



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO**  
**ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA**

**TITULO DEL TRABAJO:**

**"FRECUENCIA DE EVENTOS TROMBÓTICOS EN COLITIS ULCERATIVA CRONICA  
INESPECIFICA"**

**TESIS**

**QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

**PRESENTA:**

**UBALDO RAFAEL VALENCIA ROCHA**

**TUTOR:**

**DR. CARLOS GUTIERREZ CIRLOS-MADRID**  
**MEDICO ADSCRITO AL DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA DEL INSTITUTO**  
**NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN**  
**"SALVADOR ZUBIRAN"**

**MÉXICO D.F A 18 DE NOVIEMBRE DEL 2013**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.

## INDICE

<b>TITULO .....</b>	<b>3</b>
<b>DEFINICION DEL PROBLEMA.....</b>	<b>3</b>
<b>JUSTIFICACIÓN.....</b>	<b>(3-4)</b>
<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>4</b>
<b>FUNDAMENTO TEORICO.....</b>	<b>(5-20)</b>
<b>DISEÑO METODOLÓGICO.....</b>	<b>(21-22)</b>
<b>RESULTADOS.....</b>	<b>(23-29)</b>
<b>DISCUSIÓN.....</b>	<b>(30-32)</b>
<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>33</b>
<b>BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>(34-35)</b>

## **TITULO**

### **FRECUENCIA DE EVENTOS TROMBÓTICOS EN PACIENTES CON EXACERBACION DE COLITIS ULCEROSA CRONICA INESPECIFICA EN EL INNSZ.**

## **DEFINICION DEL PROBLEMA**

Debido a que el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán" es un centro de referencia de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal y que estos presentan exacerbaciones de la enfermedad, es importante conocer la frecuencia de exacerbaciones graves, la de eventos trombóticos durante las mismas y la frecuencia de el uso de trombotprofilaxis durante estos eventos.

## **JUSTIFICACION.**

Se realiza este protocolo debido a que este instituto es centro de referencia nacional de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, por lo tanto es importante conocer la frecuencia de exacerbaciones graves, la frecuencia de eventos trombóticos y de el uso de trombotprofilaxis.

Lo anterior puede servir como el inicio de futuros estudios en el instituto para evaluar si la trombotprofilaxis durante las exacerbaciones graves impacta en la

disminución de eventos trombóticos y por lo tanto en la morbimortalidad de estos pacientes. Es factible la realización de dicho análisis de expedientes ya que como se mencionó anteriormente este instituto es un centro de referencia.

## **OBJETIVO GENERAL**

1. Conocer la frecuencia de eventos trombóticos asociados a exacerbaciones de CUCI , la frecuencia de exacerbaciones graves y la frecuencia del uso de tromboprofilaxis en pacientes con registro en el instituto desde 1980 hasta la fecha.

## **OBJETIVOS ESPECIFICOS**

1. Se revisarán expedientes de pacientes del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” desde 1980 hasta la fecha con el diagnóstico de colitis ulcerosa crónica inespecífica.
2. Se evaluará la frecuencia de eventos trombóticos de cualquier tipo asociado a exacerbaciones de la enfermedad.
3. Se evaluará la frecuencia de exacerbación grave de colitis ulcerosa crónica inespecífica.
4. Se evaluará la frecuencia de uso de tromboprofilaxis durante las exacerbaciones graves.

## FUNDAMENTO TEORICO

La colitis ulcerativa crónica inespecífica es una enfermedad crónica caracterizada por una inflamación difusa limitada al colon. Lo anterior involucra al recto en aproximadamente 95% de los casos y puede extenderse de forma proximal en un patrón simétrico, circunferencial e ininterrumpido que involucra partes de todo el intestino grueso.<sup>(1,2)</sup>

El signo clínico característico es la diarrea con sangre acompañada de urgencia rectal y tenesmo. El curso clínico está caracterizado por exacerbaciones y remisiones, las cuales pueden presentarse de manera espontánea, en respuesta a cambios de tratamiento o por enfermedades intercurrentes. La colitis ulcerativa afecta aproximadamente a 500 000 individuos en los estados unidos con una incidencia de 8-12 personas por 100, 000/año, esta incidencia ha permanecido constante en las últimas 5 décadas.<sup>(1,2)</sup>

En la práctica clínica es importante distinguir una exacerbación grave que puede requerir hospitalización de exacerbaciones moderadas o leves que pueden ser tratadas de forma ambulatoria. La escala más simple, mejor validada y ampliamente usada para identificar las exacerbaciones graves es la de Truelove y Witts. Cualquier paciente que tenga más de 6 evacuaciones con sangre en 24 horas más alguno de los siguientes: taquicardia (>90 lpm), temperatura > 37.8 °C, anemia (Hb < 10.5 g/dL) y una VSG > 30 mm/hr tiene una exacerbación grave de la enfermedad.<sup>(3)</sup>

Esta escala ha sido usada en 20/32 estudios de tratamiento intravenoso intensivo para CUCI grave. Como se menciona anteriormente solo se requiere un criterio además de las evacuaciones con sangre (>6/día) para definir una exacerbación grave.<sup>(3)</sup>

Se recomienda la realización de rectosigmoidoscopia antes del inicio del tratamiento. Las biopsias de la mucosa rectal ayudan a excluir enfermedades que pueden presentarse con síntomas similares como infección por citomegalovirus, prolapso de la mucosa rectal, enfermedad de Crohn o sangrado por hemorroides.

La exacerbación grave de colitis ulcerativa es una condición potencialmente fatal. En 1955 con la introducción de los esteroides la mortalidad disminuyó a 7% comparado con el 24% en el grupo que recibió placebo y se considera que actualmente es menor al 1% en centros de referencia. De cualquier forma la respuesta de las exacerbaciones graves de CUCI a esteroides ha permanecido igual durante los últimos 50 años.<sup>(2,3)</sup>

Los esteroides intravenosos continúan como la piedra angular en el tratamiento de las exacerbaciones graves, sin embargo algunos fármacos como la ciclosporina, tacrolimus o infliximab pueden ser utilizados.<sup>(1,2,3)</sup>

El tratamiento con esteroides no debe ser retrasado por esperar los resultados de cultivos. Las dosis recomendadas son por ejemplo 40 mg de metilprednisolona o hidrocortisona 100 mg tres o cuatro veces al día. Se ha observado que dosis mas altas a las anteriormente mencionadas no han

mostrado mayor eficacia pero dosis menores si son menos efectivas. La administración en bolos es similar a la administración en infusión. El tratamiento usualmente se administra durante 5 días ya que extender el tratamiento a 7-10 días no ofrece mayor beneficio.

Dentro de las medidas recomendadas además de los esteroides se encuentran: corrección de electrolitos ya que la hipokalemia o hipomagnesemia pueden promover la dilatación tóxica, la realización de rectosigmoidoscopia, toma de coprocultivos y toxina para *Clostridium difficile*, heparina subcutánea para reducir el riesgo de tromboembolismo, soporte nutricional en el paciente desnutrido, uso de antibióticos solo si una infección es considerada y transfusiones para mantener los niveles de hemoglobina por arriba de 10 g/dl.<sup>(3)</sup>

La asociación entre enfermedad inflamatoria intestinal y trombosis fue observada desde 1936 por Borgen y Barker. Cerca de 77 años después no existen estrategias óptimas de prevención para reducir complicaciones tromboembólicas en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal.<sup>(1,4)</sup>

La inflamación y coagulación están íntimamente relacionadas en la patogénesis de muchas enfermedades.

La enfermedad de Crohn y la colitis ulcerativa pueden manifestarse con inflamación de manera localizada o sistémica. La activación de la cascada de la coagulación se da durante la inflamación. Citocinas proinflamatorias como IL-6 activan la coagulación sin activar la fibrinólisis. Se ha demostrado que existen niveles elevados del factor de Von Willebrand en pacientes con enfermedad

inflamatoria intestinal. La fibrinólisis esta disminuida en pacientes con esta enfermedad, con niveles disminuidos de actividad de tPA y niveles incrementados de inhibidores del activador del plasminógeno. Por lo tanto la inflamación representa un estado de hipofibrinolisis promoviendo un estado hipercoagulable. <sup>(1,5,6,8)</sup>

La incidencia de eventos tromboembólicos en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal va del 1% al 7% en estudios clínicos y del 39%-41% en estudios post-mortem.

Algunos estudios han estimado que pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal tienen tres veces más riesgo de padecer trombosis venosa profunda en comparación con la población normal. La razón de momios se incrementa a 8.4 veces durante las exacerbaciones y mas en el contexto de en pacientes ambulatorios. El riesgo incrementado de eventos trombóticos permanece elevado incluso después de controlar variables como número de procedimientos quirúrgicos, embarazo, uso de anticonceptivos orales, tabaquismo e índice de masa corporal.

El involucro del colon en los pacientes con enfermedad de Crohn o en pacientes con CUCI con pancolitis son asociados con TVP. <sup>(5)</sup>

En un estudio retrospectivo el 25% de los pacientes presentaron TVP después de ser sometidos a proctocolectomía total y el riesgo de recurrencia de TVP no mejoro después del procedimiento quirúrgico.

Hasta el 87% de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal tienen otros factores de riesgo para presentar TVP como inmovilización , cirugías recientes, cáncer o enfermedades procoagulantes.<sup>(1,2,3,5)</sup>

Al igual que los pacientes sin enfermedad inflamatoria intestinal, los sitios más frecuentes de trombosis son el sistema venoso profundo y a nivel pulmonar . Otros sitios frecuentes son: trombosis del seno venoso, trombosis portal, mesentérica y de las venas retinianas. El riesgo de cardiopatía isquémica esta incrementado en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (1.26)mientras que el riesgo de enfermedad cerebrovascular solo esta aumentado en pacientes que padecen CUCI (1.32).

La trombofilia se refiere a la susceptibilidad a padecer eventos trombóticos y es asociada a enfermedades congénitas o adquiridas, medicamentos o estados fisiológicos. En pacientes sanos los estudios para descartar trombofilias no están recomendados en ausencia de trombosis. Cuando existe historia familiar de trombosis, la evaluación para descartar trombofilia debe realizarse de manera inicial en el individuo afectado y en los demás miembros posteriormente si es posible.<sup>(1)</sup>

La enfermedad inflamatoria intestinal es en si un estado trombofilico el cual incrementa al asociarse con otros factores de riesgo como inmovilidad, cirugía reciente, colocación de catéteres, deshidratación, desnutrición e inflamación. Los estudios para descartar la presencia de trombofilias en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal cambian muy pocas veces la decisión de iniciar trombopprofilaxis y por lo tanto no se recomienda realizarlos de manera

rutinaria. Este tipo de estudios se recomiendan en el contexto de trombofilias familiares y en investigación. (1,5)

La tasa de trombofilias identificadas en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal y trombosis venosa profunda se estima en 33% de los casos lo cual es similar a los pacientes sin enfermedad inflamatoria intestinal. Las trombofilias mas frecuentemente reportadas son la mutación del factor V de Leiden seguida de la hiperhomocisteinemia y finalmente la elevación de los títulos de los anticuerpos antifosfolipidos. Múltiples estudios han valorado el posible papel del factor V de Leiden en la etiología de la enfermedad inflamatoria intestinal y ninguno ha mostrado dicha asociación. La mutación del factor V de Leiden se observa con frecuencia similar en pacientes con trombosis y enfermedad inflamatoria intestinal y trombosis sin dicha patología. Por lo tanto la mutación del factor V de Leiden no es en si mismo un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedad inflamatoria intestinal aunque es un claro factor de riesgo para el desarrollo de eventos trombóticos en esta población.(1,5)

La prevalencia de las deficiencias de proteínas C, S y antitrombina III no se encuentra aumentada en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal independientemente de si estos tienen el antecedente de trombosis venosa profunda. La prevalencia de disfibrinogenemias y deficiencias del plasminógeno son alteraciones raras y su asociación con la enfermedad infamatoria intestinal no ha sido estudiada.

Los anticuerpos antifosfolipidos son un grupo de anticuerpos protrombóticos adquiridos en enfermedades inflamatorias, post-infeccion, embarazo y otras

enfermedades, este grupo incluye anticoagulante lúpico, anti-cardiolipina y anti B-2 glicoproteína cada uno de los cuales requiere una prueba específica para su detección. Diferentes pruebas varían en la valoración de los diferentes anticuerpos, tipo de enfermedad inflamatoria intestinal y actividad de la enfermedad por lo tanto la verdadera prevalencia de anticuerpos antifosfolípido en este contexto permanece en duda. La prevalencia de los anticuerpos anti-cardiolipina se encuentra elevada en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal pero su asociación con trombosis es menos clara. Por otro lado no se detectó anticoagulante lúpico en una serie de 16 pacientes con enfermedad de Crohn. En otro estudio los anticuerpos anti-B2 glicoproteína se aislaron únicamente en 11 de 108 pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal en comparación con 11/108 de los controles. Con base en lo anterior se concluye que estudios que muestren niveles de anticuerpos antifosfolípido en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal son necesarios.<sup>(1)</sup>

Niveles elevados de homocisteína en orina y sangre son asociados con trombosis. Múltiples condiciones adquiridas pueden causar niveles elevados de homocisteína dentro de los cuales se incluyen deficiencia de folatos y vitamina B12. Un estudio reportó niveles elevados de homocisteína y niveles bajos de folatos en 63 pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal y ninguno de los controles. Es importante mencionar que ninguno de los pacientes incluidos en el estudio presentó complicaciones trombóticas. La deficiencia de ácido fólico asociada a fármacos fue la explicación más clara para la hiperhomocisteinemia en estos pacientes.<sup>(1)</sup>

La presencia de aumento de volumen en una extremidad acompañado de plétora yugular, edema o dolor es indicativo de insuficiencia venosa y requiere una pronta evaluación para descartar tromboembolia pulmonar. El ultrasonido doppler es un método no invasivo y por lo general disponible para el diagnóstico de trombosis venosa profunda entre la vena poplítea y el canal inguinal. Los pacientes con un estudio de imagen negativo y una fuerte sospecha clínica deben ser evaluados con un estudio de imagen más sensible (por ejemplo venografía) que incluya imágenes de las venas de la pelvis y de la vena cava inferior.

La disnea de aparición súbita, taquipnea e hipoxemia son datos que nos deben hacer sospechar de la presencia de tromboembolia pulmonar, el dolor torácico puede no estar presente y es más común en tromboembolia periférica la cual a menudo es más pequeña y causa dolor a través de la proximidad con la inervación de la pleura. Los estudios diagnósticos varían dependiendo de la institución pero la tomografía de alta resolución es razonablemente sensible para émbolos clínicamente significativos, otras técnicas incluyen angio-tomografía, angiografía pulmonar y pruebas de ventilación perfusión.

Cefalea, vomito, visión borrosa y alteración del estado mental son datos que obligan a la realización pronta de una imagen para valorar la vasculatura del SNC, especialmente porque la exploración física puede ser normal o mostrar la presencia de papiledema, neuropatía focal o encefalopatía. Una adecuada comunicación entre el clínico y el radiólogo es necesaria para descartar la presencia de una posible trombosis del seno venoso en este tipo de pacientes.

Si se encuentra disponible la venografía-CT ha mejorado la sensibilidad para el diagnóstico de trombosis del seno venoso. Cuando se encuentre disponible, la MRI o venografía-MR es preferida para la imagen del sistema venoso, para demostrar un infarto adyacente y minimizar la radiación. <sup>(1,10,13)</sup>

Las complicaciones tromboticas arteriales son infrecuentes en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal aunque el trauma vascular y la presencia de anticuerpos antifosfolipidos incrementan este riesgo. Eventos vasculares cerebrales raramente han sido descritos en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal y usualmente tienen un origen embólico. Los eventos embólicos a las arterias cerebrales se originan en el corazón (cirugías arritmia, estasis venosa), arterias carótidas o pueden representar émbolos paradójicos a través de shunts de derecha a izquierda. Imágenes a través de MRI son recomendadas para evaluar déficits de aparición súbita o alteración en el estado de alerta.<sup>(10)</sup>

Todos los pacientes con tromboembolia pulmonar o complicaciones tromboembolicas arteriales deben recibir una valoración por un cardiólogo para evaluar la presencia de hipertensión pulmonar, comunicación intracardiaca y fuentes cardioembólicas. La ecocardiografía para descartar fuentes cardioembólicas esta indicada en el contexto de un evento vascular cerebral y tromboembolia pulmonar.<sup>(1)</sup>

Muchos de los medicamentos usados como tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal tienen efectos antitrombóticos sin embargo la talidomida es una excepción y puede incrementar el riesgo de trombosis.<sup>(9)</sup>

Muchos de los datos en este sentido provienen de reportes de tratamiento de mieloma múltiple, sin embargo existen reportes que muestran asociación entre TVP y talidomida en pacientes sin enfermedades malignas.

Los esteroides permanecen como la piedra angular en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal.. La actividad de tPA, un fibrinolítico endógeno es suprimida por los esteroides. Estos medicamentos limitan la disponibilidad de ácido araquidónico el cual se requiere para la síntesis de prostaciclina en la pared vascular. La disminución de los niveles de prostaciclina favorecen la vasoconstricción, la formación de trombos y la liberación de factor de crecimiento derivado de plaquetas. A pesar de estos datos los esteroides permanecen como una herramienta importante en el tratamiento de la EEI.

La azatioprina y la 6-mercaptopurina son medicamentos frecuentemente utilizados en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal. Se ha demostrado que la azatioprina inhibe la agregación plaquetaria in vitro. Existen reportes que sugieren que ambos medicamentos inducen resistencia a la warfarina por un mecanismo desconocido. Esta interacción requiere el incremento de la dosis de warfarina una vez que se inicia tratamiento con estos medicamentos. Lo anterior puede ser relevante en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal tratados con warfarina.

La ciclosporina y el tacrolimus son a menudo medicamentos utilizados en el control de resistencia a esteroides, colitis en pacientes no candidatos para colectomía o como puente para la cirugía. La trombogenicidad con la ciclosporina ha sido reportada in vivo e in vitro. Los estudios in vitro muestran

que la ciclosporina incrementa la agregación plaquetaria y la activación de las células endoteliales. La ciclosporina se ha asociado con fibrinólisis y disminución en los niveles de antitrombina III. Los estudios en vivo reportan manifestaciones trombóticas en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal con ciclosporina, usualmente trombosis venosa profunda o tromboembolia pulmonar, sin embargo hay reportes de caso de trombosis del seno venoso y trombosis de la vena renal. Estudios prospectivos y mas recientes no han mostrado incremento en eventos tromboembólicos asociados a terapia con ciclosporina. Por lo anterior es difícil concluir si la ciclosporina puede ser o no protrombótica en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal<sup>(1,11)</sup>

El infliximab y adalimumab son anticuerpos anti-TNF una citocina proinflamatoria, potencialmente procoagulante y elevada en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. El TNF alfa induce una respuesta protrombótica en el endotelio vascular al incrementar la adhesión de leucocitos, la transmigración endotelial y al producir alteraciones en el sistema de coagulación. Las células activadas o apoptóticas liberan micropartículas procoagulantes de su membrana, un incremento de dichas micropartículas se ha observada en pacientes con enfermedad de Crohn y colitis indeterminada con disminución después del inicio e tratamiento con infliximab.<sup>(1,12)</sup>

La trombopprofilaxis puede ser dividida en tres categorías: mecánica (no farmacológica), primaria y secundaria. La trombopprofilaxis no farmacológica es empleada en pacientes con alto riesgo de sangrado o con riesgo trombótico y que no cumplen con las recomendaciones actuales para profilaxis con

medicamentos. La profilaxis primaria se refiere a la prevención del primer evento trombótico en pacientes con trombofilia asintomática. Finalmente la tromboprofilaxis secundaria se refiere a la prevención de trombosis recurrente.

Debido a la presencia de factores de riesgo que aumentan la probabilidad de complicaciones tromboembolicas, todos los pacientes hospitalizados con enfermedad inflamatoria intestinal son candidatos a recibir tromboprofilaxis mecánica. La deambulación debe ser constantemente incentivada. Los pacientes que no son capaces de caminar son candidatos al uso de medias compresivas o medias de compresión neumática que aplican presión de manera intermitente a nivel de las extremidades inferiores y mejoran la circulación venosa.<sup>(1,3)</sup>

Los pacientes inmovilizados son buenos candidatos para recibir terapia física y minimizar de esta forma la estasis venosa. La tromboprofilaxis mecánica es también adecuada para pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal que tengan viajes prolongados (mas de 8 horas).

La profilaxis primaria con anticoagulantes es efectiva para reducir las complicaciones trombóticas en pacientes de alto riesgo. En adultos, tres grandes estudios mostraron trombosis venosa profunda en 4-5% de los pacientes con exacerbación y sin profilaxis y aproximadamente una reducción del 50% en los eventos trombóticos con profilaxis con heparina de bajo peso molecular. Basados en estos estudios, las guías clínicas más importantes para la prevención de trombosis venosa profunda en adultos recomienda que los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal hospitalizados que permanecen

en reposo reciban heparina de bajo peso molecular, bajas dosis de heparina no fraccionada o fondaparinux<sup>(14)</sup>. Debido a que los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal tienen a menudo factores de riesgo agregados (catéteres, inmovilidad, inflamación) algunos clínicos inician anticoagulación profiláctica a pacientes hospitalizados<sup>(1,2,3,9)</sup>

La profilaxis secundaria es usada para prevenir la recurrencia de trombosis cuando los factores de riesgo son persistentes. En pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal la profilaxis secundaria debe ser considerada en eventos tromboticos recurrentes, hospitalizaciones prolongadas, en el periodo preoperatorio o uso prolongado de catéteres. Para la prevención de trombosis venosa profunda se prefiere el uso de heparina (usualmente heparina de bajo peso molecular) sobre la warfarina debido a la dificultad para lograr un rango terapéutico con esta última. La dosis preferida para la prevención de trombosis venosa profunda es de 30 mg subcutáneo dos veces al día. Para trombos arteriales, incluyendo EVC isquémico no explicado por disección o causas tromboembólicas, bajas dosis de aspirina es frecuentemente recomendada como profilaxis secundaria.

Además de la aspirina otros agentes como clopidogrel, ticlopidina, cilostazol y dipyridamol han sido usados solos o en combinación en dicho contexto.

El tratamiento de trombosis en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal no es distinto al de pacientes sin esta última.

La utilización de esquemas con dosis bajas de anticoagulantes deben ser aplicados cuando existe un riesgo alto de sangrado. El riesgo de sangrado debe

ser siempre valorado contra la necesidad de anticoagulación. La seguridad de la administración de heparina en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal incluso en aquellos con enfermedad activa y sangrado colorectal se ha establecido a través de numerosos estudios que evalúan a la heparina como tratamiento para dicha enfermedad.

La warfarina es probablemente inferior a la heparina para el tratamiento de trombosis en estos pacientes debido a su variabilidad y a la dificultad de lograr rangos terapéuticos adecuados, sin embargo la warfarina debe de ser considerada para pacientes que recibirán anticoagulación a largo plazo.

La terapia trombolítica es generalmente reservada para pacientes con trombosis masiva o con oclusión vascular que compromete la viabilidad de un órgano, extremidad o la supervivencia del paciente. Ejemplos frecuentes son la presencia de un trombo arterial, trombosis venosa profunda iliofemoral o tromboembolia pulmonar con disfunción cardíaca<sup>(1)</sup>

La pronta valoración por un hematólogo y radiólogo deben ser realizadas cuando se considera la realización de trombolisis. La trombolisis realizada a través de un catéter combinada con anticoagulación sistémica puede mejorar la seguridad y eficacia.

La trombectomía a través de un catéter o por cirugía son consideradas cuando la trombolisis esta contraindicada (usualmente debido al riesgo de sangrado) o no se encuentra disponible.

La colocación de filtros en la vena cava inferior es recomendada en pacientes incapaces de tolerar la anticoagulación o con eventos recurrentes de

embolización a pesar de tratamiento con anticoagulantes. Los filtros en vena cava son también considerados como profilaxis en pacientes de alto riesgo y con trombosis venosas profundas extensas en extremidad inferior.

De manera histórica la trombosis ha sido postulada como parte fundamental en la patogénesis de la enfermedad inflamatoria intestinal. La evidencia incluye datos que muestran que pacientes con hemofilia o enfermedad de Von willebrand tienen menos probabilidad de desarrollar enfermedad inflamatoria intestinal que la población general. La presencia de trombos microvasculares, isquemia intestinal y depósito de fibrina en las biopsias de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal son consistentes con esta hipótesis. Además, datos interesantes en la literatura muestran que la heparina mejora síntomas de colitis en pacientes con colitis inespecífica.<sup>(1,8,9)</sup>

Múltiples estudios han mostrado la eficacia en el tratamiento de exacerbaciones de CUCI con heparina no fraccionada y heparina de bajo peso molecular. Sin embargo estudios aleatorizados no han mostrado esta misma eficacia.

Un meta-análisis con estudios aleatorizados mostro que no hay beneficio al utilizar heparina como tratamiento en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. Una variabilidad importante en la duración del tratamiento, dosis utilizada y tipos de heparina existen en estos estudios. Se ha propuesto que la heparina puede beneficiar a estos pacientes no solo como anticoagulante sino a través de un mecanismo anti-inflamatorio. Un grupo sugiere que la

administración de heparina puede contrarrestar la deficiencia de sindecano-1 la cual se ha descrito en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal.

Estos datos apoyan la teoría de que la heparina puede ser benéfica mas allá de sus efectos meramente anticoagulantes.

## **DISEÑO METODOLÓGICO**

Se trata de un estudio descriptivo, retrospectivo y transversal ya que se analizarán expedientes desde 1980 hasta el 2013 en pacientes con colitis ulcerosa crónica inespecífica.

## **POBLACION Y MUESTRA**

Se revisarán en el archivo clínico expedientes de pacientes que cuenten con el diagnóstico de colitis ulcerosa crónica inespecífica desde 1980 hasta el 2013. La revisión se realizará de marzo a junio del 2013.

## **CRITERIOS DE INCLUSION**

1. Pacientes con diagnóstico confirmado colitis ulcerosa crónica inespecífica con expediente en el instituto.

## **CRITERIOS DE EXCLUSION**

1. Pacientes con seguimiento irregular.
2. Pacientes con expedientes incompletos.

3. Pacientes que ingresaron con proctocolectomía total al instituto.
4. Pacientes que no tengan diagnóstico claramente establecido al momento de la revisión.
5. Pacientes con otros diagnósticos.

## **METODOLOGÍA**

Se revisaron un total de 339 expedientes los cuales fueron obtenidos de la base de datos proporcionada por el departamento de archivo clínico con el diagnóstico de colitis ulcerativa crónica inespecífica. La revisión de expedientes se realizó de marzo del 2013 a junio del 2013 en las instalaciones del departamento de archivo clínico, revisando un máximo de 25 expedientes por día. Para la definición de exacerbación grave de CUCI se utilizó la escala de Trulove-Witts y en algunos pacientes se complementó con estudios endoscópicos.

## RESULTADOS

De el total de expedientes revisados se incluyeron 207 expedientes de los cuales 122 pacientes presentaron una o más exacerbaciones de CUCI.

*Tabla 1. Numero total de expedientes revisados y numero de pacientes que presentaron exacerbaciones graves.*

<b>TOTAL DE EXPEDIENTES REVISADOS</b>	<b>NUMERO DE PACIENTES CON EXACERBACIONES</b>
206 (100%)	122 (59.2)

Durante la revisión de expedientes se pudo constatar que varios pacientes presentaron más de una exacerbación teniendo un total de 178 exacerbaciones como se describe a continuación.

*Tabla 2. Numero total de exacerbaciones de CUCI grave por paciente.*

No. DE EXACERBACIONES	No. DE PACIENTES		TOTAL DE EXCERBACIONES
1	79	(64.7%)	79
2	26	(21.3%)	52
3	10	(8.1%)	30
4	2	(1.6%)	8
5	1	(0.8%)	5
<b>TOTAL</b>	<b>122</b>		<b>174</b>

De el total de exacerbaciones que se presentaron solo en 28 casos se administró tromboprofilaxis como se describe a continuación.

*Tabla 4. Número total y porcentaje de pacientes que usaron tromboprofilaxis durante las exacerbaciones.*

No. EXACERBACIONES	PORCENTAJE	TROMBOPROFILAXIS	PORCENTAJE
174	100%	28	16.09%

De el total de exacerbaciones se observaron 9 eventos tromboticos como se describe en la tabla 5, uno de ellos en un paciente con CUCI y poliarteritis nodosa.

*Tabla 5. Número total de pacientes y porcentaje de eventos tromboticos durante las exacerbaciones.*

<b>EXACERBACIONES</b>	<b>TROMBOSIS</b>
174 (100%)	8 (4.5%)

De los pacientes que presentaron algún evento trombotico solo uno recibió tromboprolifaxis con heparina no fraccionada como se muestra a continuación en la tabla 6.

*Tabla 6. Numero total y porcentaje de pacientes con algún evento trombotico que recibieron tromboprolifaxis.*

<b>No. DE EVENTOS TROMBOTICOS</b>	<b>USO DE TROMBOPROLIFAXIS</b>
9(100%)	1(11%)

En la tabla 7 podemos observar el tipo de heparina utilizada en los pacientes que recibieron tromboprolifaxis. La mas utilizada fue la nadroparina.

*Tabla 7. Tipo de heparina usada como tromboprolifaxis durante las exacerbaciones graves.*

<b>FARMACO</b>	<b>NUMERO</b>	<b>PORCENTAJE</b>
Heparina no fraccionada	12	42.8
Heparina de bajo peso molecular	16	57.2
<b>TOTAL</b>	<b>28</b>	<b>100</b>

En la tabla 8 podemos observar los sitios anatómicos afectados en los pacientes que presentaron algún evento trombótico. Como podemos observar la afección a miembros inferiores fue la mas frecuente.

*Tabla 8. Frecuencia de los sitios anatómicos afectados durante los eventos trombóticos.*

<b>SITIO AFECTADO</b>	<b>NUMERO</b>
Miembros inferiores	6
Brazos	1
Vena cava inferior	1
Miembro pélvico+ vena cava inferior	1
<b>TOTAL</b>	<b>9</b>

En la tabla numero 9 podemos observar los distintos tratamientos administrados durante las exacerbaciones graves siendo el mas frecuente la combinación de hidrocortisona con mesalazina.

*Tabla 9. Tipo de tratamiento administrado durante las exacerbaciones de CUCI grave.*

<b>TRATAMIENTO</b>	<b>NUMERO</b>	<b>PORCENTAJE</b>
Azatioprina /mesalazina	7	<b>4.0</b>
Prednisona/mesalazina	7	<b>4.0</b>
Metilprednisolona/sulfasalazina	1	<b>0.57</b>
Prednisona/azatioprina	5	<b>2.8</b>
Azatioprina/azulfidina	1	<b>0.57</b>
Azulfidina	3	<b>1.7</b>
Ciclosporina	1	<b>0.57</b>
Hidrocortisona/mesalazina	149	<b>85.6%</b>
<b>TOTAL</b>	<b>174</b>	<b>100%</b>

La tabla número 10 muestra el tipo de tratamiento utilizado en pacientes con exacerbaciones que presentaron algún evento trombótico siendo de nueva cuenta el mas frecuente la combinación de hidrocortisona y mesalazina.

*Tabla 10 Tratamiento administrado administrado a pacientes con complicaciones trombóticas.*

<b>TRATAMIENTO</b>	<b>NUMERO</b>	<b>PORCENTAJE</b>
Hidrocortisona/mesalazina	4	50
Prednisona/mesalazina	3	37.5
Azatioprina/mesalazina	1	12.5
<b>TOTAL</b>	<b>8</b>	<b>100</b>

A continuación se muestra los sitios mas frecuentemente afectados durante las exacerbaciones observados por colonoscopia siendo la el recto y la región de sigmoides los mas afectados.

Tabla 11. Hallazgos colonoscópicos durante las exacerbaciones graves.

<b>AREA AFECTADA</b>	<b>NUMERO</b>	<b>PORCENTAJE</b>
Recto-sigmoides	62	79.4
Pancolitis	13	16.6
Hemicolon	3	3.8
<b>TOTAL</b>	<b>78</b>	<b>100</b>

En la tabla numero 12 se enlistan las principales causas de exclusión de expedientes, la principal causa fue que los pacientes contaban con diagnósticos diferentes a CUCI o que el diagnóstico cambió a lo largo del tiempo.

Tabla 12. Causas de exclusión de expedientes revisados.

<b>CAUSAS DE EXCLUSIÓN DE EXPEDIENTES</b>	
Otros diagnósticos	58
Seguimiento irregular	48
Tratamiento quirúrgico al ingreso	26
<b>TOTAL</b>	<b>132</b>

Finalmente se utilizaron pruebas de Mann-Whitney, Chi cuadrada y Fisher para evaluar si existía diferencia en edad, la presencia de exacerbaciones y sitio anatómico afectado en relación a eventos trombóticos sin encontrar diferencias estadísticas como se muestra en la tabla 13.

Tabla 13.

TROMBOSIS			
	SI	NO	p
EDAD	47.5(14.59)	46.68 (15.11)	0.674
EXACERBACIONES			
SI/NO	8/9 (88%)	122/197 (61.9%)	0.159
TROMBOPROFILAXIS	1/9(11.1)	27/165 (16.3)	
COLONOSCOPIA			
Recto-sigmoides	4/62(6.4%)		
Pancolitis		0/13 (0)	0.53
Hemicolon		0/3(0)	

## **DISCUSIÓN**

Durante la realización del presente trabajo pudimos observar que de los 206 pacientes que fueron incluidos en el análisis 122 de ellos presentaron exacerbaciones graves de la enfermedad contrasta con estudios reportados en la literatura donde la prevalencia fue del 17.6% (109/619) pacientes analizados.. Una posible explicación al respecto puede ser la variabilidad en la definición para definir una exacerbación grave de la enfermedad.

Por otro lado pudimos observar que el 64 % de los pacientes analizados han tenido al menos una exacerbación de la enfermedad y que existe un porcentaje bajo (0.8%) de pacientes que incluso han presentado hasta 5 exacerbaciones graves.

Durante el análisis de los expedientes también observamos que la frecuencia de eventos trombóticos en pacientes con exacerbaciones graves fue del 4.5% lo cual coincide con lo reportado en la literatura (1-7%). En relación a lo anterior llama la atención que solo en el 16% de las exacerbaciones (28) se administró trombopprofilaxis cuando lo anterior es una medida recomendada en las principales guías de exacerbaciones graves de CUCI y anticoagulación. Lo anterior puede explicarse ya que en el contexto clínico es importante valorar el riesgo beneficio de anticoagular o no a los pacientes y es finalmente el médico y su juicio clínico los responsables de tomar esta medida.

Por otro lado llama la atención que de los 9 pacientes que presentaron algún tipo de trombosis solamente uno recibió trombopprofilaxis lo cual es importante dada

la clara asociación de exacerbaciones graves y eventos trombóticos descrita en la literatura.

Todos los pacientes con exacerbaciones graves permanecieron hospitalizados lo cual puede considerarse como cierto grado de inmovilidad, ninguno de ellos tomaba estrógenos. De los pacientes con eventos trombóticos solamente uno presentaba alguna enfermedad concomitante que agravara su estado inflamatorio (poliarteritis nodosa).

De los pacientes que recibieron tromboprofilaxis el 57.2 % recibió esta medida con heparina de bajo peso molecular, específicamente nadroparina lo cual se explica porque es el fármaco con el cual contamos en este instituto y el 42.8 recibió tromboprofilaxis con heparina convencional. En la mayoría de los expedientes no existe explicación clara de la decisión de elegir entre una y otra por lo que no se abordó de manera mas profunda este aspecto.

Como se describe en la literatura el sitio mas afectados en los pacientes que presentaron eventos trombóticos fue el sistema venoso profundo de los miembros inferiores en el 6 de los 9 pacientes con esta complicación. Llama la atención que ninguno de los pacientes que presentaron esta complicación tuvo tromboembolia pulmonar, probablemente no se indago más al respecto porque el hecho de hacerlo no cambiaria de manera drástica el manejo final que es la anticoagulación total en la mayoría de los casos.

El tratamiento mas utilizado durante las exacerbaciones fueron los esteroides en combinación con mesalazina lo cual coincide con las recomendaciones hechas

en la literatura, de la misma forma la combinación de esteroide con mesalazina fue el tratamiento mas comúnmente administrado a los pacientes con exacerbaciones graves y trombosis.

Finalmente otro aspecto que coincide con lo reportado en la literatura es que la afección a recto fue la más frecuente en la revisión realizada por nosotros. Muchos de los pacientes no contaban con estudios colonoscópicos ya que algunos contaban con estudios de imagen en los cuales se demostraba perforación y algunos otros por su respuesta favorable al tratamiento.

## CONCLUSIONES

El presente trabajo es un estudio transversal, descriptivo y retrolectivo en el cual se revisaron 339 expedientes de 1400 disponibles en el archivo con el diagnóstico de colitis ulcerativa crónica inespecífica. Únicamente describimos las frecuencias de las exacerbaciones graves de la enfermedad, la frecuencia de el uso de tromboprofilaxis en este escenario y la frecuencia de eventos trombóticos en este tipo de pacientes. La mayoría de las cuales coinciden con lo reportado en la literatura.

Lo anterior nos limita la posibilidad de realizar recomendaciones en relación a si existe una clara asociación entre exacerbaciones graves y eventos tromboticos en los expedientes analizados a pesar de que en lo descrito en la literatura muestra que dicha asociación existe.

Probablemente se requieran análisis prospectivos al respecto que permitan con base en resultados recomendar o no dar tromboprofilaxis a estos pacientes ya que la frecuencia de eventos tromboticos y la morbilidad asociada no es despreciable.

## BIBLIOGRAFIA

1. Naamah LZ. Thrombosis and inflammatory bowel disease: A call for improved awareness and prevention. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17: 458-470
2. Asher K. Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College of gastroenterology, practice parameters committee. *Am J Gastroenterol* 2010; 105:501-523
3. S.L.P Travis. European evidence-based consensus on the management of ulcerative colitis: Current management *Journal of Crohn's and colitis.* (2008) 2, 24-62
4. Bargen JA, Barker NW. Extensive arterial and venous thrombosis complicating chronic ulcerative colitis. *Arch Intern Med.* 1936;58: 17–31.
5. Rosendaal FR. Venous thrombosis: a multicausal disease. *Lancet.* 1999;353:1167–1173.
6. De Jong E, Porte RJ, Knot EA, et al. Disturbed fibrinolysis in patients with inflammatory bowel disease. A study in blood plasma, colon mucosa, and faeces. *Gut.* 1989;30:188–194.
7. Fabi SG, Hill C, Witherspoon JN, et al. Frequency of thromboembolic events associated with thalidomide in the non-cancer setting: a case report and review of the literature. *J Drugs Dermatol.* 2009;8: 765–769.
8. Stevens TR, James JP, Simmonds NJ, et al. Circulating von Willebrand factor in inflammatory bowel disease. *Gut.* 1992;33:502–506.
9. Miehsler W, Reinisch W, Valic E, et al. Is inflammatory bowel disease an independent and disease specific risk factor for thromboembolism? *Gut.* 2004;53:542–548.
10. Novotny DA, Rubin RJ, Slezak FA, et al. Arterial thromboembolic complications of inflammatory bowel disease. Report of three cases. *Dis Colon Rectum.* 1992;35:193–196.
11. Bombeli T, Muller M, Straub PW, et al. Cyclosporine-induced detachment of vascular endothelial cells initiates the intrinsic coagulation system in plasma and whole blood. *J Lab Clin Med.* 1996;127: 621–634.
12. Bradley JR. TNF-mediated inflammatory disease. *J Pathol.* 2008; 214:149–160.
13. Chait P, Dinyari M, Massicotte MP. The sensitivity and specificity of lineograms and ultrasound compared to venography for the diagnosis of central venous line

related thrombosis in symptomatic children: the LUV study [abstract]. *Thromb Haemost.* 2001;(suppl):P697.

14. Cohen AT, Davidson BL, Gallus AS, et al. Efficacy and safety of fondaparinux for the prevention of venous thromboembolism in older acute medical patients: randomised placebo controlled trial. *BMJ.* 2006;332:325–329.

15. Venous thromboembolism during active disease and remission in inflammatory bowel disease: a cohort study. *Lancet* 2010; 375: 657–63