentra probablemente modulada por una serie de citocinas tales como interleucinas 3, 6, 11, factor estimulante de colonias de macrófagos, factor estimulante de colonias de granulocitos y eritropoyetina.

Por otra parte, la tromboglobulina beta y el factor 4 plaquetario, proteínas específicas descargadas de gránulos alfa de las plaquetas, han sido considerados como marcadores de la actividad plaquetaria y pueden influir en su producción.²⁸

Los niveles plasmáticos del factor de crecimiento transformante beta y el factor 4 plaquetario han sido analizados en pacientes con EII y su incremento, es independiente de la actividad de la enfermedad.²⁹

Muchas alteraciones en la hemostasia se han reportado en los pacientes con CUCI, estimándose hasta un riesgo de tres veces mayor

la posibilidad de trombosis venosa al compararse con grupos controles.³⁰

Los pacientes con EII presentan un riesgo mayor de eventos tromboembólicos, misma que se ha estimado entre 1.2% y 6.7% en diversos estudios clínicos, alcanzando hasta un 39% en estudios posmortem; sin embargo, las limitantes en los estudios desde el punto de vista metodológico, consisten en la carencia de grupos controles o debilidad diagnóstica con respecto a tromboembolia pulmonar y a enfermedad inflamatoria intestinal.³¹

En un estudio comparativo de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, artritis reumatoide y enfermedad celíaca, se demostró una evidente relación de la EII como factor de riesgo para tromboembolia pulmonar, estimándose hasta un incremento de 3.6 veces de mayor riesgo.³²

Las plaquetas reticuladas son más activas para la coagulación en comparación de las plaquetas pequeñas y maduras. Taséis explica que las bajas concentraciones de plaquetas reticuladas en pacientes en hemodiálisis, se debe a la eliminación de plaquetas jóvenes activadas en la circulación extracorpórea.³³

Los pacientes con EII presentan a edad más tempranas eventos de trombosis venosa, estimándose la incidencia de este problema en un 1

a 8%, misma que se incrementa hasta 38% en algunos estudios posmortem.³⁴

El 77% de los eventos trombóticos de los pacientes con EII ocurren al encontrarse la enfermedad inactiva, por lo que se han encontrado factores independientes a la actividad de la enfermedad. Los esteroides, que constituyen una opción terapéutica importante para disminuir la actividad de la enfermedad, predispone a eventos trombóticos.³⁵

Muchos mecanismos pueden ser responsables, incluyendo la regulación anormal de la actividad de la coagulación, alteración en la fibrinólisis, reacciones inflamatorias y la trombocitosis.

El estado protrombótico en la EII refleja los cambios observados en los pequeños vasos de la pared intestinal.³⁶

La trombocitosis y la función plaquetaria anormal juegan un papel crucial en el estado de hipercoagulabilidad y son factores predisponentes para tromboembolismo en la EII.³⁷

Durante la última década, ha existido mayor evidencia que sugiere que además de su función hemostática primaria, las plaquetas desempeñan un papel importante en la respuesta inflamatoria. El CD40L, que ha sido descrito recientemente, es liberado de las

plaquetas activadas e incrementa la coagulación al aumentar la liberación de factores inflamatorias de las células endoteliales y monocitos en suma a la activación inmunológica e inflamación de la mucosa intestinal.^{38,39}

Las glucoproteínas p-selectina (molécula de adhesión de neutrófilo) y la GP 53 (cuya función se ignora), son expulsadas de la superficie de la membrana plaquetaria durante la activación y pueden detectarse al usar anticuerpos fluorescentes específicos. La expresión aumentada de estos marcadores se observa en pacientes con enfermedad de Crohn y CUCI independientemente de la actividad de la enfermedad.

La expresión de p-selectina es mayor en la sangre capilar de la punta del dedo que en la sangre venosa en individuos normales. Esta diferencia es exagerada en pacientes con enfermedad de Crohn, implicando que sus plaquetas son más susceptibles de activarse en la microcirculación.⁴⁰

Las plaquetas emplean a la p-selectina como indicador de activación de la superficie, la expresión de GP53 y la beta tromboglobulina como indicadores séricos de activación a través de citometría de flujo.⁴¹

La expresión de p-selectina en la superficie de la membrana plaquetaria promueve la acumulación de neutrófilos y el depósito de fibrina en el sitio de la lesión vascular.⁴²

Los agregados de plaquetas podrían precipitar daños isquémicos al ocluir la microvasculatura intestinal. El tromboxano A2 derivado de plaquetas podría exacerbar la isquemia al inducir una vasoconstricción local.⁴³

Los marcadores de inflamación empleados tradicionalmente para evaluar la actividad de la EII, son la velocidad de sedimentación globular y la concentración sérica de proteína C reactiva.⁴⁴

La trombocitosis reactiva es vista comúnmente en la fase activa de la EII. Morovitz y cols. fueron los primeros en describir la relación entre la actividad de CUCI y trombocitosis, misma que se atribuyó a la elevación de la interleucina.⁴⁵

A pesar de que un paciente con CUCI activo presenta trombocitosis, las plaquetas reticuladas (precursor de las plaquetas maduras) se encuentran disminuidas, que indica una alteración periférica en la cinética de las plaquetas. Collins y cols. Consideran que el volumen plaquetario bajo en la EII puede ser el resultado de la degradación y secuestro de plaquetas activadas con aumento en el volumen plaquetario dentro de la vasculatura intestinal.⁴⁶

La agregometría tradicional de Born permite la evaluación in Vitro de la respuesta plaquetaria a los agentes agregantes. La agregación

plaquetaria espontánea ha sido documentada en pacientes con EII aún en remisión, así como el incremento en la sensibilidad del difosfato de adenosina, ácido araquidónico, ristocetina, colágeno y trombina.⁴⁶

V. JUSTIFICACIÓN:

La Unidad de Coloproctología del Servicio de Gastroenterología del Hospital General de México es un centro hospitalario de tercer nivel de atención a la salud que presenta una población de pacientes heterogénea, amplia y que constituye un centro de referencia de otros niveles de atención médica de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal.

Los pacientes con CUCI son evaluados mediante una revisión clínica completa y una serie de estudios paraclínicos (laboratoriales, gabinete y endoscópicos) para establecer, confirmar el diagnóstico y determinar el grado de severidad de la enfermedad.

Debido a que en la Unidad de Coloproctología del Servicio de Gastroenterología del Hospital General de México concentra un importante número de pacientes con CUCI y dispone de la infraestructura, se decidió realizar este estudio para corroborar lo descrito en la literatura en nuestra población y para utilizar la biometría hemática como una herramienta fácil y económica de valoración de la severidad de la enfermedad.

VI. DEFINICIÓN DEL PROBLEMA:

La EII comprende alteraciones crónicas gastrointestinales y extraintestinales idiopáticas con períodos clínicos de remisión y exacerbación de la actividad de la enfermedad, incluyéndose en este grupo la enfermedad de Crohn y la CUCI.

La CUCI ha presentado un incremento importante en su incidencia en los últimos años, principalmente en los países en vías de desarrollo.

Dentro de su etiología, se ha considerado una respuesta inmunológica aberrante y la pérdida de tolerancia de la flora intestinal normal, causando una inflamación crónica del intestino en una persona susceptible desde el punto de vista genético.

En forma crónica, constituye un factor de riesgo para el desarrollo de cáncer colorrectal, principalmente en pacientes que presentan pancolitis de larga evolución.

A pesar de programas bien establecido para diagnóstico temprano y tratamiento oportuno, los pacientes generalmente acuden con cuadros clínicos de larga evolución por la falta de sospecha en su diagnóstico.

Es evidente que este grupo de pacientes requiere de un manejo multidisciplinario (cirujanos colorrectales, internistas, nutriólogos gastroenterólogos, etc.) para lograr el adecuado control de la actividad de la enfermedad. Esta última, se clasifica en diferentes grados de

severidad en base a los datos clínicos, paraclínicos y ocasionalmente endoscópicos, donde se pretende encontrar anomalías específicas para catalogar el grado de severidad; con ello, se lograría la canalización al médico especialista y la hospitalización oportuna de estos enfermos para su adecuado tratamiento. También sería posible identificar más fácilmente a los pacientes con enfermedad severa quienes tienen los más altos índices de complicaciones, mortalidad, hospitalizaciones y son aquellos que usualmente ameritan tratamiento quirúrgico. Por lo anterior, surgen varios cuestionamientos:

¿Es posible relacionar el grado de actividad clínica de la CUCI con alteraciones en la cifra de plaquetas en un hospital de tercer nivel de atención médica en México?.

¿Qué ventajas ofrece esto a los pacientes?.

¿Permite conocer a los pacientes que pueden desarrollar complicaciones agudas en la CUCI?.

VII. HIPÓTESIS:

Si un paciente con CUCI presenta actividad severa de la enfermedad con base en los datos clínicos con los que curse, deberá presentar en la biometría hemática trombocitosis y volumen plaquetario medio disminuido y anemia.

VIII. OBJETIVO:

Investigar si la cifra de plaquetas, el volumen plaquetario medio y hemoglobina en la biometría hemática son marcadores útiles en la evaluación de la severidad en la CUCI.

IX. ANALISIS ESTADÍSTICO:

Se realizaron medidas de tendencia central y para la prueba de hipótesis se llevó al cabo un análisis de correlación no paramétrico entre las variables cuantitativas y las variables ordinales, es decir la severidad clínica de la enfermedad y los niveles de hemoglobina, volumen plaquetario medio, cuenta plaquetaria y RDW de la biometría hemática.

El valor de alpha se estableció en 0.05. El análisis estadístico se realizó en SPSS v. 15 en español.

Los resultados se presentan en tablas de frecuencia y porcentaje de acuerdo a cada variable estudiada.

Se presentan tablas y gráficos mostrando los resultados más representativos del estudio y se cruzaron variables en los casos que fueron necesarios.

X. ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD:

Estudio apegado a los acuerdos de Helsinki de 1964 y sus revisiones por varias asambleas. Por ser de tipo retrospectivo, observacional y descriptivo donde no se compromete la integridad física ni psicológica del paciente, no se requiere de hoja de consentimiento informado para la realización de éste estudio.

XI. RECURSOS:

Archivo de la Unidad de Coloproctología del Servicio de Gastroenterología del Hospital General de México. Se contó con el asesoramiento de los Médicos de la Unidad de Coloproctología del Servicio de Gastroenterología del Hospital General de México. Los materiales y equipos utilizados fueron otorgados por el Hospital General de México.

Se utilizó un ordenador personal para archivar y procesar los datos con el programa Microsoft Word y Excel 2000. Para el análisis estadístico se empleó SPSS v. 15 en español.

XII. MATERIAL Y MÉTODOS:

Estudio observacional, descriptivo, prospectivo y retrolectivo, en pacientes que fueron atendidos en la Unidad de Coloproctología del Servicio de Gastroenterología del Hospital General de México con el diagnóstico de CUCI, en el período comprendido de marzo de 2007 a junio de 2008.

Se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico de CUCI, atendidos en la Unidad de Coloproctología del Servicio de Gastroenterología del Hospital General de México, en el período antes mencionado, que contaran con biometría hemática completa, mayores de 18 años de edad, con colonoscopia y toma de biopsia confirmatoria del diagnóstico.

Se capturaron en hojas de recolección de datos las siguientes variables: edad, género, hemoglobina, hematocrito, leucocitos, ancho de distribución eritrocitaria (RDW), número de plaquetas, volumen plaquetaria medio y actividad clínica de la enfermedad.

Se determinó la actividad de la enfermedad con base en los criterios de Truelove-Witts (Tabla 1) y Mayo (Tabla 2).

Análisis estadístico:

Se realizaron medidas de tendencia central y para la prueba de hipótesis se realizará un análisis de correlación no paramétrico entre las variables cuantitativas y las variables ordinales, es decir la severidad clínica de la enfermedad y los niveles de hemoglobina, volumen plaquetario medio, cuenta plaquetaria y RDW de la biometría hemática.

El valor de alpha se estableció en 0.05. El análisis estadístico se realizó en SPSS v. 15 en español.

Se efectuó al menos una biometría hemática completa en pacientes con CUCI que fueron manejados en forma ambulatoria u hospitalaria.

Todas las muestras sanguíneas se obtuvieron por venopunción periférica con agujas 19G; se colocaron en tubos que contenían ácido edético dipotásico para la determinación de una biometría hemática completa, se centrifugaron por 15 minutos a 2000 revoluciones por minuto y fueron analizadas mecánicamente.

Todas las mediciones se obtuvieron en las primeras dos horas de la colección de la sangre por medio del sistema Cell-Dyon 3200. El rango normal de los valores en nuestro laboratorio son los siguientes:

leucocitos es de $5-10 \times 10^3/\mu\text{L}$, hemoglobina de 12 a 16 g/dL, hematocrito de 37 a 47%, Plaquetas de 130,000 a 400,000 y para el volumen plaquetario medio de 7.4 a 10.4 fL.

Todos los pacientes recibieron y firmaron un consentimiento previamente informado para emplear sus muestras de sangre en un estudio observacional. El diagnóstico de CUCI había sido previamente documentado por la evaluación médica, radiológica, endoscópica y se confirmó con estudio histopatológico.

XIII. RESULTADOS:

Análisis estadístico:

La muestra obtenida fue de 17 pacientes, de los cuales 7 eran mujeres y 10 hombres. La edad promedio fue de 35.76 años, con un rango de 24 a 52 y una desviación estándar de 7.55.

De este número de pacientes fueron obtenidas 59 biometrías hemáticas (BH) en diferentes tiempos de recolección así como el grado de severidad de actividad clínica correspondiente a cada una de ellas. La actividad clínica fue dividida de acuerdo a su severidad previamente clasificada con las escalas de Truelove-Witt o de Mayo en leve, moderada o severa.

15 pacientes se clasificaron en actividad leve (25.4%); 21 (35.6%), en moderado y 23 (39%), en severo (Gráfica 1). Los niveles de la biometría hemática se presentan en el Cuadro 1.

A continuación se presentan los valores promedio obtenidos dependiendo de cada nivel de severidad de la enfermedad en la BH (Cuadro 2 y Gráfica 2).

Se realizó un análisis de correlación entre el nivel de gravedad del CUCI y los valores obtenidos en las BH. Dado que la muestra no

cumplía con los parámetros de normalidad, como lo demostró la prueba de Kolmogorov-Smirnov ($Z=1.92$, $p=.011$) se realizó Rho de Spearman.

Los niveles de correlación entre leucocitos y actividad clínica tendieron a la significancia ($r=.249$, $p=.058$), y los niveles de hemoglobina se correlacionaron de manera inversa con el nivel de severidad de la enfermedad ($r=-.603$, $p=.058$). Los del hematocrito ($r=-.672$, $p=.000$), y el volumen plaquetario medio ($r=-.593$, $p=.000$). Mostrase observó una correlación positiva entre los niveles de plaquetas y la severidad de la enfermedad ($r=.661$, $p=.000$) (Gráfica 3), así como con RDW ($r=.441$, $p=.015$).

XIV. DISCUSIÓN:

Las plaquetas pueden desempeñar un papel fundamental en la enfermedad inflamatoria intestinal, cuyo curso clínico en ocasiones se ve complicado con eventos tromboembólicos. El volumen plaquetario parece variar también en la CUCI y por lo tanto, constituye un factor biológico de interés.

La observación de que los valores del VPM se encuentran bajos en el 18.5 al 32.5% de los pacientes con CUCI activa, sugiere que el VPM puede resultar útil en la práctica clínica. La trombocitosis, otro factor de actividad de la enfermedad, se encontró en sólo 9.3 a 12.4% de estos pacientes.

Las plaquetas pequeñas poseen capacidades funcionales menores que las grandes y el VPM bajo observado en la EII puede resultar clínicamente importante.⁴⁷

La diátesis hemorrágica se ve más frecuentemente en pacientes con VPM bajo, que puede explicar la mayor incidencia en hemorragias de tubo digestivo alto en estos pacientes.

En la diferencia entre el VPM y la cifra de plaquetas aún no se encuentra la explicación a esto aunque existen múltiples y varios agentes que actúan en diferentes estadios de la trombopoyesis.

El VPM disminuido, también se observa en hemodiálisis, posterior a hemorragias agudas, anemia macrocítica por deficiencia de vitamina B12.

El origen de la disminución en el volumen plaquetario, puede deberse a un defecto en la regulación de la trombopoyesis en la EII que es influenciada por el proceso inflamatorio. Existe evidencia de que el volumen plaquetario está determinado principalmente durante la trombopoyesis y es el resultado de factores que actúan en la médula ósea aunque se desconoce su mecanismo.⁴⁸

La trombopoyetina se ha considerado como un factor crucial que controla la trombopoyesis. A pesar de que el volumen plaquetario en la CUCI activa es reducido, las plaquetas se encuentran aún activas. El incremento en la actividad plaquetaria puede ser responsable del alto riesgo de tromboembolismo en la CUCI.

En nuestros pacientes, curiosamente no se reportó ningún evento tromboembólico a pesar de alto número de plaquetas en la enfermedad severa, debido a que el uso de aminosalicilatos puede proveer un efecto protector aun con uso concomitante de esteroides.

El número plaquetario fue estadísticamente menos impactante que el VPM, se observó aumento plaquetario en pacientes con enfermedad severa con una diferencia estadísticamente significativa.

Cabe mencionar que éstos pacientes persistieron con trombocitosis días posteriores a la inducción de la remisión clínica de la enfermedad. También encontramos cifras de hemoglobina y hematocrito bajas asociadas a enfermedad severa, evidentemente el paciente con CUCI severo sangra y por ende presenta anemia.

Por lo anterior, se considera que una biometría hemática con trombocitosis, VPM, hemoglobina y hematocrito bajos hablan de severidad de la enfermedad, esto es muy útil, ya que en muchas ocasiones el paciente no cuenta con los recursos económicos o con estabilidad clínica necesaria para la realización de otros estudios de extensión para corroborar la severidad de la enfermedad.

XV. CONCLUSIONES:

El presente estudio sugiere que la cifra de plaquetas y el volumen plaquetario pueden considerarse como marcadores para determinar la severidad de la actividad de la CUCI.

El empleo de un parámetro adicional como es el volumen plaquetario medio no implica mayores costos o esfuerzos en la evaluación de la actividad de la EII, mismo que se encuentra significativamente disminuido en pacientes con actividad severa.

Las plaquetas pequeñas pueden estar relacionadas causalmente con el proceso inflamatorio en la enfermedad inflamatoria intestinal.

Los mecanismos que regulan el volumen plaquetario medio permanecen inciertos y constituyen un campo fértil para nuevos estudios.

El grado de severidad de la actividad de la colitis ulcerativa crónica inespecífica se relaciona directamente con alteraciones en la cifra de plaquetas e inversamente con las cifras de VPM, hemoglobina y hematocrito.

Es necesario continuar el seguimiento y aumentar el número de la muestra para corroborar lo anteriormente descrito y dar mayor soporte

a este trabajo.

XVI. TABLAS Y GRÁFICAS:

ESCALA DE MAYO PARA LA VALORACION DE LA ACTIVIDAD DE LA COLITIS ULCERATIVA.

Numero de evacuaciones:

0 = Numero habitual de evacuaciones para el paciente

1 = 1-2 evacuaciones más de lo habitual para el paciente

2 = 3-4 evacuaciones mas de lo habitual para el paciente

3 = 5 o mas evacuaciones de lo habitual para el paciente

*Cada paciente servirá como su propio control para establecer el grado de anormalidad en la frecuencia de evacuaciones.

Sangrado rectal:

0 = Sin sangrado

1 = Estrías sanguinolentas en menos de la mitad de las evacuaciones

2 = Sangrado evidente en la mayoría de las evacuaciones

3 = Hematoquezia

Hallazgos de la rectosigmoidoscopia flexible

0 = Normal o enfermedad inactiva

1 = Enfermedad leve (Eritema, patrón vascular disminuido, friabilidad leve)

2 = Enfermedad moderada (Eritema franco, patrón vascular ausente, friabilidad y erosiones)

3 = Enfermedad severa (Sangrado espontáneo y ulceraciones)

Examen Médico Global

0 = Normal (paciente asintomático, con todas las valoraciones anteriores de 0)

1= Enfermedad leve (Síntomas moderados y RSCF con enfermedad moderada, las valoraciones anteriores deben de corresponder máximo a 1)

2 = Enfermedad moderada (mayor número de manifestaciones clínicas, valoraciones con puntaje máximo de 2)

3 = Enfermedad severa (síntomas y RSCF con puntajes mínimos de 2 y máximos de 3, paciente probablemente hospitalizado y en terapia con esteroides)

**El examen médico global toma en cuenta otros tres criterios, el malestar abdominal diario, la sensación de bienestar y otras observaciones como los hallazgos físicos y el estado general del paciente.

Valoración Funcional del Paciente (esta variable no se incluye en los 12 puntos calculados anteriormente pero se considera una medida de sensación de bienestar al determinar el examen médico global).

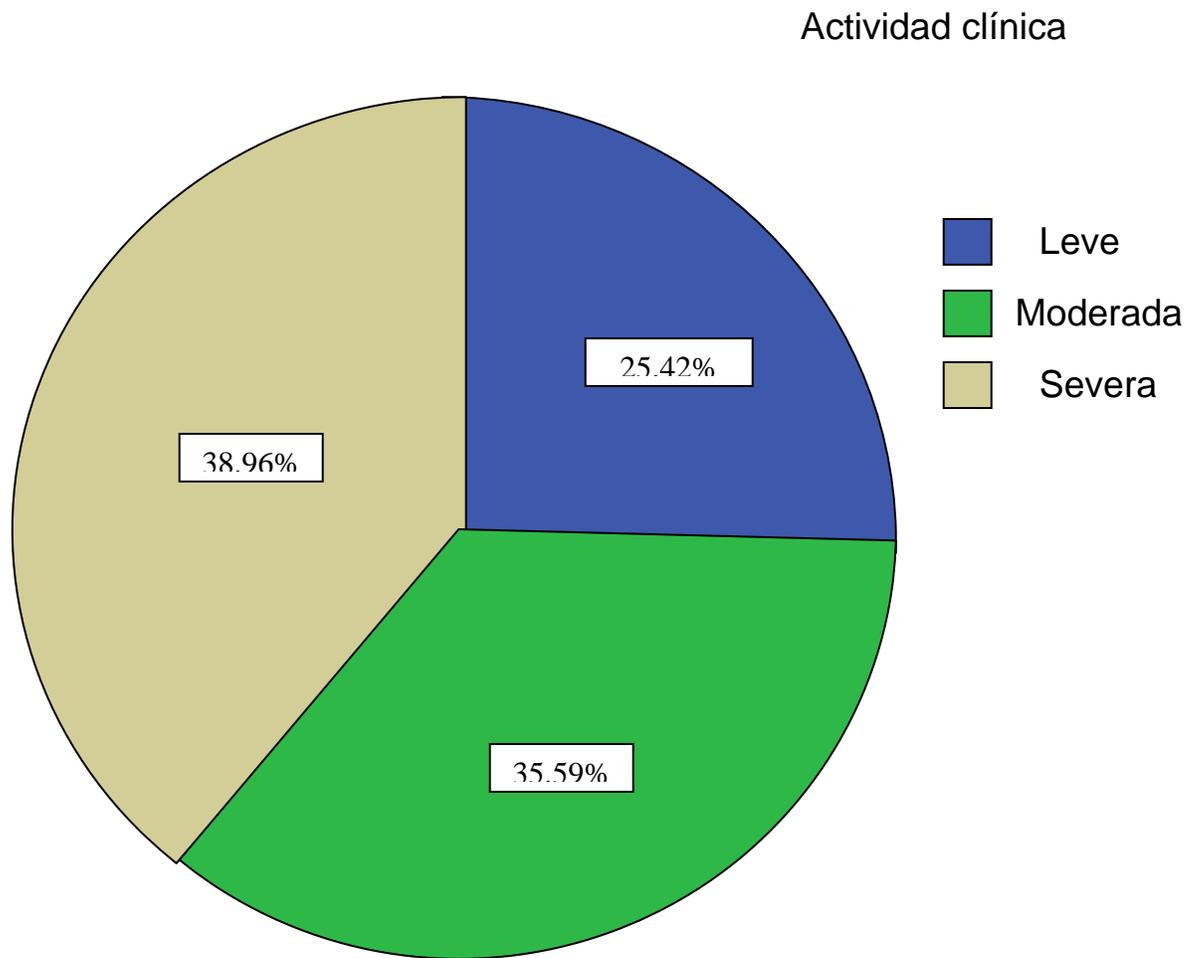
0 = Muy Bien

1 = Bien

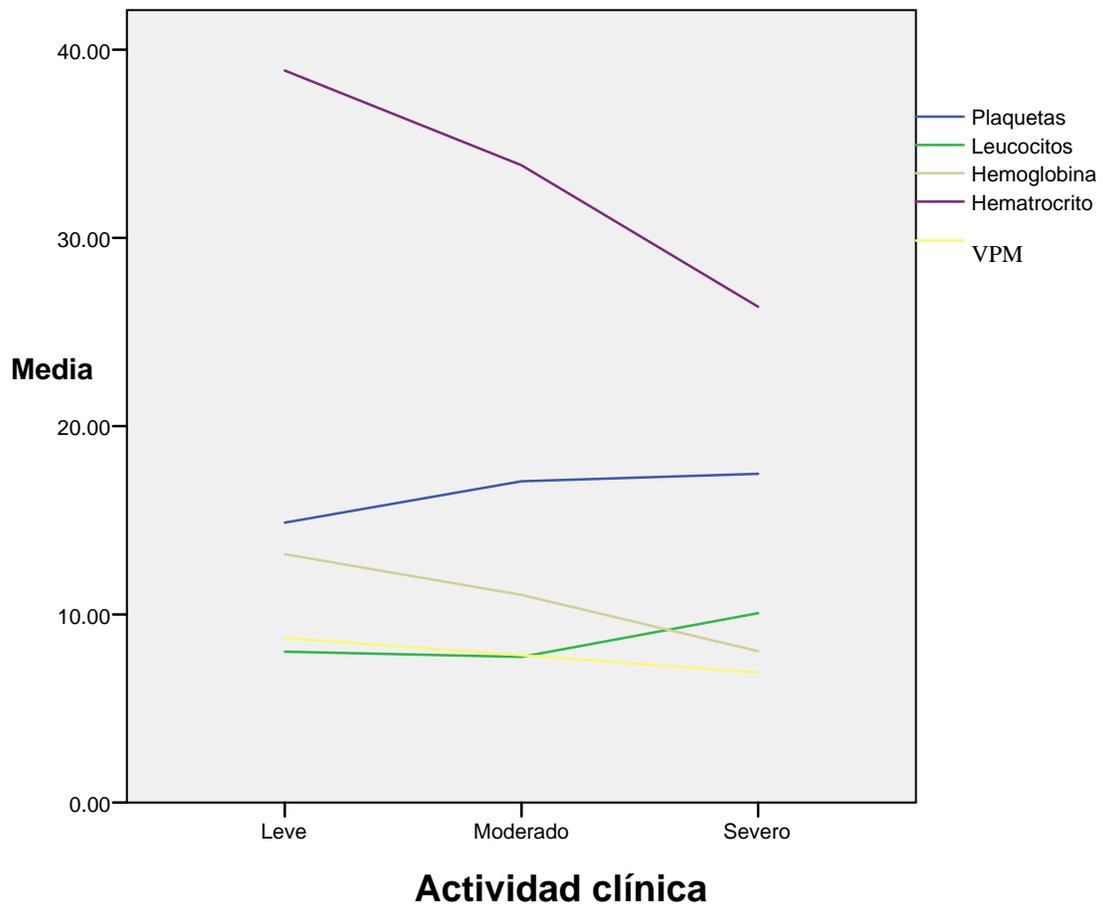
2 = Mal

3 = Muy Mal

Tabla1.- Clasificación de Mayo

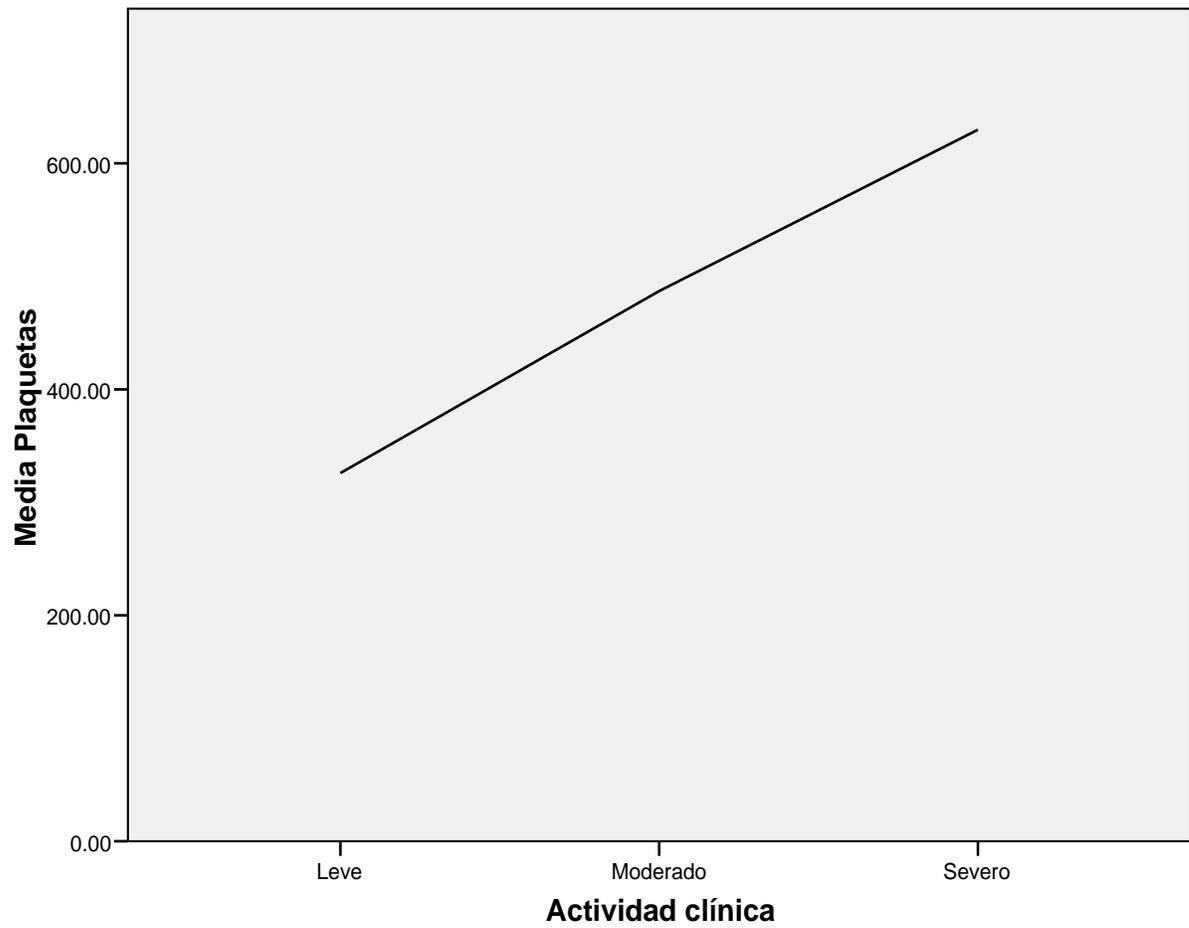


Gráfica 1.- Nivel de severidad de CUCI en la muestra (n=59).



Gráfica 2.- Niveles promedio de la biometría hemática por actividad clínica de CUCI.

Gráfica III. Promedio de Niveles de Plaquetas y Actividad Clínica de la Enfermedad



Variable	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
Leucocitos	3.00	19.90	8.93	3.012
Hemoglobina	3.82	17.10	10.27	2.80
Hematocrito	10.70	48.20	32.88	7.80
Plaquetas	213,000	860,000	502,130	188,450
Volumen plaquetario medio	5.90	19.20	7.8513	2.40
RDW	12.70	22.96	16.71	2.24

Cuadro 1.- Niveles promedio obtenidos en las biometría hemática (N=59).

Actividad clínica		Leucocitos	Hemoglobina	Hematocrito	Plaquetas	Volumen plaquetario medio	RD W
Leve	Promedio	8.27	12.54	38.84	325.86	8.73	14.87
	Desviación estándar	2.19	2.2	5.48	47.26	1.113	1.91
Moderada	Promedio	8.42	10.73	35.44	486.89	7.83	17.06
	Desviación estándar	2.26	2.09	5.63	174.51	.862	1.80
Severa	Promedio	9.84	8.27	26.76	629.67	7.49	17.44
	Desviación estándar	3.84	2.43	6.48	160.235	2.85	2.05
Total	Promedio	8.9	10.27	32.88	502.13	7.85	16.71
	Desviación estándar	3.01	2.80	7.80	188.45	2.40	2.24

Cuadro 2.- Valores de BH clasificados por severidad de la enfermedad.

XVII. ANEXO 1:

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

HOJA DE CONSENTIMIENTO BAJO INFORMACIÓN.

México, D.F: a _____

Nombre del Paciente: _____

El que suscribe la presente, con carácter de paciente (),
Representante legal del paciente () he sido informado por los
facultativos de la Unidad de Coloproctología del Servicio de
Gastroenterología del Hospital General de México de lo siguiente:

Hemos estudiado los síntomas que usted padece y realizado las
exploraciones y estudios oportunos.

XVIII. BIBLIOGRAFIA:

1. Escher JC, Taminau JA, Nieuwenhuis EES, Buller HA, Grand RJ. Treatment of inflammatory bowel disease in childhood: best available evidence. *Inflamm Bowel Dis* 2003;9:34-58.
2. Torsten Kucharzik, Christian Maaser, Andreas Lägering, Martin Kagnoff, Lloyd Mayer, Stephan Targan and Wolfram Domschke. Recent understanding of IBD pathogenesis: Implications for future therapies. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12:1068-83.
3. Poum B, Ekbohm A. Epidemiology of inflammatory bowel disease- methodological considerations. *Dig Liver Dis* 2002;34:364-9.
4. Loftus EV Jr. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology* 2004;126:1504-17.
5. Bossuyt X. Serologic markers in inflammatory bowel disease. *Clinical Chemistry* 2006;52(2):171-86.
6. Danese S, Semeraro S, Papa A, et al. Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterology* 2005;11(46):7227-36.

7. Fefferman DS, Farell RJ. Endoscopy in inflammatory bowel disease: indications, surveillance, and use in clinical practice. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:11-24.
8. Collins Carole and Rampton David S. Platelet dysfunction: a new dimension in inflammatory bowel disease. *Gut* 1995;36:5-8.
9. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis. Final report on a therapeutic trial. *BMJ* 1955;2:1041-8.
10. Naber AH, de Jong DJ. Assessment of disease activity in inflammatory bowel disease; relevant for clinical trials. Netherlands. *The Journal of Medicine*. 2003;61(4):105-110).
11. Canana RB, Terrin G, Rapacciuolo L, Miele E. Faecal calprotectin as reliable non-invasive marker to assess the severity of mucosal inflammation in children with inflammatory bowel disease, *Dig Liver Dis* 2008. In Press.
12. Danese S, de la Motte C, Fiocchi C. Platelets in inflammatory bowel disease: clinical, pathogenic and therapeutic implications. *Am J Gastroenterol* 2004;99(5):938-45.
13. van Wersch JWJ, Houben P, Rijken J. Platelet count, platelet function, coagulation activity and fibrinolysis in the acute phase of

- inflammatory bowel disease. *J Clin Chem Clin Biochem* 1990;28:513-7.
14. Stadnicki A, Gonciarz M, Niewaiarowski TJ, et al. Activation of plasma contact and coagulation systems and neutrophils in the active phase of ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 1997;42:2356-66.
 15. Kaushansky K. Thrombopoietin. *N Engl J Med* 1998;339:746-54.
 16. Bjerregaard LT, Nederby NJ, Fredholm L, et al. Platelet and anticoagulant capacity in patients with inflammatory bowel disease. *Pathophysiology of Haemostasis and Thrombosis* 2002;32:92-6.
 17. Jaremo P, Sandberg-Gertzen H. Platelet density and size in inflammatory bowel disease. *Thromb Haemost* 1996;75:560-1.
 18. Kapsoritakis AN, Koukourakis MI, Sfiridaki A, et al. Mean platelet volume: a useful marker of inflammatory bowel disease activity. *Am J Gastroenterol* 2001;96:776-81.
 19. Pradeepta KS, Dutta U, Ashutosh NA. Pulmonary and hematological alterations in idiopathic ulcerative colitis. *Indian Journal of Gastroenterol* 2003;22(5):176-9.

20. Weksler BB. Platelets. In: Gallin JI, Goldstein IM, Snyderman R, eds. *Inflammation: Basic principles and clinical correlation*. 2nd ed. New York: Raven Press 1992:727-46.
21. Schwartz BS, Monroe MC. Human platelet aggregation is initiated by peripheral blood mononuclear cells exposed to bacterial lipopolysaccharide in Vitro. *J Clin Invest* 1986;78:1136-41.
22. Ameisen JC, Capron A, Joseph M, et al. Aspirin-sensitive asthma: abnormal platelet response to drugs inducing asthmatic attacks. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1985;78:438-48.
23. Larsen E, Celi A, Gilbert GE, et al. PADGEM protein: a receptor that mediates the interaction of activated platelets with neutrophils and monocytes. *Cell* 1989;59:305-12.
24. Kaplanski G, Porat R, Aiura K, et al. Activated platelets induce endothelial secretion of interleukin-8 in Vitro via an interleukin-1 mediated event. *Blood* 1993;81:2492-5.
25. Paulus JM, Aster RH. Platelet kinetics. Production, distribution, life-span and fate of platelets. In: *Hematology*, Eds.: Williams, WL, Beutler E, Elslev AJ, Lichtman MA. New York, McGraw-Hill 1990, p. 1251-60.

26. Pizzulli L, Yang A, Martin JF, et al. Changes in platelet size and count in instable angina compared to stable angina or non-cardiac chest pain. *Eur Heart J* 1998;19:80-4.
27. Gladwin AM, Carrier MJ, Beesley JE, et al. Identification of mRNA for megacariocitos de cadena B -PDGF aislados usando un método nuevo de separación. *Br J Haematol* 1990;35:225-31.
28. Kaplan KL, Owen J. Plasma levels of beta-thromboglobulin and platelet factor 4 as indices of platelet activation in vivo. *Blood* 1981;57:199-202.
29. Webberley MJ, Hart MT, Melikian V. Thromboembolism in inflammatory bowel disease: Role of platelets. *Gut* 1993;34:247-51.
30. Bernstein CN, Blanchard JF, Houston D, Wadja A. The incidence of venous thromboembolic disease among patients with IBD: a population-based study. *Thromb Haemost* 2001;85:430-4.
31. Papa A, Danese S, Piccirillo N, et al. Thrombopoietin serum levels in patients with inflammatory bowel disease with and without previous thromboembolic events. *Hepatogastroenterology* 2003;50(49):132-5.

32. W Miehsler, W Reinisch, E Valic, et al. Is inflammatory bowel disease an independent and specific risk factor for thromboembolism *Gut* 2004;53:542-8.
33. Collins CE, Rampton DS. Platelet dysfunction: a new dimension in inflammatory bowel disease. *Gut* 1995;36(1):5-8.
34. Grip O, Svensson PJ, Lindaren S. Inflammatory bowel disease promotes venous thrombosis earlier in life. *Scand J Gastroenterol* 2000;35:619-23.
35. Talbot RW, Heppell J, Dozois RR, et al. Vascular complications of inflammatory bowel disease. *Mayo Clin Proc* 1986;61:140-5.
36. Larsen TB, Nielsen JN, Fedholm L, et al. Platelets and anticoagulant capacity in patients with inflammatory bowel disease. *Pathophysiol Haemost Throm* 2002;32:92-6.
37. Webberley MJ, Hart MT, Melikian V. Thromboembolism in inflammatory bowel disease: role of platelets. *Gut* 1993;34(2):247-51.
38. Lindmark E, Tenno T, Siegbahn A. Role of platelet P-selectin and ligando CD40 en la inducción de la expresión del factor tisular de monolitos. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20(19):2322-8.

39. Danese S, Katz JA, Saibeni S, et al. Activated platelets are the source of elevated levels of soluble CD 40 ligand in the circulation of inflammatory bowel disease patients. *Gut* 2003;52:1435-41.
40. Tschoepe D, Schwippert B, Schumacher B, et al. Increased p-selectin expression on platelets from capillary whole blood of patients with Crohn's disease. *Gastroenterol* 1993;104:A793.
41. Callan H, Akarsu M, Ali O, et al. Reticulated platelet levels in patients with ulcerative colitis. *Int J Colorectal Dis* 2007;22:1429-35.
42. Palabrita T, Lobb R, Furie BC, et al. Leukocyte accumulation promoting fibrin deposition is mediated in vivo by p-selectin on adherent platelets. *Nature* 1992;359:848-51.
43. Greenfield SM, Pouchard NA, Teare JP, Thompson RPH. Review article: the mode of action of aminosalicylates in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1993;7:369-83.
44. Solem CA, Loftus Jr EV, Tremaine WJ, et al. Correlation of C-reactive protein with clinical, endoscopic, histologic and radiographic activity in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2005;11:707-12.

45. Morowitz DA, Allen LW, Kirsner JB. Thrombocytosis in chronic inflammatory bowel disease. *Ann Intern Med* 1968;68(5):1013-21.
46. Collins CE, Rampton DS. Review article: platelets in inflammatory bowel disease-pathogenetic role and therapeutic implications. *Aliment Pharmacol Ther* 1997;11:237-247.
47. Thompson CB, Eaton KA, Princiotta SM, et al. Size dependent platelet subpopulations: Relationship of platelet volume to ultrastructure, enzymatic activity and function. *Br J Haematol* 1982;50:509-19.
48. Thompson CB, Love DG, Quinn PG, et al. Platelet size does not correlate with platelet age. *Blood* 1983;62:487-94.