

◆ MANUSCRITO ORIGINAL

Características clínicas de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal y eventos tromboembólicos

Luis Justino Guerra Montero,¹ Ariel Ingver,¹ Andrea Casañas,¹ Carolina Sosa,² Beatriz Iade¹

¹ Clínica de Gastroenterología Dr Henry Cohen. Hospital de Clínicas Dr Manuel Quintela, Montevideo, Uruguay.

² Cátedra de Hematología. Departamento Clínico de Medicina. Hospital de Clínicas Dr Manuel Quintela, Montevideo, Uruguay.

Acta Gastroenterol Latinoam 2010;40:134-141

Resumen

Objetivo. Determinar las características clínicas de los pacientes con eventos tromboembólicos (ETE) ingresados en el Registro Nacional de Enfermedades Inflamatorias Intestinales del Uruguay (RNEII). **Material y métodos.** Se realizó un análisis retrospectivo en la base de datos de 515 pacientes ingresados al RNEII. Se revisaron las historias clínicas de 23 casos con diagnóstico de trombosis profunda (diagnóstico por imágenes) y/o trombosis venosa superficial (diagnóstico clínico). **Resultados.** El análisis de los veintitrés casos determinó que 8 pacientes con ETE fueron excluidos por no cumplir los criterios de inclusión. De los restantes quince pacientes (2,9%), edad promedio de 42.1 años (rango: 12-64), 11 tenían colitis ulcerosa crónica (CUC) y 4 enfermedad de Crohn (EC). El 40% presentó el evento antes de los 40 años y la mortalidad fue de 6,7%. El 53,3% se hallaba en actividad al momento de presentar el ETE. El 63,6% de los pacientes con CUC presentó colitis extensa, mientras que el 100% de los pacientes con EC tenían afectación colónica. El 46,7% presentó otra manifestación extraintestinal, especialmente en el grupo con CUC. La trombosis venosa profunda fue el ETE más frecuente (66,7%). El 40% de los pacientes reiteraron más de un ETE. **Conclusiones.** Los ETE en la enfermedad inflamatoria intestinal son un factor de morbimortalidad importante, dado que pueden ocurrir en jóvenes, ser recidivantes y presentarse en localizaciones inusuales. Los ETE se pueden observar tanto en periodos de actividad como de remisión, se relacionan más frecuentemente con la extensión de la enfermedad, la localización colónica y las manifestaciones extraintestinales.

Correspondencia: Beatriz Iade
Av. Italia SN Montevideo. Uruguay.
Tel/Fax: (5982) 4808472/ (5982) 9081818
Cel: (5989) 962 1367
E-mail: beatriz.iade@gmail.com

Palabras claves. Enfermedad inflamatoria intestinal, trombosis venosa, tromboembolismo, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn.

Clinical characteristics of patients with inflammatory bowel disease and thromboembolic events

Summary

Objective. To determine the clinical characteristics of patients with thromboembolic events (TEE) included in the National Register of Inflammatory Bowel Diseases of Uruguay (RNEII). **Material and methods.** From the RNEII database of 515 patients, an analysis of case series was made. Medical records of 23 patients with diagnosis of ETE were reviewed. Image studies were required for diagnosis of deep thrombosis, while superficial thrombophlebitis diagnosis was clinical. **Results.** Eight patients who did not meet the inclusion criteria were excluded. Of the remaining fifteen patients (2.9%), 11 had ulcerative colitis (CUC) and 4 Crohn's disease (CD). The mean age was 42.1 years (range 12 to 64 years). 40% presented this complication before the 40 years old and the mortality caused by TEE was 6.7%. 53.3 of cases had active disease when the TEE presented. 63.6% of CUC patients developed an extensive colitis, while 100% of patients with CD had colonic involvement. Another extraintestinal manifestation was seen in 46.7% of patients, specially in the CUC group. Deep vein thrombosis was the most frequent TEE (66,7%). 40% of patients repeated more than one TEE episode. **Conclusions.** TEE in inflammatory bowel disease are an important morbimortality factor because they can occur in young people, be recurrent and affect unusual vascular sites. TEE may be observed in

both active and quiescent disease. They have been more frequently found in patients with extensive disease, colonic involvement and other extraintestinal manifestations.

Key words. *Inflammatory bowel disease, thrombosis.*

Los pacientes con enfermedades inflamatorias intestinales (EII) [colitis ulcerosa crónica (CUC), enfermedad de Crohn (EC) y colitis indeterminada] tienen un mayor riesgo de presentar eventos tromboembólicos (ETE) en comparación con la población general.^{1,2} Por este motivo algunos autores recomiendan indicar heparina en forma profiláctica en pacientes con actividad de la EII, sobre todo si el paciente presenta otros factores de hipercoagulabilidad asociados.²⁻⁵

La alteración de la homeostasis, que lleva a la trombosis en la EII, es un proceso multifactorial, en el cual intervienen varios mecanismos: a) propios de la EII, b) hereditarios, y/o c) adquiridos.

a) La inflamación puede aumentar el riesgo de trombosis ya sea aumentando el número y la actividad de las plaquetas, activando la cascada de la coagulación, disminuyendo la actividad anticoagulante y fibrinolítica o por el aumento de la homocisteinemia como resultado del hipermetabolismo y/o mala absorción de vitaminas.^{6,7}

b) Se han planteado principalmente los siguientes: el déficit de antitrombina III, déficit de proteína S, déficit de proteína C, factor II20210A, factor V Leiden y el síndrome antifosfolipídico, los cuales, de existir, jugarían un rol importante en la patogénesis de los ETE contribuyendo a un estado procoagulante.^{2,8}

c) Dentro de los principales factores de riesgo protrombóticos adquiridos se encuentran la hospitalización, la inmovilidad, la deshidratación, las cirugías y el uso de catéteres venosos centrales. También se ha asociado el consumo de anticonceptivos orales y/o terapias de sustitución hormonal y el tabaquismo. Todo esto produciría disturbios en la homeostasis que comprometería activamente el flujo de la microcirculación, agravando de esa manera el proceso inflamatorio vascular dentro de la pared intestinal y a nivel sistémico.^{6,9,10}

Las complicaciones trombóticas más comunes de la EII son la trombosis venosa profunda (TVP) en los miembros inferiores (MMII) y el tromboembolismo pulmonar (TEP). Los eventos trombóticos en otros sitios suelen ser más raros. Las complicaciones

trombóticas arteriales ocurren con menor frecuencia y la mayoría se producen después de que los pacientes han sido sometidos a cirugía.¹¹

El objetivo de este estudio es determinar las características clínicas de los pacientes con ETE que se encuentran en el Registro Nacional de Enfermedades Inflamatorias Intestinales del Uruguay (RNEII).

Materiales y métodos

Se realizó un análisis retrospectivo de una serie de casos tomando como universo la base de datos de 515 pacientes del RNEII. El RNEII es una base de datos de pacientes (adultos y niños), con diagnóstico de EII creada en el 2005 con el objetivo de llevar un registro de los pacientes con EEI en el Uruguay. Fue aprobado por el Comité de Ética de la Facultad de Medicina y declarado de interés ministerial por el Ministerio de Salud Pública del Uruguay.

El ingreso en el RNEII es a través del médico tratante que completa un formulario que incluye: a) datos personales: edad, sexo, lugar de residencia, antecedentes ambientales, personales y familiares; b) datos sobre la EII: tipo de enfermedad, edad al diagnóstico, localización, curso evolutivo, manifestaciones extraintestinales (entre las que se cuentan los ETE), cirugías, medicamentos y desarrollo de complicaciones.

Criterios de inclusión

Se incluyeron pacientes del RNEII, de cualquier edad, de ambos sexos y con diagnóstico de EII desde 1950 a 2009, que presentaron ETE. Posteriormente se procedió a la revisión de dichas historias clínicas.

Criterios de exclusión

Los siguientes casos fueron excluidos: 1) ETE exclusivamente previo al diagnóstico de EII, 2) pacientes con factores de riesgo para enfermedades arterioscleróticas y que hayan presentado como único ETE infarto de miocardio y/o accidente cerebrovascular, y 3) aborto espontáneo que no se consideró como un ETE.

Definición de las variables

ETE. Trombosis venosa o arterial evidente por la clínica o las imágenes. Se consideraron como eventos separados la TVP seguida de TEP.

Diagnóstico de ETE. Para la trombosis venosa superficial fue suficiente el diagnóstico clínico y para los eventos trombóticos profundos tanto venosos como arteriales se requirió además algún estudio por imágenes según la localización (*eco-doppler*, tomografía computada o centellograma).

Diagnóstico de EII. Se basó en las características clínicas, endoscópicas, radiológicas e histológicas según los criterios de Lennard-Jones y col,¹² que fueron recientemente tomados como criterios diagnósticos por la *European Crohn's and Colitis Organisation* (ECCO).^{13,14}

Localización de la EII. Para CUC y EC se utilizó la clasificación de Montreal (2005).¹⁵

Grado de actividad. Tanto en la CUC como en la EC se consideró el grado de actividad según la clínica.

Trombofilia congénita o adquirida. Presencia de algún factor plasmático procoagulante en valores superiores a lo normal o anticoagulante inferiores a lo normal.

Factores de riesgo de trombosis adquiridos. Hospitalización, cirugías, consumo de anticonceptivos orales y/o terapias de sustitución hormonal y tabaquismo (fumador habitual: por lo menos 1 cigarrillo por día durante los últimos 6 meses, ex-fumador: sin fumar en los últimos 6 meses).

Resultados

De los 515 pacientes registrados en el RNEII, 23 pacientes presentaron ETE. Se descartaron 8 pacientes por no cumplir los criterios de inclusión. Seis estaban mal registrados como pacientes con ETE: 3 presentaban complicaciones obstétricas, 2 tuvieron síntomas inespecíficos en MMII sin confirmación por imágenes de trombosis venosa profunda y 1 presentó un accidente isquémico transitorio con claros factores de riesgo para enfermedad arteriosclerótica. De los 2 restantes, uno presentó una única TVP años antes del diagnóstico de EII y en el otro caso no fue posible acceder a la historia clínica.

Los 15 pacientes restantes representan el 2,9% de la población registrada en el RNEII y sus principales características clínicas se resumen en la Tabla 1.

Nueve pacientes del total (60%) fueron de sexo femenino, mientras que no se registró ningún caso de sexo masculino en el grupo con EC. La edad promedio fue de 42,1 años (rango: 12 a 64 años) al momento del primer episodio tromboembólico. Seis pacientes (40%) presentaron el primer evento antes de los

40 años, registrándose éste en 4 de los 11 pacientes con CUC (36,4%) y en 2 de los 4 con EC (50%).

De los 352 pacientes con CUC, 11 (3,1%) presentaron ETE y de los 142 pacientes con EC, 4 (2,8%).

En forma global, 8 pacientes (53,3%) se hallaban en fase de actividad inflamatoria al momento del ETE y los otros 7 en remisión. Del grupo con CUC, 6 de 11 pacientes se encontraban en remisión, mientras que 3 de los 4 con EC estaban en actividad.

La duración media de la enfermedad al tiempo de presentar el primer evento fue globalmente de 15,2 años (rango: 1 a 44 años), similar en ambos grupos. Ocho de los pacientes cursaban más de seis años de enfermedad (53,3%), 4 llevaban entre dos y cinco años de evolución (26,7%) y 3 (20%) presentaron un ETE en el primer año del diagnóstico de su EII.

En cuanto a la extensión de la CUC, 2 de los pacientes presentaron colitis extensa al inicio de su enfermedad, mientras que en la evolución la presentaron 7 (63,6%). En los pacientes con EC 2 presentaban afectación colónica (L2) y 2 ileocolónica (L3), no registrándose pacientes con afectación de íleon terminal (L1) o que tuvieran compromiso digestivo alto (L4).

La ocurrencia de otras manifestaciones extraintestinales aparte de los fenómenos tromboembólicos se observó en 7 pacientes (46,7%), con mayor proporción en los pacientes con CUC (6 de 11) que en aquellos con EC (1 de 4). Todos los pacientes presentaron compromiso en la esfera osteoarticular del tipo I, dándose además manifestaciones cutáneas en 2 pacientes (1 eritema nodoso y 1 lesiones inespecíficas), oculares en 2 (uveítis) y hepatobiliares en 2 (1 colangitis esclerosante primaria y 1 alteración inespecífica del hepatograma). En 5 pacientes se demostró más de una manifestación extraintestinal.

En cuanto a los factores de riesgo, 3 pacientes se encontraban hospitalizados, otros 3 eran tabaquistas al momento del ETE, 1 paciente estaba recibiendo tratamiento de sustitución hormonal, 1 presentó antecedentes personales de ETE y reiteró otro evento posterior al diagnóstico de EII, y 1 antecedente familiar de trombofilia dado por síndrome antifosfolípido en la madre. No se registraron otros factores de riesgo evaluados como consumo de anticonceptivos orales y cirugía en un período de 6 semanas previas al evento.

El tipo de ETE que prevaleció fue la TVP, presente en 10 pacientes (66,7%) y en 15 del total de los 24 eventos registrados (62,5%), ya que en 6 ca-

Tabla 1. Pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal y eventos tromboembólicos.

Paciente	Sexo	Edad al 1er evento	EII Años evolución*	Localización (En CUC Inicio/Evolución)	Actividad	Otros factores de riesgo	ETE Nº eventos: Tipo	Trombofilia estudio/Diagnóstico	Tratamiento
1	F	37	CUC 1	Izquierda/Extensa	Actividad	Hospitalizada	2:TVP	Sí/Negativo	HBPM
2	F	54	Crohn 25	L 2	Actividad	No	1:TVP	NE	Heparina
3	F	48	Crohn 44	L 2	Remisión	No	1:TVP	Sí/Negativo	HBPM
4	M	52	CUC 6	Izquierda/Izquierda	Remisión	No	1:Porta-mesentérica	Sí/Positivo	HBPM
5	M	42	CUC 5	Extensa/Extensa	Remisión	No	1:Microvascular MMII	Sí/Negativo	HBPM Pentoxif
6	F	58	CUC 14	Izquierda/Extensa	Remisión	Terapia hormonal	1:TVS safena	NE	No
7	F	12	Crohn 1	L 3	Actividad	Hospitalizada	2:TVP-TEP †	NE	Heparina
8	M	51	CUC 5	Izquierda/Extensa	Actividad	Tabaco	1:TVP	NE	Heparina
9	M	19	CUC 9	Extensa/Extensa	Actividad	Tabaco	4:3 TVP, 1 TVS	Sí/Positivo	HBPM
10	M	43**	CUC previa	Izquierda/Izquierda	Remisión	Antecedente personal	3:TVP	Sí/Negativo	Heparina
11	M	34	CUC 5	Izquierda/Extensa	Actividad	Hospitalizado	2:TVS TVP	Sí/Negativo	HBPM
12	F	33	Crohn 1	L 3	Actividad	Antecedente familiar	1: TVS en mano	Sí/Positivo	Antiagregantes
13	F	29	CUC 17	Proctitis/Proctitis	Remisión	No	1: vena porta	Sí/Negativo	HBPM
14	F	64	CUC 41	Izquierda/Izquierda	Remisión	No	1:TVP	Sí/Negativo	HBPM
15	F	57	CUC 39	Izquierda/Extensa	Actividad	Tabaco	2:TVP-TEP ‡	NE	Heparina

EII: enfermedad inflamatoria intestinal, CUC: colitis ulcerosa crónica, ETE: evento tromboembólico, TVP: Trombosis venosa profunda de miembros inferiores, HBPM: heparina de bajo peso molecular, NE: no estudiado, MMII: miembros inferiores, Pentoxif: pentoxifilina, TVS: trombosis venosa superficial, TEP: tromboembolismo pulmonar, †: fallece por otras causas, ‡: fallece por TEP.

* Años evolución: de la EII al momento del diagnóstico de ETE

** Edad aproximada (+/- 2 años).

tos (40%) se presentaron dos o más trombosis en el curso de la enfermedad. Siete pacientes con CUC presentaron TVP (63,6%) y ésta representó 12 de los 19 eventos incluidos en este grupo (63,2%). Entre los pacientes con EC hubo 3 con diagnóstico de TVP (75%).

Se presentaron 2 TEP, uno de ellos mortal. Nueve pacientes (60%) tuvieron trombosis en otras localizaciones independientemente de si sufrieron o no TVP. Dentro de otras localizaciones venosas profundas hubo 2 trombosis de la vena porta (una de ellas con trombosis de la vena mesentérica superior). Co-

mo único evento arterial se constató una afectación de la microvasculatura de MMII con necrosis de un dedo de pie. Uno de los pacientes (6,7%) falleció a consecuencia de un tromboembolismo pulmonar.

En 10 pacientes (66,7%) se investigó diversos factores plasmáticos asociados con estados de trombofilia o hipercoagulabilidad. Se registraron resultados positivos en 3 pacientes (30%): 1 portador de síndrome antifosfolipídico, 1 presentó anticuerpos anticardiolipina positivo y 1 mutación homocigótica para el gen MTHFR. Los datos recabados figuran en la Tabla 2.

Tabla 2. Categorización de aspectos clínicos en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal y eventos tromboembólicos.

	CUC n = 11	CROHN n = 4	TOTAL n = 15 (%)
Edad media al diagnóstico de ETE			
Años (rango)	44,3[19-64]	36,8[12-54]	42,1 (12-64)
Número de casos por edad			
0 – 40 años	4	2	6 (40)
≥ 41 años	7	2	9 (60)
Sexo			
M	6	0	6 (40)
F	5	4	9 (60)
Actividad EII			
Actividad	5	3	8 (53,3)
Remisión	6	1	7 (46,7)
Duración EII			
Años (rango)	14,2	17,8	15,2 (1- 44)
1 año	1	2	3 (20)
2 – 5 años	4	0	4 (26,7)
≥ 6 años	6	2	8 (53,3)
Localización CUC			
Proctitis	1		
Izquierda	3		
Extensa	7		
Localización Crohn			
L1		0	
L2		2	
L3		2	
L4		0	
Otras manifestaciones extraintestinales			
Sí	6	1	7 (46,7)
No	5	3	8 (53,3)
Otros factores de riesgo			
Sí	7	2	9 (60)
No	4	2	6 (40)
Pacientes por evento			
TVP	7	3	10 (66,7)
TEP	1	1	2 (13,3)
TVS	3	1	4 (26,7)
Otros venosos	2	0	2 (13,3)
Arteriales	1	0	1 (6,7)
Números de eventos			
TVP	19	5	24
TEP	12	3	15 (62,5)
TVS	1	1	2 (8,3)
Otros venosos	3	1	4 (16,7)
Arteriales	2	0	2 (8,3)
Arteriales	1	0	1 (4,2)
Número de eventos por paciente			
1	6	3	9 (60)
>1	5	1	6 (40)
Estudio trombofilia			
Sí	8	2	10 (66,7)
No	3	2	5 (33,3)
Hallazgos de trombofilia			
Positivos			10
Negativos	2	1	3 (30)
Negativos	6	1	7 (70)
Tratamientos			
Heparina			14
HBPM	3	2	5 (35,7)
Otros	7	1	8 (57,1)
Otros	—	1	1 (7,1)

CUC: colitis ulcerosa crónica, ETE: evento tromboembólico, TVP: trombosis venosa profunda de miembros inferiores, TEP: tromboembolismo pulmonar, TVS: trombosis venosa superficial, HBPM: heparina de bajo peso molecular, TEP: tromboembolismo pulmonar.

Discusión

Se ha estimado que el riesgo de presentar eventos tromboembólicos en pacientes con EII es tres veces superior al de la población general. En una revisión de 7.199 pacientes con EII (la mitad de los cuales presentaban CUC), durante un período de 11 años, el 1,3% presentó un ETE. Sin embargo, en otros estudios la prevalencia calculada fue de hasta el 10%, llegando al 39% en estudios necrópsicos, hipotetizando que muchos de estos eventos se encuentran subdiagnosticados.^{4,16-18} Asimismo, se ha reportado que la mortalidad como consecuencia de los ETE en pacientes con EII oscila entre el 8% y el 25%.^{17,19} Este análisis retrospectivo confirma que, si bien existe la asociación de la EII y los ETE, ésta se observa en un bajo porcentaje en la práctica clínica, aunque por el tipo de estudio no es posible determinar la real prevalencia. Un paciente falleció, lo que representa un porcentaje levemente inferior a lo publicado por otros autores.

En la literatura se describe que en los pacientes con EII los ETE se observan en edad más temprana que en la población general^{6,20} y es similar tanto en pacientes con CUC como con EC.¹⁹ Sin embargo, Barclay y col refieren que en pacientes pediátricos la asociación de los ETE es más fuerte con la CUC si se la compara con la EC.²¹ En esta serie el 40% de los pacientes presentaron el primer evento antes de los 40 años, dato similar a lo reportado en otros estudios, lo que pone de manifiesto la importancia de la morbilidad del ETE en esta población.

Con respecto a la asociación de los ETE con otras manifestaciones extraintestinales, en la revisión que hicierón Rothfuss y col refieren que el desarrollo de una manifestación extraintestinal parecería aumentar la susceptibilidad de desarrollar otras manifestaciones extraintestinales.²² Han observado una especial superposición entre la artritis periférica y el eritema nodoso con las afecciones de la vía biliar y las oftalmológicas, reforzando la hipótesis de que existe una vía patogénica en común. Sin embargo, en este estudio como en la bibliografía revisada, no se describe específicamente la asociación de las manifestaciones extraintestinales y los ETE. Prácticamente la mitad de los pacientes con CUC en esta serie asociaron otras manifestaciones extraintestinales. Por el contrario, solo 1 de los 4 pacientes con EC presentó esta asociación. Con los conocimientos actuales no se puede explicar la asociación de los ETE con otras manifestaciones extraintestinales.

Aún se discute si los ETE son secundarios al estado inflamatorio de la enfermedad o es una característica independiente de la actividad clínica. Los estudios que cuentan con la mayor cantidad de pacientes reportan que los ETE son más frecuentes durante la actividad de la enfermedad.^{10,16,18} Sin embargo, también hay estudios que sostienen que hasta en una tercera parte de los pacientes los ETE se presentan durante la remisión.^{23,24} En este estudio los ETE se presentaron durante la fase de actividad en el 53,3% de los pacientes. La proporción importante de pacientes con ETE en remisión podría explicarse por una subestimación de los elementos clínicos de actividad debido a la minimización de los síntomas por parte de los pacientes y/o a la presencia de actividad inflamatoria subclínica demostrable sólo endoscópicamente, dato con el que no contamos en todos los pacientes. También podrían existir factores asociados al tratamiento, como la hiperhomocisteinemia secundaria al déficit de ácido fólico en los pacientes tratados con sulfasalazina que no reciben tratamiento de soporte con esta vitamina.⁴ De todas maneras en varios estudios la proporción de pacientes en remisión que sufren un ETE es significativa.^{18,25}

Algunos autores consideran que la investigación de un estado de trombofilia hereditaria debería realizarse en todo paciente con EII y ETE, aún sabiendo que los procesos que generan un estado de hipercoagulabilidad pueden ser secundarios a su estado de inflamación más que a un estado heredado.^{3,4} Sin embargo, los recientes estudios al respecto, no han demostrado diferencias en la incidencia de trombofilias hereditarias (Factor V Leiden, mutación de MTHFR, factor II 20210A) en pacientes con ETE y EII,⁶ lo que sugeriría que los factores de riesgo adquiridos juegan un papel más relevante en el desarrollo de los ETE, especialmente durante las fases de actividad.²³ En esta serie también se observó un bajo porcentaje de trombofilia hereditaria, lo cual estaría a favor de no estudiar a todos los pacientes de forma rutinaria.

Nguyen y col demostraron que los pacientes hospitalizados con EII tienen mayor prevalencia de tromboembolismo venoso y más del doble de riesgo de mortalidad en comparación con los pacientes hospitalizados sin EII.¹⁹ En esta serie sólo 3 pacientes estaban hospitalizados al momento de presentar el ETE. En ellos los factores asociados a la actividad inflamatoria parecerían ser los principales determinantes del evento.

Con respecto a la hormonoterapia y la EII, se ha demostrado que el aumento del riesgo de enfermedad tromboembólica venosa se ve, ya sea con bajas o altas dosis de estrógenos. Sin embargo, este riesgo es mayor con anticonceptivos orales de tercera generación que contengan análogos de progesterona, desogestrel y gestodeno.²⁶ En esta población, estos factores de riesgo parecerían no tener mayor relevancia en el ETE, pues sólo se evidencia en una paciente.

En la literatura los ETE están directamente relacionados con la extensión de la EII: colitis extensa en CUC y afectación del colon en EC.^{7,23,27,28} Wang y col refieren además que estos eventos son más frecuentes en presencia de complicaciones tales como estenosis, fistulización o absceso.¹ Este estudio coincide con estos reportes ya que la mayoría de los pacientes presentaban colitis extensa y todos los pacientes con EC presentaban afectación colónica, lo cual sugeriría que se trata de un subgrupo de pacientes en los cuales habría que fortalecer las medidas preventivas para evitar esta complicación.

Las manifestaciones trombóticas más comunes de la EII son la TVP y la embolia pulmonar. Los ETE son menos frecuentes en otros sitios como el sistema cerebrovascular, la vena porta, las venas mesentéricas, las venas de la retina, etcétera. Las complicaciones trombóticas arteriales ocurren con menor frecuencia que los ETE venosos en pacientes con EII y la mayoría se producen después de una cirugía.^{7,11,16,19} En un estudio donde se incluyeron 17.487 pacientes con EII y 69.948 controles, se encontró que los pacientes con EII no presentaron un aumento en el riesgo de eventos trombóticos arteriales, excepto la isquemia mesentérica aguda.²⁹

Asimismo, es importante destacar que los ETE son más graves en los pacientes con EII y los mismos son más propensos a presentar múltiples episodios trombóticos y/o trombosis en sitios inusuales.¹⁹ En esta serie se confirma que la TVP es la localización más frecuente de los ETE y además que los ETE en la EII pueden presentarse en localizaciones inusuales y en un importante número de casos ser recidivantes y causa de muerte.

Concluimos que si bien la probabilidad de tener un ETE en los pacientes con EII es baja, son un factor de morbimortalidad importante, sobre todo si consideramos que se ve en pacientes jóvenes, que tiende a ser recidivante y que se puede presentar en localizaciones inusuales. Los ETE en las EII se pueden observar tanto en períodos de actividad como de remisión y se relacionan con la extensión de la

enfermedad en la CUC, con la localización colónica en la EC y con otras manifestaciones extraintestinales. Se necesitan estudios prospectivos para poder precisar la epidemiología y encontrar datos concluyentes en cuanto al manejo preventivo de los diferentes grupos de riesgo en pacientes con EII.

Referencias

1. Wang JY, Terdiman JP, Vittinghoff E, Minichiello T, Varma MG. Hospitalized ulcerative colitis patients have an elevated risk of thromboembolic events. *World J Gastroenterol* 2009;15:927-935.
2. Papa A, De Stefano V, Gasbarrini A, Chiusolo P, Cianci R, Casorelli I, Paciaroni K, Cammarota G, Leone G, Gasbarrini G. Prevalence of factor V Leiden and the G20210A prothrombin-gene mutation in inflammatory bowel disease. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2000;11:499-503.
3. Baños Madrid R, Salama Benarroch H, Martínez Crespo J, Morán Sánchez S, Vargas Acosta A, Mercader Martínez J. Vascular complications associated with inflammatory bowel disease. *An Med Interna* 2003;20:81-84.
4. Freeman HJ. Venous thromboembolism with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2008;14:991-993.
5. Cheung O, Regueiro MD. Inflammatory bowel disease emergencies. *Gastroenterol Clin North Am* 2003;32:1269-1288.
6. Danese S, Papa A, Saibeni S, Repici A, Malesci A, Vecchi M. Inflammation and coagulation in inflammatory bowel disease: the clot thickens. *Am J Gastroenterol* 2007;102:174-186.
7. Oldenburg B, Van Tuyl BA, van der Griend R, Fijnheer R, van Berge Henegouwen GP. Risk factors for thromboembolic complications in inflammatory bowel disease: the role of hyperhomocysteinaemia. *Dig Dis Sci* 2005;50:235-240.
8. Otero AM, Martínez R. Enfermedad tromboembólica venosa. En: Otero AM, ed. *Hemostasis y Trombosis*. 2a ed. Montevideo: Arena, 2006:255-266.
9. Koutroubakis IE. Therapy insight: vascular complications in patients with inflammatory bowel disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2005;2:266-272.
10. Hudson M, Chitolie A, Hutton RA, Smith MS, Pounder RE, Wakefield AJ. Thrombotic vascular risk factors in inflammatory bowel disease. *Gut* 1996;38:733-737.
11. Tsiolakidou G, Koutroubakis I E. Thrombosis and inflammatory bowel disease-the role of genetic risk factors. *World J Gastroenterol* 2008;14:4440-4444.
12. Lennard-Jones JE, Lockhart-Mummery HE, Morson BC. Clinical and pathological differentiation of Crohn's disease and proctocolitis. *Gastroenterology* 1968;54:1162-1170.
13. Stange EF, Travis SPL, Vermeire S, Beglinger C, Kupcinskis L, Geboes K, Barakauskiene A, Villanacci V, Von Herbay A, Warren BF, Gasche C, Tilg H, Schreiber SW, Schölmerich J, Reinisch W. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: definitions and diagnosis for the European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). *Gut* 2006;55:1-15.

14. Stange EF, Travis SPL, Vermeire S, Reinisch W, Geboes K, Barakauskiene A, Feakins R, Fléjou JF, Herfarth H, Hommes DW, Kupcinkas L, Lakatos PL, Mantzaris GJ, Schreiber S, Villanacci V, Warren BF. European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: Definitions and diagnosis. *J Crohn's Colitis* 2008; 2:1-23.
15. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott ID, Bernstein CN, Brant SR, Caprilli R, Colombel JF, Gasche C, Geboes K, Jewell DP, Karban A, Loftus Jr EV, Peña AS, Riddell RH, Sachar DB, Schreiber S, Steinhart AH, Targan SR, Vermeire S, Warren BF. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a working party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol* 2005;19:5-36.
16. Talbot RW, Heppell J, Dozois RR, Beart RW Jr. Vascular complications of inflammatory bowel disease. *Mayo Clin Proc* 1986;61:140-145.
17. Quera R, Shanahan F. Thromboembolism—an important manifestation of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2004;10:1971-1973.
18. Miehsler W, Reinisch W, Valic E, Osterode W, Tillinger W, Feichtenschlager T, Grisar J, Machold K, Scholz S, Vogelsang H, Novacek G. Is inflammatory bowel disease an independent and disease specific risk factor for thromboembolism? *Gut* 2004;53:542-548.
19. Nguyen GC, Sam J. Rising prevalence of venous thromboembolism and its impact on mortality among hospitalized inflammatory bowel disease patients. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2272-2280.
20. Grip O, Svensson PJ, Lindgren S. Inflammatory bowel disease promotes venous thrombosis earlier in life. *Scand J Gastroenterol* 2000;35:619-623.
21. Barclay AR, Keightley JM, Horrocks I, Garrick V, McGrogan P, Russell RK. Cerebral thromboembolic events in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2010;16:677-683.
22. Rothfuss KS, Stange EF, Herrlinger KR. Extraintestinal manifestations and complications in inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol* 2006;12:4819-4831.
23. Spina L, Saibeni S, Battaglioli T, Peyvandi F, de Franchis R, Vecchi M. Thrombosis in inflammatory bowel diseases: role of inherited thrombophilia. *Am J Gastroenterol* 2005; 100:2036-2041.
24. Wong T, Nightingale J, Winter M, Muller AF. Spontaneous venous thrombosis in inflammatory bowel disease: relevance of factor V Leiden and the prothrombin gene mutation. *J Thromb Haemost* 2003;1:1326-1328.
25. Jackson LM, O'Gorman PJ, O'Connell J, Cronin CC, Cotter KP, Shanahan F. Thrombosis in inflammatory bowel disease: clinical setting, procoagulant profile and factor V Leiden. *QJM* 1997;90:183-188.
26. Valdés Mas M, Martínez Pascual C, Egea Valenzuela J, Martínez Bonil MC, Vargas Acosta AM, Ortiz Sánchez ML, Miras López M, Carballo Álvarez F. Bilateral pulmonary thromboembolism and Budd-Chiari syndrome in a patient with Crohn's disease on oral contraceptives. *Rev Esp Enferm Dig* 2009;101:645-652.
27. Oldenburg B, Fijnheer R, van der Griend R, van Berge-Henegouwen GP, Koningsberger JC. Homocysteine in inflammatory bowel disease: a risk factor for thromboembolic complications? *Am J Gastroenterol* 2000;95:2825-2830.
28. Solem CA, Loftus EV, Tremaine WJ, Sandborn WJ. Venous thromboembolism in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2004;99:97-101.
29. Ha C, Magowan S, Accorrtt NA, Chen J, Stone CD. Risk of arterial thrombotic events in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2009;104:1445-1451.