

## GASTROENTEROLOGÍA

# ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL Y SU RELACIÓN CON FENÓMENOS TROMBOEMBÓLICOS

Silvia Guillén Vindas\*

**SUMMARY**

In this article we present a 66 year old male patient with inflammatory bowel disease who developed a thromboembolic event. We explain how the development of thromboembolic events in patients with inflammatory bowel disease is common and almost always occurs in this type of patients in an active phase of the disease; In addition to the importance of knowing this possible pathology it is explain its physiopathology, diagnosis and treatment.

**Key words:** Inflammatory bowel disease (IBD) and thromboembolic events.

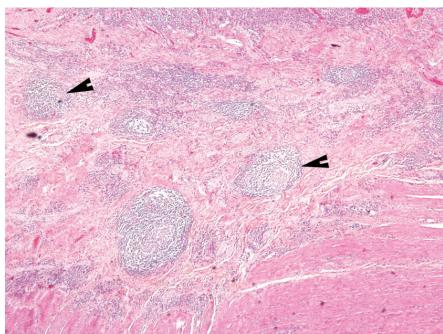
**CASO CLÍNICO**

Se trata de un paciente masculino de 66 años, vecino de Puriscal, comerciante, casado, portador de enfermedad de Crohn (EC), diagnosticada en el año 2006 en el Hospital San Juan de Dios, quien antes del diagnóstico no presentaba antecedentes personales patológicos. Fue internado en el 2006 con historia de ser portador de cáncer gástrico; sin embargo, luego de ser intervenido quirúrgicamente, el diagnóstico cambió a cáncer de colon con síndrome paraneoplásico. Se le sometió a una laparotomía exploratoria y se

encontraron cuatro tumoraciones sincrónicas por lo que se le hizo la resección de íleon distal y colon ascendente con íleo - transverso anastomosis. Después de la cirugía presentó un cuadro de sepsis intraperitoneal y úlcera duodenal sangrante, por lo que requirió ser intervenido en múltiples ocasiones para lavado peritoneal y rafia de úlcera. En el ultrasonido de abdomen y pelvis se documenta colección peripancreática de más de 1000 cc con septos y grumos, más líquido libre pélvico y derrame pleural bilateral. En la esofagoduodenoscopía se encontró candidiasis esofágica

\* Médico general en Área de Salud de Coronado

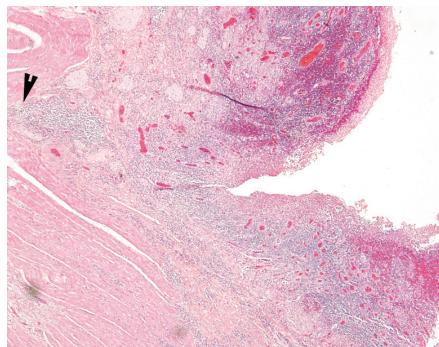
y también sangrado activo. El tránsito intestinal evidenció defecto de llenado radiolúcido en estómago con engrosamiento y rigidez de los pliegues de la región antral y de las dos primeras porciones del duodeno con patrón mucográfico empedrado y aumento del calibre, compatible con enfermedad de Crohn. La biopsia de segmento resecado de 47 cm de longitud que abarca colon e íleon evidenció varias lesiones de la mucosa y submucosa, con un tamaño de 6 X 5 cm. Las lesiones se caracterizan por la presencia de ulceración de depresión de la mucosa de bordes irregulares hiperplásicos, mamelonados o pseudopolipoides compatibles con enfermedad de Crohn.



**Fig 1.** Se observa en la pared del colon estructuras histológicamente compatibles con granulomas, que se encuentran tanto en submucosa como en serosa. (Indicadas con flecha)

## DISCUSIÓN

La EII es una patología de distribución mundial caracterizada por ser un trastorno intestinal inflamatorio crónico idiopático.



**Fig 2.** Se observa que la pared del colon se encuentra densamente infiltrada por células inflamatorias, con abundantes linfocitos y células plasmáticas, que penetran en la pared, atravesando la capa muscular propia, fistulizando. (Señalado con flecha)

muchas características como que ambas tienen un componente de actividad inmunológica crónica o recidivante dentro del trato gastrointestinal además de características clínicas y epidemiológicas, lo que sugiere que la causa que las provoca puede ser similar (9).

## FENÓMENOS TROMBOEMBÓLICOS EN EII

Los fenómenos tromboembólicos han sido reconocidos como una complicación de la EII desde los años treinta (7) y han llegado a considerarse como una de sus principales complicaciones (4). Los procesos de inflamación y coagulación se influyen mutuamente ya que se encuentran en constante equilibrio; en particular, los procesos inflamatorios pueden promover

coagulación que, a su vez, también puede sostener la inflamación (6). La interdependencia de los dos procesos se ve confirmada por la práctica clínica, donde la deficiencia heredada o adquirida de los anticoagulantes naturales se ha asociado con un aumento en los procesos inflamatorios (8). Esta observación es particularmente relevante en las enfermedades inflamatorias agudas, tales como la sepsis y en las condiciones inflamatorias crónicas como en la EII (6). La EII es una complicación relativamente frecuente y su incidencia varía, según los diferentes estudios, de un 1% a un 8% en pacientes vivos y hasta un 39% en autopsias (5). La trombosis puede ser arterial o venosa, y se localiza principalmente en las arterias pulmonares y en las venas periféricas profundas (4). La EII se ha asociado con un aumento de hasta tres veces en eventos de trombosis venosa profunda o tromboembolismo. Otros eventos tromboembólicos que ocurren son trombosis cerebral, trombosis de la vena porta, Síndrome de Budd – Chiari, trombosis en otros sitios inusuales e incluso se ha llegado a documentar trombosis arterial (8). La etiología de la trombosis venosa es multifactorial e involucra tanto factores adquiridos como genéticos. De todas las alteraciones mencionadas anteriormente,

se ha visto que la que tiene una mayor asociación con el desarrollo de tromboembolismo pulmonar en pacientes con EII es la mutación del factor V de Leiden así como la mutación en el gen de la protrombina (10). Otra asociación que se ha encontrado con el desarrollo de fenómenos tromboembólicos en los pacientes con EII es el CD40 y su ligando; ya que tienen un rol adaptativo importante en la inmunidad y en la inflamación, dado que el ligando CD40 tiene un efecto proinflamatorio (3).

## FISIOPATOLOGÍA

Se ha propuesto un gran espectro de factores que pueden contribuir al desarrollo de los eventos tromboembólicos en pacientes con EII. Las principales alteraciones homeostáticas encontradas en los pacientes con EII se relacionan con el fibrinógeno, los factores V y VIII, la antitrombina III y la fibrinólisis (4). Otras alteraciones asociadas son: fragmento de protrombina, proteína C, proteína S, factor XIII, plasminógeno e inhibidor del activador del plasminógeno (1). Los factores de esta enfermedad se han dividido en tres grandes grupos que son: cambios metabólicos protrombóticos, alteraciones en la homeostasis plasmática y de la mucosa provocada por EII, y cambios

secundarios en la inflamación. Los cambios metabólicos protrombóticos se asocian con la elevación de los niveles de anticuerpos de anticardiolipinas, hiperhomocisteinemia y cambios en el espectro de los lípidos en el suero de los pacientes con EII (8). A pesar de esto, no se ha logrado establecer una verdadera relación entre la concentración de homocisteína y el desarrollo de fenómenos tromboembólicos en pacientes con EII. En cuanto a la homeostasis plasmática y de la mucosa provocada por EII, se ha comprobado el desarrollo de este estado por la presencia de altas concentraciones de factores procoagulantes, activación de marcadores de la coagulación, activación de células endoteliales e inhibición de la coagulación. Y por último, con los cambios secundarios a la inflamación se puede afirmar que estos activan la coagulación y se manifiestan como leucocitos, trombos y plaquetas en forma de rosetas y otros.

## DIAGNÓSTICO

En este tipo de pacientes, una vez que se hace el diagnóstico de EII, se deberían buscar factores de riesgo para el desarrollo de fenómenos tromboembólicos. Se va a encontrar elevación del fibrinógeno y de los factores V y VIII con descenso de los niveles

de antitrombina III y alteración en la fibrinólisis. En algunos pacientes, la alteración encontrada va a ser una mutación en el factor V de Leiden; pero también se puede encontrar alteraciones en la proteína C, proteína S, factor XIII, plasminógeno e inhibidor del activador del plasminógeno.

## TRATAMIENTO

El tratamiento de los estados tromboembólicos en pacientes con EII es el mismo que se les administra a los pacientes que presentan estados tromboembólicos de otras etiologías (8). Estos tratamientos son la heparina, la heparina fraccionada o de bajo peso molecular y la warfarina. Una vez que se ha demostrado un estado tromboembólico en un paciente con EII se debe iniciar tratamiento con anticoagulantes; hasta se ha pensado que se podría utilizar terapia anticoagulante combinada; mientras que el tratamiento profiláctico debe reservarse para pacientes con factores concomitantes para el desarrollo de fenómenos tromboembólicos (8).

## CONCLUSIÓN

La enfermedad inflamatoria intestinal continúa siendo una enfermedad de etiología desconocida; sin embargo, existe

evidencia de que la trombosis a nivel de la microcirculación juega un papel crucial en la patogénesis de esta enfermedad (9). El balance entre los factores procoagulantes y los profibrinolíticos parecen estar a favor de un estado plasmático hipercoagulable, pero esto no ocurre solamente en pacientes con EII en fases activas sino también en fases latentes (8). Otro dato importante que se debe tener en cuenta es que estos eventos ocurren casi siempre en pacientes hospitalizados, con algún tipo de inmovilización, deshidratados, posterior a cirugías o en mujeres que han utilizado pastillas de tipo anticonceptivo (2). Es importante considerar que estos pacientes son candidatos muy fuertes para desarrollar eventos tromboembólicos, por lo que se debe realizar tamizaje o buscar los factores que son desencadenantes o que puede atribuir a su desarrollo. Es crucial en pacientes con enfermedad de Crohn y factores de riesgo importantes para el desarrollo de fenómenos tromboembólicos un manejo agresivo de su patología para poder evitar cuadros de trombosis así como sus recaídas (8). Esta terapia consiste en iniciar el tratamiento con terapia biológica y un inmunomodulador concomitante con esteroides. Como conclusión la EII es un trastorno que ha cobrado importancia en los últimos años

y debe siempre ser tomada en consideración para poder realizar un diagnóstico oportuno y así evitar sus complicaciones o para tratarlas rápidamente y evitar secuelas.

## RESUMEN

En este artículo se presenta el caso de un paciente masculino de 66 años, con enfermedad inflamatoria intestinal (EII), que desarrolla un cuadro de trombosis venosa profunda. Se explica cómo la presencia de fenómenos tromboembólicos en pacientes con EII es frecuente y casi siempre se desarrolla en pacientes con enfermedad en fases avanzadas. Además de la importancia de conocer esta posible patología se habla de su fisiopatología, su diagnóstico y el tratamiento que debe dársele al paciente.

**Palabras clave:** Enfermedad inflamatoria intestinal (EII) y fenómenos tromboembólicos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Chiarantini E, Valanzano R, Liotta AA, Cellai AP, Fedi S, Ilari I, et al. Hemostatic abnormalities in inflammatory bowel disease. *Thromb Res.* 15 de abril de 1996; 82(2):137-46.
2. Guerra Montero LJ, Ingver A, Casañas A, Sosa C, Iade B. Clinical characteristics of patients with inflammatory bowel disease and thromboembolic events. *Acta Gastroenterol Latinoam.* Junio de 2010; 40(2):134-41.
3. Kourouvakis IE, Theodoropoulou A, Xidakis C, Sfiridaki A, Notas G, Kolios G, et al. Association between enhanced soluble CD40 ligand and prothrombotic state in inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* Noviembre de 2004;16(11):1147-52.
4. López Morante AJ, Prieto García M, Yuguero del Mora L, Sáez-Royuela F, Martín Lorente JL, Ojeda Giménez C. Coagulation changes in inflammatory intestinal disease. *Rev Clínica Española.* Enero de 1992;190(1):18-21.
5. Magro F, Dinis – Ribeiro M, Araújo FM, Pereira P, Fraga MC, Cunha – Ribeiro LM, et al. High prevalence of combined thrombophilic abnormalities in patients with inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* Noviembre de 2003;15(11):1157-63.
6. Scaldaferri F, Lancellotti S, Pizzoferrato M, De Cristofaro R. Haemostasis system in inflammatory bowel diseases: new players in gut inflammation. *World J Gastroenterol WJG.* Febrero de 2011;17(5):594-608.
7. Sundaram KK, Cotton R, Hart P, Jones L, Gould SR. Laboratory findings associated with thrombophilia are not more common in inflammatory bowel disease. *Clin Lab Haematol.* Agosto de 2000;22(4):243-5.
8. Van Bodegraven AA. Haemostasis in inflammatory bowel diseases: clinical relevance. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 2003;(239):51-62.
9. Yilmaz S, Bayan K, Tüzün Y, Batun S, Altintas A. A comprehensive analysis of 12 thrombophilic mutations and related parameters in patients with inflammatory bowel disease: data from Turkey. *J Thromb Thrombolysis.* Diciembre de 2006;22(3):205-12.
10. Yurekli BPS, Aksoy DY, Aybar M, Egesel T, Gurgey A, Hascelik G, et al. The search for a common thrombophilic state during the active state of inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol.* Octubre de 2006;40(9):809-13.