

Cirugía y Cirujanos

Volumen 73
Volume

Número 5
Number

Septiembre-Octubre 2005
September-October

Artículo:

Sensibilidad, especificidad y valores predictivos del nivel de hemoglobina, hematocrito y cuenta plaquetaria como índices de actividad en colitis ulcerativa

Derechos reservados, Copyright © 2005:
Academia Mexicana de Cirugía

Otras secciones de este sitio:

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

Others sections in this web site:

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



edigraphic.com

Sensibilidad, especificidad y valores predictivos del nivel de hemoglobina, hematocrito y cuenta plaquetaria como índices de actividad en colitis ulcerativa

Dr. J. Jesús Ibarra-Rodríguez,* Dr. Ernesto Santiago-Luna,* Dra. Gabriela Abigail Velázquez-Ramírez,** Dra. María Karina Lizbeth López-Ramírez,** Dra. Clotilde Fuentes-Orozco,** Dra. Ana Olivia Cortés-Flores,** Acad. Dr. Alejandro González-Ojeda**

Resumen

Introducción: la colitis ulcerativa es una enfermedad caracterizada por inflamación no infecciosa de la mucosa colorrectal, así como por recaídas y remisiones. Su heterogeneidad hace que la evaluación de la actividad sea un requisito para elegir el tratamiento.

Objetivo: determinar sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo de la hemoglobina, hematocrito y cuenta plaquetaria para desarrollar un índice simplificado de actividad de la colitis ulcerativa.

Material y métodos: se estudiaron 60 pacientes con colitis ulcerativa. Se determinaron valores de hemoglobina, hematocrito y plaquetas, y se realizó sigmoidoscopia con biopsia. Se estudió sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo y negativo. Se aplicó la prueba de Kruskal-Wallis para determinar diferencias entre grupos y correlación de Pearson y Spearman para cada parámetro, con el grado de actividad de la enfermedad. Todo valor de $p < 0.05$ fue estadísticamente significativo.

Resultados: los pacientes fueron agrupados por el grado de actividad: leve ($n = 15$), moderada ($n = 15$), severa ($n = 15$) y normal como grupo control ($n = 15$); se trató de 34 mujeres (57 %) y 26 hombres (43 %) y la edad promedio fue de 26 ± 12.8 años. La sensibilidad y especificidad fue de 51 y 100 % para hemoglobina, 51 y 100 % para hematocrito y 84 y 100 % para plaquetas. La correlación de Spearman para la hemoglobina fue $r = -0.866$ ($p < 0.001$), para el hematocrito de $r = -0.864$ ($p < 0.001$) y para las plaquetas de $r = 0.928$ ($p < 0.001$).

Conclusiones: la hemoglobina y el hematocrito son de utilidad para catalogar el grado de actividad de la colitis ulcerativa cuando el estudio histopatológico muestra actividad severa. Las plaquetas pueden ser marcador de gravedad de la enfermedad con cualquier alteración histopatológica, dada su alta sensibilidad y especificidad como prueba diagnóstica.

Palabras clave: colitis ulcerativa crónica, índice de actividad.

Summary

Introduction: Ulcerative colitis (UC) is a disease characterized by relapsing and remitting non-infectious inflammation of the colorectal mucosa. Its heterogeneity makes assessment of the disease's activity a prerequisite for a rational choice of therapy. We aimed to determine sensitivity, specificity, positive and negative predictive values of hemoglobin, hematocrit and platelets to develop a simplified activity index of UC.

Material and methods: Sixty patients with UC were included and submitted to measurements of hemoglobin, hematocrit and platelets, as well as sigmoidoscopy and biopsy. Sensitivity and specificity, positive and negative predictive values were correlated with the reported degree of activity in the biopsy. Kruskal-Wallis test was used to determine differences between groups, and Pearson and Spearman rank tests were used to correlate each parameter with the degree of activity. A p value < 0.05 was considered statistically significant.

Results: Moderate ($n = 15$), severe ($n = 15$) and normal histology as a control group ($n = 15$). Thirty four (57 %) were female and 26 (43 %) male. Average age was 26 ± 12.8 years. Sensitivity and specificity for hemoglobin level was 51 and 100 %, respectively, 51 and 100 % for hematocrit, and 84 and 100 % for platelet counts. Spearman's correlation for hemoglobin was $r = -0.866$ ($p < 0.001$), for hematocrit $r = -0.864$ ($p < 0.001$) and for platelets $r = 0.928$ ($p < 0.001$).

Conclusions: Hemoglobin and hematocrit are useful to catalogue the degree of activity of UC when it is severe. Platelet count may be a marker of severity at any time, due to its high sensitivity and specificity as a diagnostic test.

Key words: Ulcerative colitis, activity index.

* Servicio de Gastroenterología.

** Unidad de Investigación Médica en Epidemiología Clínica, Sección de Cirugía.

Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social, Guadalajara, Jalisco.

Solicitud de sobretiros:

Acad. Dr. Alejandro González-Ojeda,

Calle José Enrique Rodó 2558, Col. Prados Providencia, 44670 Guadalajara, Jalisco. Tels.: 3615 5617 y 3641 8873. E-mail: avygail5@yahoo.com.mx

Recibido para publicación: 18-11-2004

Aceptado para publicación: 26-04-2005

Introducción

La colitis ulcerativa es un trastorno de presentación mundial, frecuente en países desarrollados. Su prevalencia oscila entre 0.1 y 0.2 %, con una tasa de incidencia de 2 a 4 por 100 mil habitantes. Afecta fundamentalmente a adultos jóvenes entre los 20 y 40 años de edad, pero puede presentarse a cualquier edad. Las mujeres tienden a ser afectadas con mayor frecuencia que los hombres.^{1,2}

La etiología se ha relacionado con la activación del sistema inmunológico, derivada de la presencia de flora luminal normal. La integridad de la barrera puede estar comprometida por variaciones genéticas, disminución de la respuesta a la lesión y diversas agresiones tisulares externas. La inflamación intestinal crónica y recurrente resulta en la estimulación del sistema inmune de la mucosa por los productos de las bacterias comensales del lumen. La estimulación puede ocurrir como resultado de la penetración de los productos bacterianos a través de la barrera mucosa, produciendo interacción directa con células inmunes, especialmente células dendríticas y poblaciones linfocitarias que promueven la respuesta inmune adaptativa clásica. En forma alterna, los productos bacterianos pueden estimular la superficie del epitelio, posiblemente a través de receptores, que son componentes del sistema inmune inmediato; el epitelio puede producir toxinas y quimoquinas que activan las células inmunes de la mucosa.^{3,4}

La activación de las células centrales inmunes está eventualmente acompañada de gran variedad de mediadores inflamatorios no específicos como citocinas, quimoquinas y factores de crecimiento, así como metabolitos del ácido araquidónico y metabolitos reactantes de oxígeno, como el óxido nítrico. Estos mediadores incrementan los procesos inflamatorios por sí mismos y la destrucción tisular, los cuales determinan las manifestaciones clínicas y laboratoriales.⁴⁻⁹

Recientemente se ha relacionado a la trombocitosis como marcador de la actividad de la enfermedad. Es reconocido que las plaquetas por sí mismas participan en la respuesta inflamatoria actuando como un recurso potente de mediadores de inflamación y modulando la actividad de otras células inflamatorias.^{9,10}

Las plaquetas son capaces de producir radicales libres de oxígeno, vía la mediación de la activación de los receptores de IgE. Además de contribuir a quimioatracción y actividad de otras células inflamatorias, pueden incrementar la permeabilidad vascular y modular el tono vascular.

Los principales síntomas de la colitis ulcerativa son diarrea, sangrado rectal, eliminación de moco y dolor abdominal. El complejo sintomático tiende a diferir de acuerdo con su extensión, pero en general la severidad de los síntomas se correlaciona con la severidad de la enfermedad.¹¹ En su mayoría, los pacientes refieren eliminación de sangre fresca. Cuando la enfermedad es grave o severa, los pacientes tienen eva-

cuaciones líquidas que contienen sangre, pus y materia fecal. El curso clínico en general es crónico e intermitente.¹²

De acuerdo con lo anterior, la enfermedad activa puede asociarse con aumento de los reactantes de fase aguda, aumento del número de plaquetas, aumento en la eritrosedimentación globular y caída de los niveles de hemoglobina y albúmina sérica.¹³ Los cambios hematológicos pueden reflejar enfermedad activa.¹⁴

Los estudios de laboratorio reflejan la actividad sistémica del padecimiento. Pacientes con enfermedad leve pueden cursar con valores normales de hemoglobina y hematocrito, mientras que aquellos con enfermedad severa pueden exhibir anemia, leucocitosis e incremento en la cuenta de plaquetas secundario al aumento de megacariocitos, inducido por citocinas inflamatorias.⁷⁻¹⁰

La heterogeneidad en la sintomatología hace que la evaluación de la actividad sea un requisito indispensable para indicar el mejor tratamiento.¹¹

Existe una gran variedad de escalas para valorar la gravedad de esta entidad, las cuales han sido de difícil aplicación y no pueden extenderse con amplitud, ya que incluyen multitud de variables clínicas, parámetros de laboratorio y técnicas endoscópicas que requieren destreza y experiencia, por lo que es importante contar con una escala que utilice el menos número de variables, que sea objetiva y pueda efectuarse a cualquier nivel hospitalario.

Dado lo anterior, el presente estudio pretende validar el uso de las cifras de hemoglobina, hematocrito y plaquetas como indicadores de actividad en la colitis ulcerativa, lo cual puede redundar en mejor planeación del tratamiento en los pacientes con agudización de la colitis ulcerativa.

Material y métodos

El estudio se llevó a cabo en el periodo comprendido de junio a diciembre de 2003. La población estudiada estuvo integrada por pacientes con diagnóstico conocido de colitis ulcerativa que ingresaron al Servicio de Gastroenterología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional de Occidente del IMSS, además de 15 pacientes con síntomas gastrointestinales no específicos y evaluación por vía colonoscópica sin evidencia de inflamación y ausencia de cambios histológicos relacionados con colitis ulcerativa. Se excluyeron los pacientes sometidos a tratamiento con azatioprina o 6-mercaptopurina y aquellos con enfermedades concomitantes de origen inflamatorio en cualquier otro sitio o de origen infeccioso. Los casos seleccionados fueron sometidos a rectosigmoidoscopia con toma de biopsia y divididos en cuatro grupos, dependiendo el grado de severidad de la actividad de la colitis, la cual fue determinada endoscópica e histológicamente en normal, leve, moderada y severa. Cada caso fue valorado por dos patólogos

por separado a fin de establecer con exactitud el grado de inflamación. Posteriormente fueron sometidos a determinación de biometría hemática, previo consentimiento de participación. La determinación de hemoglobina, hematocrito y cuenta plaquetaria se hizo a través de un analizador hematológico automatizado Sysmex® XE-2100. El nivel de hemoglobina se cuantificó a través de la técnica de metahemoglobina y la cuenta plaquetaria con técnica de impedancia. Los valores de hemoglobina se expresan en g/dl, el hematocrito en porcentaje (%) y la cuenta plaquetaria en células por microlitro (μ l). No se hizo ninguna cuenta manual ni se contrastó con los resultados computarizados.

La clasificación histológica se hizo de acuerdo a la siguiente descripción:

1. *Ausencia de inflamación significativa*: puede haber cambios arquitectónicos de una enfermedad crónica y pequeños focos de linfocitos, pero con ausencia de inflamación aguda, abscesos de las criptas y destrucción epitelial.
2. *Inflamación leve a moderada*: edema, vascularidad y aumento de las células inflamatorias agudas y crónicas, pero el epitelio está intacto.
3. *Inflamación severa*: intenso infiltrado de células inflamatorias agudas y crónicas, abscesos de las criptas, ulceración del epitelio superficial y exudado purulento.

El análisis estadístico se basó en el cálculo de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo para una prueba diagnóstica, por lo que se utilizó un cuadro de 2 x 2 de sensibilidad y especificidad con las siguientes fórmulas:

- Sensibilidad $a/(a+c)$
- Especificidad $d/(b+d)$
- Valor predictivo positivo $a/(a+b)$
- Valor predictivo negativo $d/(c+d)$

		ESTÁNDAR IDEAL		
		Paciente con enfermedad	Paciente sin enfermedad	
Resultado de la prueba (conclusión basada en los resultados de la prueba)	POSITIVO (Paciente parece tener la enfermedad)	VERDADEROS POSITIVOS (a)	FALSOS POSITIVOS (b)	$a + b$
	NEGATIVO (Paciente parece no tener la enfermedad)	FALSOS NEGATIVOS (c)	VERDADEROS NEGATIVOS (d)	$c + d$
		$a + c$	$b + d$	$a + b + c + d$

Se calcularon las curvas COR (características operativas del receptor) para expresar la forma gráfica de la relación entre

la sensibilidad y la especificidad de una prueba diagnóstica determinada.

También se estudiaron las diferencias entre grupos para identificar la diferencia estadísticamente significativa entre ellos con la prueba de Kruskal-Wallis. Se realizó correlación de Pearson y Spearman entre las cifras de hemoglobina, hematocrito y plaquetas con el grado histológico de actividad; se practicaron ambas pruebas debido a que la hemoglobina y el hematocrito no presentaron distribución normal, a diferencia de lo sucedido con las plaquetas. El nivel de $p < 0.05$ se consideró estadísticamente significativo. El protocolo fue aprobado por el Comité de Investigación del hospital sede bajo el registro 2003/252/065 y todos los pacientes dieron su consentimiento firmado de participación en el estudio.

Resultados

Se evaluaron 60 individuos en el periodo comprendido entre junio y diciembre de 2003, quienes fueron agrupados de acuerdo con el grado de actividad de la colitis ulcerativa, el cual se determinó por índice histológico: 15 tuvieron actividad leve, 15 con moderada y 15 con severa; también se incluyeron 15 individuos sanos. Del total de pacientes, 34 (57 %) fueron del sexo femenino (cuadro I). La media de edad al momento del diagnóstico fue de 26 ± 12.8 años (24 a 62 años).

Encontramos que la cifra de hemoglobina en individuos sanos fue en promedio de 15.1 ± 0.7 g/dl, con actividad leve de colitis ulcerativa de 14.9 ± 0.6 g/dl, moderada de 13 ± 0.9 g/dl y severa de 11.2 ± 0.9 g/dl. El hematocrito fue de 44.9 ± 2.3 % para los individuos sanos, 44.1 ± 1.8 % para los pacientes con actividad leve, 38.5 ± 2.7 % para los pacientes con actividad moderada y 33.3 ± 2.8 % para los que presentaban actividad severa.

Respecto a las plaquetas, se encontraron valores promedio de 313.3 ± 50.7 células/ μ l para los individuos sanos, mientras que en los que cursaban con actividad leve el promedio fue de 393.7 ± 40.2 células/ μ l, de 511.7 ± 59.5 células/ μ l en aquellos con actividad moderada y en los pacientes con presentación severa fue de 630 ± 48.3 células/ μ l.

Las diferencias al realizar comparaciones entre grupos con la prueba estadística de Kruskal-Wallis se muestran en los cuadros II, III y IV, los cuales indican que las plaquetas presentaron diferencias estadísticamente significativas entre grupos ($p < 0.001$), contrario a la hemoglobina y el hematocrito, en los que hubo diferencias estadísticas cuando la actividad de la enfermedad fue severa ($p < 0.001$).

El coeficiente de correlación mostró significancia estadística, los valores de r fueron para la hemoglobina de -0.866 ($p < 0.001$) (figura 1), para el hematocrito de -0.864 ($p < 0.001$) (figura 2), y para las plaquetas de 0.928 ($p < 0.001$) (figura 3).

Se realizó correlación de Pearson y de Spearman para todos los grupos debido a que la hemoglobina y las plaquetas

Cuadro I. Valores de hemoglobina, hematocrito y plaquetas

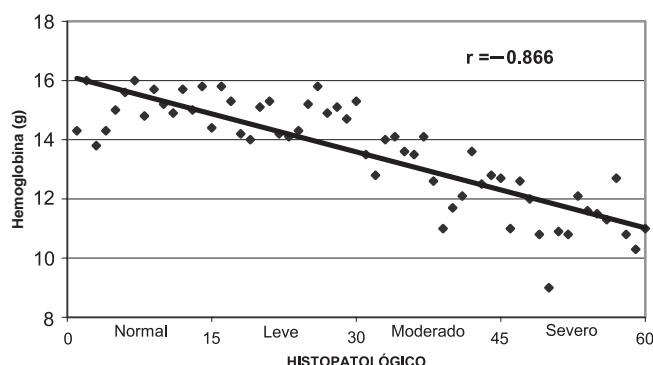
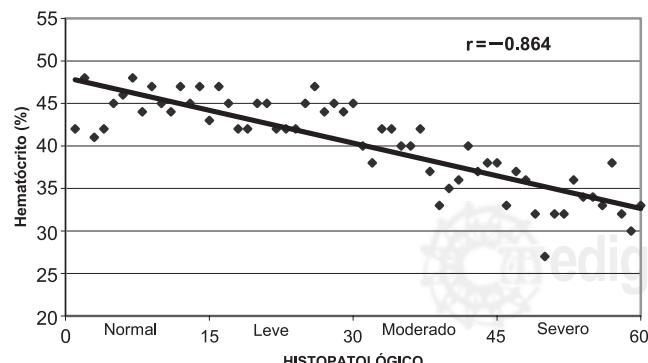
	Hemoglobina	Hematocrito	Plaquetas
Normal	13 a 16 g/dl	39-50 %	150 000 a 400 000 por μ l
Anormalidad			
Leve	10 A 12.9 g/dl	30-38 %	400 001 a 500 000 por μ l
Moderada	8 A 9.9 g/dl	25-29 %	500 001 a 600 000 por μ l
Intensa	Menos de 8 g/dl	Menos de 24 %	600 001 o más por μ l

Cuadro II. Relación entre hemoglobina, hematocrito y plaquetas, dependiendo del grado de severidad de la actividad de la colitis ulcerativa

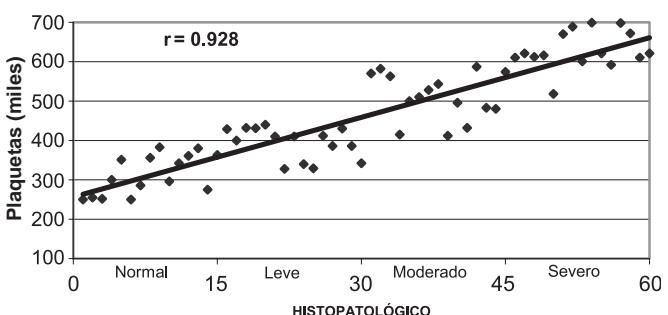
	Normal	Leve	p
Hemoglobina	15.1 ± 0.7	14.9 ± 0.6	1.000
Hematocrito	44.9 ± 2.3	44.1 ± 1.8	1.000
Plaquetas	313.3 ± 50.7	393.7 ± 40.2	0.001

Cuadro III. Relación entre hemoglobina, hematocrito y plaquetas, dependiendo del grado de severidad de la actividad de la colitis ulcerativa

	Normal	Moderada	p
Hemoglobina	15.1 ± 0.7	13 ± 0.9	0.129
Hematocrito	44.9 ± 2.3	38.5 ± 2.7	0.129
Plaquetas	313.3 ± 50.7	511.7 ± 59.5	< 0.001

**Figura 1.** Coeficiente de correlación de Spearman para la hemoglobina contrastada con el estudio histopatológico.**Figura 2.** Coeficiente de correlación de Spearman para el hematocrito contrastado con el estudio histopatológico.**Cuadro IV.** Relación entre hemoglobina, hematocrito y plaquetas, dependiendo del grado de severidad de la actividad de la colitis ulcerativa

	Normal	Severa	p
Hemoglobina	15.1 ± 0.7	11.2 ± 0.9	< 0.001
Hematocrito	44.9 ± 2.3	33.3 ± 2.8	< 0.001
Plaquetas	313.3 ± 50.7	630 ± 48.3	< 0.001

**Figura 3.** Coeficiente de correlación de Spearman para las plaquetas contrastadas con estudio histopatológico.

no se ajustaron a la curva de normalidad, únicamente las plaquetas (cuadro V).

Existe correlación negativa para hemoglobina y hematocrito de 86 % para cada uno, esto se traduce en disminución de los valores conforme aumenta el grado de actividad de la colitis ulcerativa.

Cuadro V. Coeficientes de correlación para todos los grupos

Correlación de		Hemoglobina contra estudio histopatológico	Hematocrito contra estudio histopatológico	Plaquetas contra estudio histopatológico
Pearson	r	-0.863	-0.864	0.924
	p	< 0.001	< 0.001	< 0.001
Spearman	r	-0.866	-0.864	0.928
	p	< 0.001	< 0.001	< 0.001

Cuadro VI. Desempeño de hemoglobina, hematocrito y plaquetas para el diagnóstico de colitis ulcerativa al compararse con el reporte histopatológico obtenido por biopsia

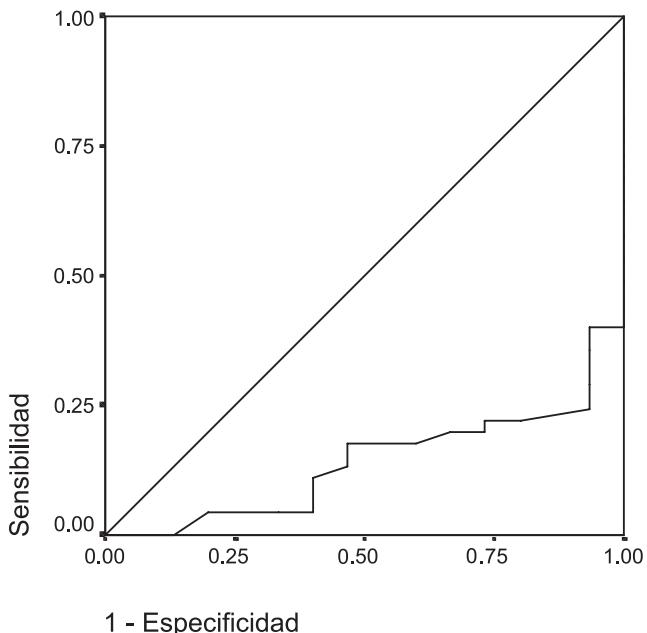
Variable	Sensibilidad (%) ¹	Especificidad (%) ²	Valor predictivo positivo (%) ³	Valor predictivo negativo (%) ⁴
Hemoglobina	51	100	100	41
Hematocrito	51	100	100	41
Plaquetas	84	100	100	68

¹Sensibilidad= probabilidad de que una prueba diagnóstica resulte positiva entre los individuos con la enfermedad.

²Especificidad= probabilidad de que una prueba diagnóstica resulte negativa entre los individuos sanos.

³Valor predictivo positivo = probabilidad de estar enfermo si una prueba diagnóstica resulta positiva.

⁴Valor predictivo negativo = probabilidad de estar sano si una prueba diagnóstica resulta negativa.



La curva COR (características operativas del receptor) es la forma gráfica de expresar la relación entre la sensibilidad y la especificidad de una prueba diagnóstica determinada.

Figura 4. Curva COR de sensibilidad y especificidad de la hemoglobina.

Para las plaquetas, la correlación positiva fue de 92 %, que muestra aumento de los valores relacionados directamente

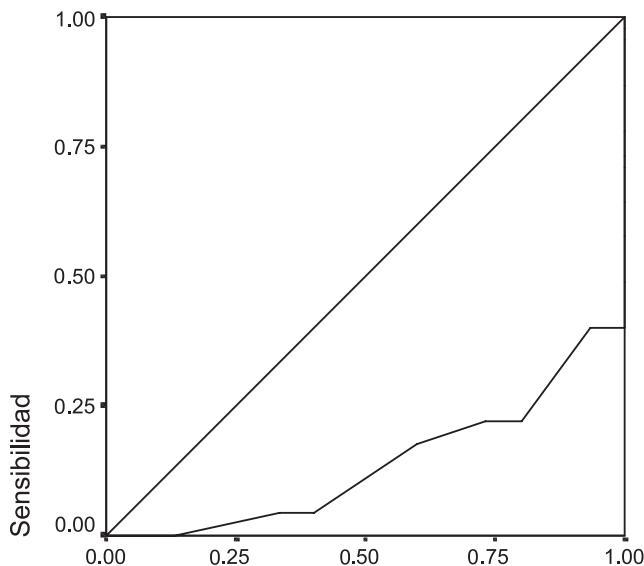
con la severidad de las alteraciones histopatológicas de la colitis ulcerativa.

Los tres parámetros (hemoglobina, hematocrito y plaquetas) presentaron alta especificidad (100 %), pero la hemoglobina y el hematocrito son poco sensibles (51 y 51 %, respectivamente). Las plaquetas resultaron el parámetro más específico para la clasificación de la severidad de la enfermedad, con sensibilidad de 84 % y especificidad de 100 %, por lo que el valor predictivo positivo y negativo fue mayor (100 % y 68 %, respectivamente) (cuadro VI y figuras 4, 5 y 6).

Discusión

La colitis ulcerativa es una enfermedad inflamatoria crónica del aparato digestivo, en donde los pacientes cursan con una variedad significativa de rasgos clínicos y el síntoma predominante es la diarrea sanguinolenta. Afecta fundamentalmente a adultos jóvenes (20 a 40 años de edad). Las mujeres tienden a ser afectadas en mayor frecuencia que los hombres.^{1,2} Lo anterior es compatible con los resultados de nuestro estudio, ya que la edad promedio de presentación fue de 26 años, con leve predominio del sexo femenino.

En un brote de actividad aguda debemos evaluar el grado de actividad como requisito indispensable para elegir una opción racional de tratamiento, pero no existen criterios diagnósticos universalmente aceptados para esta enfermedad,



1 - Especificidad

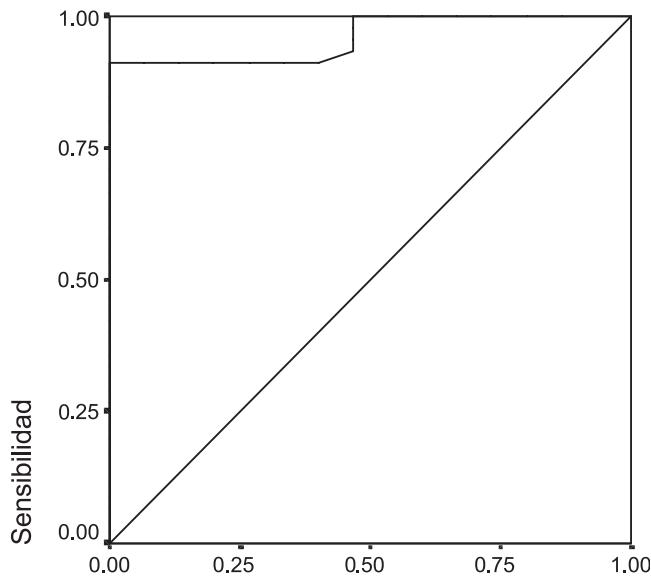
Figura 5. Curva COR para sensibilidad y especificidad del hematocrito.

además de la dificultad derivada de la heterogeneidad de la sintomatología.¹¹⁻¹⁸

El índice de Truelove y Witts es una valiosa guía que define la gravedad de la enfermedad, en la que describen ataques leves y moderados con la presencia o no de sangre en las evacuaciones; a los ataques graves los caracterizan con anemia severa.¹⁹ A pesar de su utilidad, dicha clasificación carece de precisión porque no especifica cuántos aspectos sistémicos son necesarios para la evaluación.

En un intento por encontrar un marcador que ayude a determinar la gravedad de la inflamación, realizamos estudios de sensibilidad (probabilidad de que una prueba diagnóstica resulte positiva entre los individuos con la enfermedad), especificidad (probabilidad de que una prueba diagnóstica resulte negativa entre los individuos sanos), valor predictivo positivo (probabilidad de estar enfermo si una prueba diagnóstica resulta positiva) y valor predictivo negativo (probabilidad de estar sano si una prueba diagnóstica resulta negativa) de la cifra de hemoglobina, hematocrito y plaquetas. Sin duda, el parámetro de la biometría hemática más evaluado hacia la búsqueda de un indicador es la cuenta plaquetaria.

La primera evidencia de anomalías plaquetarias fue descrita en 1968, precisamente en un paciente con exacerbación de la enfermedad en quien se observó trombocitosis en la biometría hemática.²⁰ Posteriormente se describió la misma anormalidad en la enfermedad de Crohn²¹ e incluso se propuso como un método simple para establecer el grado de actividad de esta enfermedad,²² y como marcador para distinguir diarrea infecciosa de una exacerbación o agudización de la



1 - Especificidad

Figura 6. Curva COR para la sensibilidad y especificidad de las plaquetas.

colitis ulcerativa.²³ Se desconoce cuál es la etiología de la trombocitosis reactiva en las enfermedades inflamatorias de intestino y como en otros padecimientos inflamatorios sistémicos, tal sucede con la artritis reumatoide y el lupus eritematoso generalizado, se atribuye exclusivamente al fenómeno inflamatorio. Sin embargo, los pacientes con colitis ulcerativa tienen niveles elevados de trombopoyetina e interleucina 6 (IL-6), ambos inciden directamente en la maduración megacariocítica.⁸⁻⁹ La vida media plaquetaria es otro punto de controversia ya que existen evidencias a favor de una vida media más larga y otros a favor de una vida media más corta.¹⁰

Ante lo ya expuesto, hay otras anomalías plaquetarias como la reducción en el volumen plaquetario medio, con aumento en el contenido granular.^{24,25}

Objetivamente la importancia de las anomalías plaquetarias rebasa la de un simple marcador de actividad, ya que se conoce suficientemente que los pacientes con enfermedad de Crohn o colitis ulcerativa tienen mayor incidencia de fenómenos tromboembólicos que los sujetos sanos estratificados por edad y sexo. El riesgo para desarrollar tromboflebitis venosa profunda o tromboembolia pulmonar es al menos tres veces mayor en pacientes con enfermedades inflamatorias intestinales.²⁶

Otro avance significativo en el conocimiento de la actividad plaquetaria en la colitis ulcerativa lo establecieron Collins y colaboradores, al identificar mediante análisis de citometría de flujo que las plaquetas de estos pacientes circulan altamente activadas, lo cual se demuestra en la expresión de mar-

cadores de activación de superficie (P-selectina, GP53, factor 4 plaquetario y β -tromboglobulina).²⁷ Como sucede con la cuenta plaquetaria y las otras anomalías previamente anotadas, el estado de activación plaquetario puede ser independiente del estado clínico de la enfermedad, incluso puede observarse cualquiera de estas anormalidades en pacientes en remisión y al menos en la enfermedad de Crohn la sobreactivación plaquetaria sólo se presenta en la circulación esplánica y no en la sistémica, sugiriendo que acontece activación en la microcirculación intestinal.²⁸

La evidencia más reciente de la sobreactivación plaquetaria estriba en el descubrimiento en la superficie plaquetaria del ligando CD40 (CD40L), el cual es un marcador de activación que le permite a las plaquetas interactuar con una amplia variedad de células inmunes y no inmunes. Ésta es prácticamente la única fuente que explica la elevación sérica de la forma soluble del ligando en la enfermedad inflamatoria intestinal.^{29,30}

Por sí mismas, las plaquetas son células inflamatorias ya que tienen la capacidad de producción y almacenamiento de grandes cantidades de mediadores inflamatorios como la histamina, protaglandina E₂ y D₂, factor de crecimiento derivado de las plaquetas, tromboxano A₂, serotonina, las cuales controlan la permeabilidad vascular y regulan la vasodilatación y vasoconstricción,³¹ nucleótidos de adenina, PDGF y PF4 que provocan la activación y degranulación de neutrófilos, TGF- β y factor de crecimiento fibroblástico básico (FCFb) que promueven la proliferación de fibroblastos y la reparación tisular mientras que el factor de crecimiento vascular endotelial es un importante promotor de la angiogénesis,³² la heparinasa que produce degradación de la matriz extracelular que facilita a su vez la migración de células blancas e infiltración extracelular.¹⁰ También las plaquetas son capaces de descargar una gran variedad de quimioatrayentes sobre células T, proteínas quimioatrayentes de macrófagos, α -oncogen regulador de crecimiento, proteínas reguladoras de macrófagos 1- α , así como también factor activador plaquetario y leucotrienos reclutadores de leucocitos (Leu-HETE12)³³ y las interleucinas 1 β y 7 con importantes funciones proinflamatorias e inmunorreguladoras.^{34,35}

Por todas estas reconocidas funciones de síntesis y secreción, las plaquetas interactúan con otras células inflamatorias activadas y son capaces de ser activadas por múltiples sustancias proinflamatorias a través de la expresión de receptores en la superficie plaquetaria.

Pese al extenso campo de conocimiento en la fisiología celular plaquetaria, la trombocitosis y la biología molecular de la respuestas inflamatorias procedente de las plaquetas y hacia éstas,³⁶ son pocos los estudios dedicados a investigar la utilidad del nivel de hemoglobina, hematocrito y cuenta plaquetaria como marcadores de actividad en la enfermedad inflamatoria intestinal. Haremos referencia al trabajo informado por Cabrera Abreu y colaboradores, quienes estudiaron a

153 niños con diagnóstico presuntivo de enfermedad inflamatoria intestinal (60 con enfermedad de Crohn, 37 con colitis ulcerativa, seis con colitis indeterminada y 50 controles sanos) a los cuales les realizaron mediciones de hemoglobina, cuenta plaquetaria, niveles de albúmina sérica, eritrosedimentación globular y proteína C reactiva. Encontraron que las cuentas plaquetarias mayores de 350 000 cel/ μ l y un nivel de hemoglobina de 11 g/dl fueron las pruebas que mejor diferenciaron a los niños realmente portadores de enfermedad inflamatoria intestinal de los controles, sin utilidad alguna para la determinación del nivel de albúmina, eritrosedimentación globular y la proteína C reactiva. Utilizando el criterio de “uno de los dos anormales”, observaron que la sensibilidad y especificidad para el diagnóstico fue de 90.8 y 80 % con valores predictivos positivo y negativo de 90 y 81%, respectivamente. La conclusión de estos autores fue que ambos parámetros pueden ser útiles como pruebas de escrutinio para el diagnóstico de la enfermedad de Crohn o colitis ulcerativa, sin embargo, en su trabajo no discriminan la severidad o gravedad de la enfermedad principalmente para la colitis ulcerativa, tal y como se hizo en el presente estudio.³⁷

Los parámetros a partir de los cuales nosotros consideramos normales fueron un nivel de hemoglobina de 13 g/dl como mínimo, con un hematocrito de 38 % y un nivel de plaquetas por arriba de 400 000 cel/ μ l. Lo que nuestros resultados revelan es que conforme la enfermedad tiene mas severidad descienden los niveles de hemoglobina y hematocrito ($r = -0.86$ y $r = -0.86$, respectivamente), lo opuesto sucede con el nivel de plaquetas cuya cuenta tiende a aumentar conforme aumenta la severidad de la enfermedad ($r = 0.92$). Esta diferencia es estadísticamente significativa a partir de un cuadro histológico leve. Sólo en presencia de inflamación severa, las diferencias entre los niveles de hemoglobina y hematocrito se hacen estadísticamente significativas. La cuenta plaquetaria tuvo la mayor sensibilidad (84 %) y especificidad (100 %), ya que los valores que encontramos fueron estadísticamente diferentes comparados con los controles, aun en presencia de inflamación leve. No así la sensibilidad de la hemoglobina y el hematocrito, cuyos valores representaron 51 % en ambos, aunque fueron altamente específicas para resultar negativas en sujetos sanos. Los descensos más significativos los observamos en presencia de inflamación severa, no así en los casos con inflamación leve a moderada. Nuestros resultados fueron diferentes en lo que se refiere a la cuenta plaquetaria, ya que aun en presencia de inflamación leve las cuentas fueron diferentes en comparación a los controles, aunque en promedio los valores no fueron mayores a 400,000 cel/ μ l, pero sí estadísticamente diferentes con las cuentas de los controles.

Con todo lo anterior, podemos concluir que la elevación de plaquetas está ampliamente relacionada con la actividad de la colitis ulcerativa y este parámetro puede ser utilizado como marcador de la enfermedad, aun en etapas catalogadas como leves y moderadas. Por otro lado, los niveles de hemoglobina

y hematocrito correlacionan bien siempre y cuando la enfermedad sea severa, por lo que no ayudan a predecir un cuadro leve o moderado.

Nuestro estudio no exploró otros parámetros que denoten la función y estructura plaquetaria ni la cinética del hierro, ya que como es conocido la deficiencia de éste tiende a elevar la cuenta plaquetaria, no obstante, podemos inferir que la deficiencia se establece de acuerdo con el nivel de hemoglobina, ya que el mecanismo de anemia en pacientes con cualquier padecimiento inflamatorio intestinal es consecutivo a pérdidas crónicas, déficit de aporte de hierro y al proceso inflamatorio crónico. Será motivo de otro estudio clínico identificar si los parámetros que denotan función y estructura plaquetaria pueden contribuir a predecir la intensidad del proceso inflamatorio intestinal.

Referencias

1. Ghosh S, Shand A, Ferguson A. Ulcerative colitis. *Br Med J* 2000;320:1119-1123.
2. Podolsky DK. Medical progress: inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 2002; 347:417-429.
3. Ardizzone S, Bianchi P. Inflammatory bowel disease: new insights into pathogenesis and treatment. *J Intern Med* 2002;252:475-496.
4. Nagura H, Matsumoto T. Immunopathology of inflammatory bowel disease. *Pathol Case Rev* 2002;7:247-253.
5. Cross R, Wilson K. Nitric oxide in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2003;9:179-189.
6. Geboes K, Riddell R, Öst A, Jensfelt B, Persson T, Löfberg R. A reproducible grading scale for histological assessment of inflammation in ulcerative colitis. *Gut* 2000;47(3):404-409.
7. Dan K, Inokuchi K. Effects of interleukin-1 and tumor necrosis factor on megakaryocytopoiesis: mechanism of reactive thrombocytosis. *Acta Haematol* 1995;93:67-70.
8. Kaser A, Brandacher G, Steurer W, et al. Interleukin-6 stimulates thrombopoiesis through thrombopoietin: role in inflammatory thrombocytosis. *Blood* 2001;98:2720-2725.
9. Carole E, David S. Platelet dysfunction: a new dimension in inflammatory bowel disease. *Gut* 1995;36(1):5-8.
10. Danese S, De la Motte C, Fiocchi C. Platelets and inflammatory bowel disease. Clinical, pathogenic and therapeutic implications. *Am J Gastroenterol* 2004;99:938-945.
11. Feng L, Sutherland L. Assessing disease activity and disease activity indices for inflammatory bowel disease. *Curr Gastroenterol Rep* 2002;4:490-496.
12. Friedman S. Current Diagnosis and Treatment in Gastroenterology, 2nd ed. New York: McGraw-Hill;2003. pp. 121-127.
13. Rizzello F, Gionchetti P, Venturi A, Amandini C, Romagnoli R, Campieri M. Monitoring activity in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Therap* 2002;16(suppl 1.4):3-6.
14. Walmsley R, Ayres R, Pounder R, Allan N. A simple clinical colitis activity index. *Gut* 1998;43(1):29-32.
15. Moum B, Ekbom A, Vatn M, et al. Change in the extent of colonoscopic and histological involvement in ulcerative colitis over time. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1564-1569.
16. Niv Y, Bat L, Ron E, et al. Change in the extent of colonic involvement in ulcerative colitis: a colonoscopic study. *Am J Gastroenterol* 1987;82:1046-1055.
17. Tanaka M, Masuda T, Takashi Y, et al. Observer variation of diagnosis based on simple biopsy criteria differentiating among Crohn's disease, ulcerative colitis, and other forms of colitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2001;16:1368-1372.
18. Escher J, Kate F, Lichtenbelt K, et al. Value of rectosigmoidoscopy with biopsies for diagnosis of inflammatory bowel disease in children. *Inflamm Bowel Dis* 2002;8:16-22.
19. Truelove S, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis: final report on a therapeutic trial. *Br Med J* 1955;2:1041-1048.
20. Morowitz DA, Allen LW, Kirsner JB. Thrombocytosis in chronic inflammatory bowel disease. *Ann Intern Med* 1968;68:1013-1021.
21. Talstad I, Rootwelt K, Gjone E. Thrombocytosis in ulcerative colitis and Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 1973;8:135-138.
22. Harries AD, Fitzsimons E, Fifield R, et al. Platelet count: a simple measure of activity in Crohn's disease. *Br Med J* 1983;286:1476.
23. Harries AD, Beeching NJ, Rogerson SJ, et al. The platelet count as a simple measure to distinguish inflammatory bowel disease from infective diarrhea. *J Infect* 1991;22:247-250.
24. Jaremo P, Dandberg-Gertzen H. Platelet density and size in inflammatory bowel disease. *Thromb Haemost* 1996;75:560-561.
25. Kapsoritakis AN, Koukourakis MI, Sfiridaki A, Potamianos SP, Kosmadaki MG, Koutroubakis IE, Kouroumalis EA. Mean platelet volume: a useful marker of inflammatory bowel disease activity. *Am J Gastroenterol* 2001;96:776-781.
26. Bernstein CN, Blanchard JF, Houston DS, Wadja A. The incidence of deep venous thrombosis and pulmonary embolism among patients with inflammatory bowel disease. A population based-cohort study. *Thromb Haemost* 2001;85:430-434.
27. Collins CE, Cahill MR, Newland AC, et al. Platelets circulate in an activated state in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1994;106:840-845.
28. Collins CE, Rampton DS, Rogers J, et al. Platelet aggregation and neutrophil sequestration in the mesenteric circulation in inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997;9:1213-1217.
29. Danese S, de La Motte C, Sturm A, et al. Platelets trigger a CD40-dependent inflammatory response in the microvasculature of inflammatory bowel disease patients. *Gastroenterology* 2003;124:1249-1264.
30. Danese S, Katz J, Saibeni S, et al. Activated platelets are the source of elevated levels of soluble CD40 ligand in the circulation of inflammatory bowel disease patients. *Gut* 2003;52:1435-1441.
31. Mannaioli PF, Di Bello MG, Masini E. Platelets and inflammation: role of platelet-derived growth factor, adhesion molecules and histamine. *Inflamm Res* 1997;46:4-18.
32. Salgado R, Benoy I, Bogers J, et al. Platelet and vascular endothelial growth factor (VEGF): a morphological and functional study. *Angiogenesis* 2001;4:37-43.
33. Power CA, Clemetson JM, Clemetson KJ, et al. Chemokine and chemokine receptor mRNA expression in human platelets. *Cytokine* 1995;7:479-482.
34. Lindemann S, Tolley ND, Dixon DA, et al. Activated platelets mediate inflammatory signaling by regulated interleukin 1 beta synthesis. *J Cell Biol* 2001;154:485-490.
35. Damas JK, Waehre T, Yndestad A, et al. Interleukin-7 mediated inflammation in unstable angina. Possible role of chemokines and platelets. *Circulation* 2003;107:2670-2676.
36. Schafer AI. Current concepts: thrombocytosis. *N Engl J Med* 2004; 350:1211-1219.
37. Cabrerizo-Abreu JC, Davies P, Matek Z, Murphy MS. Performance of blood tests in diagnosis of inflammatory bowel disease in a specialist clinic. *Arch Dis Child* 2004;89:69-71.