



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

***DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN***  
**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**

**DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL**

**UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI**

**ASOCIACIÓN ENTRE TUBERCULOSIS INTESTINAL**

**Y ENFERMEDAD DE CROHN: UN DILEMA**

**DIAGNOSTICO Y TERAPEUTICO**

**REVISIÓN DE LA LITERATURA Y ANALISIS DE CASOS**

TESIS QUE PRESENTA:

**DR. OMAR WILLIAM GONZALEZ HERNANDEZ**

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD EN

**MEDICINA INTERNA**

ASESOR:

**DRA. ELSA ABURTO MEJIA**



MEXICO D.F. FEBRERO 2010



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.

## HOJA RECOLECTORA DE FIRMAS

---

DOCTORA

**DIANA G. MENDEZ DIAZ**  
JEFA DE LA DIVISION DE EDUCACION EN SALUD  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

---

DOCTOR

**HAIKO NELLEN HUMMEL**  
JEFE DE SERVICIO Y TITULAR DEL CURSO DE MEDICINA INTERNA  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

---

DOCTORA

**ELSA ABURTO MEJIA**  
ASESORA DE TESIS  
MEDICO INTERNISTA ADSCRITA AL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**

DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS  
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud  
Coordinación de Investigación en Salud

**Dictamen de Autorizado**

COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN EN SALUD 3601

FECHA **16/06/2009**

**Estimado Elsa Aburto Mejía**

**PRESENTE**

Tengo el agrado de notificarle que, el protocolo de investigación en salud presentado por usted, cuyo título es:

**"ASOCIACIÓN ENTRE TUBERCULOSIS INTESTINAL Y ENFERMEDAD DE CROHN: UN DILEMA DIAGNOSTICO Y TERAPEUTICO". REVISIÓN DE LA LITERATURA Y ANALISIS DE CASOS.**

fue sometido a consideración del Comité Local de Investigación en Salud, quien de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores consideraron que cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética médica y de investigación vigentes, por lo que el dictamen emitido fue de: **AUTORIZADO**.

Habiéndose asignado el siguiente número de registro institucional

<b>No. de Registro</b>
<b>R-2009-3601-78</b>

Atentamente

  
**Dr(a). Mario Madrazo Navarro**

Presidente del Comité Local de Investigación en Salud Núm 3601

**IMSS**

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL



## REGISTRO NACIONAL DE TESIS DE ESPECIALIDAD

Delegación: Sur del Distrito Federal

Unidad de adscripción: UMAE HE CMN SXXI

**Asesor:** Dra. Elsa Aburto Mejía

Matrícula: 11149094

**Autor:**

Apellido paterno: González    Apellido Materno: Hernández    Nombre(s): Omar William

Matrícula: 99384946    Especialidad: Medicina Interna    Fecha Graduación: 28/02/2009

**Título de la tesis:**

“ASOCIACION ENTRE TUBERCULOSIS INTESTINAL Y ENFERMEDAD DE CROHN: UN DILEMA DIAGNOSTICO Y TERAPEUTICO”. REVISION DE LA LITERATURA Y ANALISIS DE CASOS.

**Resumen:**

*Introducción.* La tuberculosis intestinal (TBI) y la enfermedad de Crohn (EC) son desórdenes granulomatosos crónicos que afectan el intestino con similares manifestaciones clínicas y características patológicas, ambas tienen predilección por el intestino delgado, principalmente el íleon terminal, aunque pueden afectar cualquier parte del intestino. Una parte importante de los casos de EC son inicialmente diagnosticados como TBI en lugares donde esta última es endémica, posteriormente se reconsidera el diagnóstico debido a la falta de mejoría con el tratamiento antituberculoso, de igual manera la TBI suele ser diagnosticada inicialmente como EC y ser tratada como tal por largos periodos. De cualquier manera el diagnóstico erróneo ocurre tanto en áreas de alta prevalencia de TBI como en áreas donde la EC es prevalente.

*Objetivos:* Evaluar la asociación y diferenciación entre la TBI y la EC en base a lo descrito en la literatura médica. Revisión de casos atendidos en la UMAE HECMN Siglo XXI en el Servicio de Medicina Interna con dilema diagnóstico-terapéutico entre TBI y EC. Proponer un abordaje diagnóstico y terapéutico para los pacientes con dilema diagnóstico-terapéutico entre TBI y EC.

*Material y métodos:* Revisión de la literatura y experiencia clínica.

*Resultados:* Hay cambios en la epidemiología de la EC, hay un aumento de la incidencia de la EC en áreas de baja y alta prevalencia de la misma y en áreas endémicas de tuberculosis, lo que dificulta el diagnóstico diferencial. Sin embargo hay evidencia proveniente de ensayos clínicos y estudios de casos y controles acerca de la utilidad de la presentación clínica (score clínico), hallazgos tomográficos, endoscópicos e histológicos para hacer diagnóstico diferencial correcto con alta sensibilidad y especificidad. Otras situaciones que pueden ayudar al diagnóstico diferencial son la respuesta a la terapia antituberculosa convencional y la recurrencia posterior a la cirugía. La PCR para *M. tuberculosis* puede ayudar en aquellos casos en que se tiene duda a pesar de todo lo anterior o bien tienen una presentación ambigua. Se encontraron 8 casos de EC y 12 casos de TBI catalogados como problema diagnóstico terapéutico en el servicio de medicina interna del HE CMN SXXI en los últimos 3 años, se encontró que sus características clínicas y paraclínicas son similares a algunos estudios descriptivos reportados en la literatura. Por otra parte la evidencia sugiere fuertemente la presencia de *Mycobacterium avium* subespecies *paratuberculosis* (MAP) en la etiopatogenia de la EC pero su tratamiento aún no ha mostrado efectividad en el mantenimiento de la remisión de la EC.

*Conclusiones:* Hay suficiente evidencia en la literatura que sustenta el diagnóstico diferencial entre EC y TBI. Las características de los casos de TBI y EC de nuestro hospital son congruentes con lo reportado en la literatura, por lo que las conclusiones de los estudios encontrados pueden tener aplicación clínica en nuestra población. Aun no hay evidencia suficiente para recomendar sistemáticamente la terapia antimicobacterial dirigida a MAP como tratamiento para la EC.

**Palabras Clave:**

1) Tuberculosis intestinal      2) Enfermedad de Crohn      3) MAP

Pags.48    Ilus. 14

(Anotar el número real de páginas en el rubro correspondiente sin las dedicatorias ni portada)

(Para ser llenado por el jefe de Educación e Investigación Médica)

**Tipo de Investigación:** \_\_\_\_\_

**Tipo de Diseño:** \_\_\_\_\_

**Tipo de Estudio:** \_\_\_\_\_

**GRACIAS...**

- **A DIOS POR DARME VIDA Y OPORTUNIDAD**
- **A MI ESPOSA MI FUENTE DE INSPIRACION**
- **A MIS PADRES POR SU AMOR INCONDICIONAL**
- **A MI ASESORA POR SU APOYO UNICO E INVALUABLE**
- **A MIS PROFESORES MI MEJOR GUIA Y EJEMPLO A SEGUIR**
- **A LOS PACIENTES FUENTE INAGOTABLE DE CONOCIMIENTOS**

## **INDICE**

<b>Resumen</b>	<b>1</b>
<b>Introducción</b>	<b>3</b>
<b>Objetivos</b>	<b>5</b>
<b>Material y métodos</b>	<b>6</b>
<b>Resultados</b>	<b>7</b>
<b>Conclusiones</b>	<b>34</b>
<b>Bibliografía</b>	<b>36</b>

## RESUMEN

**Introducción.** La tuberculosis intestinal (TBI) y la enfermedad de Crohn (EC) son desórdenes granulomatosos crónicos que afectan el intestino con similares manifestaciones clínicas y características patológicas, ambas tienen predilección por el intestino delgado, principalmente el íleon terminal, aunque pueden afectar cualquier parte del intestino. Una parte importante de los casos de EC son inicialmente diagnosticados como TBI en lugares donde esta última es endémica, posteriormente se reconsidera el diagnóstico debido a la falta de mejoría con el tratamiento antituberculoso, de igual manera la TBI suele ser diagnosticada inicialmente como EC y ser tratada como tal por largos periodos. De cualquier manera el diagnóstico erróneo ocurre tanto en áreas de alta prevalencia de TBI como en áreas donde la EC es prevalente.

**Objetivos:** Evaluar la asociación y diferenciación entre la TBI y la EC en base a lo descrito en la literatura médica. Revisión de casos atendidos en la UMAE HECMN Siglo XXI en el Servicio de Medicina Interna con dilema diagnóstico-terapéutico entre TBI y EC. Proponer un abordaje diagnóstico y terapéutico para los pacientes con dilema diagnóstico-terapéutico entre TBI y EC.

**Material y métodos:** Revisión de la literatura y experiencia clínica.

**Resultados:** Hay cambios en la epidemiología de la EC, hay un aumento de la incidencia de la EC en áreas de baja y alta prevalencia de la misma y en áreas endémicas de tuberculosis, lo que dificulta el diagnóstico diferencial. Sin embargo hay evidencia proveniente de ensayos clínicos y estudios de casos y controles acerca de la utilidad de la presentación clínica (score clínico), hallazgos tomográficos, endoscópicos e histológicos para hacer diagnóstico diferencial correcto con alta sensibilidad y especificidad. Otras situaciones que pueden ayudar al diagnóstico diferencial son la respuesta a la terapia antituberculosa convencional y la recurrencia posterior a la cirugía. La PCR para *M. tuberculosis* puede ayudar en aquellos casos en que se tiene duda a pesar de todo lo anterior o bien tienen una presentación ambigua. Se encontraron 8 casos de EC y 12 casos de TBI catalogados como problema diagnóstico terapéutico en el servicio de medicina interna del HE CMN SXXI en los últimos 3 años, se encontró que sus características clínicas y paraclínicas son similares a algunos estudios descriptivos reportados en la literatura. Por otra parte la evidencia sugiere fuertemente la presencia de *Mycobacterium avium* subespecies *paratuberculosis* (MAP) en la etiopatogenia de la EC pero su tratamiento aún no ha mostrado efectividad en el mantenimiento de la remisión de la EC.

**Conclusiones:** Hay suficiente evidencia en la literatura que sustenta el diagnóstico diferencial entre EC y TBI. Las características de los casos de TBI y EC de nuestro hospital son congruentes con lo reportado en la literatura, por lo que las conclusiones de los estudios encontrados pueden tener aplicación clínica en nuestra población. Aun no hay evidencia suficiente para recomendar sistemáticamente la terapia antimicobacterial dirigida a MAP como tratamiento para la EC.



## INTRODUCCION

La tuberculosis intestinal (TBI) y la enfermedad de Crohn (EC) son desórdenes granulomatosos crónicos que afectan el intestino con similares manifestaciones clínicas y características patológicas, ambas tienen predilección por el intestino delgado, principalmente el íleon terminal, aunque pueden afectar cualquier parte del intestino<sup>1</sup>. La TBI es una infección causada principalmente por *Mycobacterium tuberculosis* y con menos frecuencia por *Mycobacterium bovis*, ocurre cuando el bacilo penetra la mucosa intestinal proveniente de la deglución de esputo infectado o bien de leche contaminada, aunque también puede darse por diseminación hematógena o extensión directa de órganos adjuntos infectados<sup>2</sup>. La EC es una patología inflamatoria crónica idiopática del intestino que forma parte, junto con la colitis ulcerativa crónica inespecífica (CUCI), de una entidad clínica denominada enfermedad inflamatoria intestinal (EII)<sup>3</sup>, su etiología y patogénesis no es bien conocida, pero se asume que el desarrollo de la enfermedad refleja una respuesta inmune anormal a una flora intestinal normal en un huésped susceptible genéticamente<sup>4</sup>.

¿Por qué es importante diferenciar estas dos condiciones? La respuesta es sencilla, el curso clínico de ambas es totalmente distinto. La TBI es una entidad potencialmente curable, en contraste la EC tiene un curso progresivo y con recaídas, a pesar de tener respuesta al tratamiento y requiere un largo seguimiento terapéutico durante la vida del paciente. Una parte importante de los casos de EC son inicialmente diagnosticados como TBI en lugares donde esta última es endémica, posteriormente se reconsidera el diagnóstico debido a la falta de mejoría con el tratamiento antituberculoso (TAT), de igual manera la TBI suele ser diagnosticada inicialmente como EC y ser tratada como tal por largos periodos<sup>5</sup>. Tonghua et al reportaron que en China 65% de EC era diagnosticada como TBI<sup>6</sup>, mientras que Isbister et al reportaron 21% en Arabia Saudita<sup>7</sup>. La TBI puede ser diagnosticada como EC por un largo periodo como de 7 años antes de realizar el diagnóstico correcto<sup>8</sup>. De cualquier manera el diagnóstico erróneo ocurre tanto en áreas de alta prevalencia de TBI como en áreas donde la EC es prevalente.

La epidemia de tuberculosis (TB) a nivel mundial esta en aumento y una fracción considerable esta representada por la TBI, además con el advenimiento de la epidemia del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), que a su vez ha hecho resurgir la tuberculosis, incluso en los países de primer mundo, dificulta aún más la diferenciación entre estas entidades<sup>5</sup>. Aunado a lo anterior, la incidencia de EC esta cambiando alrededor del mundo, esta incrementando en países donde ya era muy prevalente y también en países denominados de baja incidencia (Asia, África, Centroamérica, el Caribe y Sudamérica)<sup>9</sup>. Por lo anterior la manera de distinguir la EC de la TBI esta cambiando, especialmente en áreas donde la TB es endémica. La falta de un diagnóstico correcto no solo afecta la calidad de vida de los pacientes sino también tiene un impacto económico en la sociedad<sup>10</sup>.

Por otra parte dos décadas después de que se hizo la primera descripción de la EC como una entidad en 1932, Dalziel señaló una asociación entre casos de enteritis crónica en humanos y una enteritis crónica granulomatosa en el ganado, denominada Enfermedad de Johne (EJ), la cual es ocasionada por *Mycobacterium avium* subespecies *paratuberculosis* (MAP), desde entonces ha habido una controversia acerca de la posibilidad de MAP como agente causal de la EC y el tratamiento de la micobacteriosis como cura de la misma<sup>11</sup>.

En el presente trabajo tratamos la complejidad que rodea el diagnostico diferencial y áreas de superposición de éstas dos entidades en base a la evidencia existente hasta la actualidad en la literatura médica y la experiencia clínica de nuestro hospital, haciendo énfasis en los métodos diagnósticos diferenciales específicos y puntos de fuerte asociación entre la patogénesis de la EC con MAP.

## **OBJETIVOS**

1. Evaluar la asociación y diferenciación entre la TBI y la EC en base a lo descrito en la literatura médica.
2. Revisión de casos atendidos en la UMAE HECMN Siglo XXI en el Servicio de Medicina Interna con dilema diagnóstico-terapéutico entre TBI y EC.
3. Proponer un abordaje diagnóstico y terapéutico para los pacientes con dilema diagnóstico-terapéutico entre TBI y EC de acuerdo a la revisión de la literatura y la experiencia clínica con los pacientes atendidos en la UMAE HE CMN Siglo XXI en el Servicio de Medicina Interna.

## **MATERIAL Y METODOS**

Se realizó una búsqueda de la literatura en idioma inglés y español en la base de datos MEDLINE en el periodo comprendido entre 1966 y diciembre de 2008, usando el las palabras clave en el Medical Subject Heading (MeSH): "Cronh's disease", "Intestinal tuberculosis" y archivos de texto relacionados. Con énfasis en ensayos clínicos, ensayos controlados aleatorizados, revisiones sistemáticas, metaanálisis, estudios de casos y controles, reportes de caso, revisiones.

Posteriormente se realizó un análisis de dicha literatura en base a los diferentes puntos de entrecruzamiento entre las entidades clínicas. Se ordenó de acuerdo a los tipos de evidencia, primero para hacer el diagnóstico diferencial y posteriormente para establecer la asociación entre las dos entidades clínicas.

Por último se revisaron expedientes clínicos de pacientes reportados como problema diagnóstico y/o terapéutico con diagnóstico probable o establecido de tuberculosis intestinal y/o enfermedad de Crohn, en los últimos 3 años (Enero de 2006 a Diciembre de 2008), en el servicio de medicina interna del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social, en búsqueda de las características clínicas, laboratoriales, radiológicas, endoscópicas e histopatológicas, así como también la evolución, tratamientos recibidos y diagnóstico definitivo asignado. El número de casos de TBI y EC se definieron de acuerdo al último diagnóstico (final) asignado en el expediente clínico. Se comparó y correlacionó lo encontrado en la experiencia clínica de nuestro hospital con lo descrito en la literatura médica.

## RESULTADOS

### EPIDEMIOLOGIA

La tuberculosis es una epidemia que esta expandiéndose y actualmente un tercio de la población mundial esta afectada, la mayoría localizada en los países en vías de desarrollo. En el 2006 se reportaron 9.2 millones (139 por 100 000 habitantes) de nuevos casos de tuberculosis, de los cuales el 7.7% son en personas con virus de inmunodeficiencia humana (VIH) positivos, Asia y África albergan 55% y 31% (respectivamente) de los casos<sup>12</sup>. La incidencia de tuberculosis extrapulmonar va en aumento, de los cuales una proporción es TBI, un estudio de casos y controles en Carolina del Norte de 1993-2006 con 6124 casos de TB reportó 22.3% de involucro extrapulmonar<sup>13</sup>, otro estudio similar en Houston, Texas reportó un porcentaje similar (24.9%). Sin embargo cuando se examina el tracto gastrointestinal en pacientes con tuberculosis pulmonar (TBP) activa la TBI puede estar presente en hasta el 46% de los pacientes<sup>15</sup>, además estudios de autopsias revelan que la TBI no es detectada clínicamente<sup>16</sup>. En México no contamos con datos precisos de la epidemiología de la TBI y la información proviene de reportes de casos<sup>17-19</sup> pero se precisan como problemas serios de salud y no difiere mucho de lo antes descrito. **En nuestra revisión encontramos 12 casos de tuberculosis intestinal (9 mujeres y 3 hombres) en 3 años, con una edad media de 32 años (25-72), de los cuales 3 (25%) tenían TBP concomitante y 1 (8.3%) solo el antecedente (2 años antes). 4 casos (33.3%) tenían diagnóstico previo de SIDA (2 con terapia antirretroviral), 2 casos (16.6%) estaban tomando medicación inmunosupresora (corticosteroides) y 3 casos (25%) tenían diagnóstico de diabetes mellitus 2.**

La incidencia de la EC varía conforme a la localización geográfica, altos índices de incidencia se presentan en los países desarrollados como Escandinavia, del norte de Europa y Norteamérica, por el contrario bajos índices se presentan Asia, África y Sudamérica<sup>20</sup>, sin embargo la incidencia de los países subdesarrollados va en aumento debido a múltiples factores riesgo que se están investigando<sup>21-24</sup>. En México se reconoce una menor incidencia pero no existen estudios epidemiológicos que lo corroboren, los datos son aislados y provienen por ejemplo de pacientes atendidos en un servicio de gastroenterología (4 por cada 1000 pacientes atendidos)<sup>25</sup> o en un servicio de medicina interna (6 casos en 4 años), aunque partir de esta última observación se pretende hacer un registro nacional de EII<sup>26</sup>. **En nuestra revisión encontramos 8 casos de EC (5 hombres y 3 mujeres) en los 3 años revisados, con una edad media de 26 años (18-62).**

Hay cambios importantes en la incidencia de la EC respecto a la TBI. Primero hay un aumento de la incidencia de EC y disminución de la TBI en inmigrantes que viven en países del primer mundo (Estados Unidos y Reino Unido) y que provienen de áreas endémicas de TB (India y China). Segundo la EC está aumentando su incidencia áreas endémicas de TB<sup>9</sup>, incluso un estudio Coreano, en un periodo de 10 años, mostró una importante disminución de la incidencia de TBI concomitante con el aumento considerable de la incidencia de la EC<sup>27</sup>.

#### PRESENTACION CLINICA

La sintomatología de la TBI es inespecífica y es difícil de diferenciar de la de EC. Las partes del tubo gastrointestinal afectadas por la TBI son variables. En un estudio de series de casos (130 pacientes) la TBI se localizó en el tubo gastrointestinal superior en 8.5%, intestino delgado en 33.8%, intestino grueso en 22.3%, peritoneo 30.7% y el hígado en 14.6%<sup>28</sup>. La región ileocecal es la más frecuentemente afectada, por su alta

concentración de tejido linfoide y mayor tiempo de contacto entre el bacilo y la mucosa<sup>29</sup>. En un estudio de TBI en Hong Kong (10 años) la región ileocecal estuvo involucrada en 86% de los casos<sup>30</sup>. Por otra lado en la EC las lesiones ileocolónicas son vistas en 22-54% de los pacientes y afección colónica aislada en 21-39%<sup>31-33</sup>. La presencia de involucro peritoneal es sugerente de TBI y la afección de la región perianal es sugestiva de EC, pero la ausencia de estas condiciones no es discriminatoria<sup>34</sup>. **En nuestra revisión 6 casos de TBI (50%) tenían involucro de la región ileocecal, 2 casos (16.6%) afección colónica aislada, 1 caso (8.3%) de involucro duodeno-gástrico y el resto era combinación de intestino delgado y grueso (25%), había involucro peritoneal y ascitis en 3 casos (25%), no hubo involucro hepático. Mientras que en la EC 3 casos (37.5%) tenían involucro ileocecal y 2 casos (25%) tenían afección colónica aislada y el resto eran combinación de ambas (37.5%), solo 2 casos (25%) tenían afección perianal y no hubo casos de involucro a otro nivel del tubo gastrointestinal.**

Ambas condiciones se caracterizan por anorexia, pérdida de peso, dolor abdominal, alteraciones del hábito intestinal, sangrado rectal y masas abdominales. La fiebre está presente en ambas condiciones pero se presume que una fiebre alta y persistente (mayor a 38.5°C) en ausencia de abscesos intraabdominales es un punto a favor del diagnóstico de TBI. Una historia de TB personal o familiar también es un punto a favor del diagnóstico de TBI. En cambio las características a favor del diagnóstico de EC son sujetos muy jóvenes, ulceraciones aftoides, enfermedad perianal, fistulización y manifestaciones extraintestinales (sobre todo poliartritis reactiva [enfermedad Poncet], eritema nodoso, pioderma gangrenoso, uveítis, incluso TVP), aunque estas últimas deben tomarse con reserva en áreas endémicas de TB ya que también están descritas como manifestaciones del a TB<sup>9,34</sup>. **En nuestra revisión 2 casos (25%) de EC tenía manifestaciones**

**extraintestinales (artritis inespecífica y eritema nodoso, respectivamente) y otros 4 casos (50%) presentaron fístulas, solo 1 caso de TBI presentó fístula. Los síntomas cardinales y hallazgos de la exploración física de nuestros pacientes se describen en la Tabla 1, en comparación con lo encontrado por Zhou et al<sup>35</sup> en China (30 EC y 30 TBI) en un servicio de medicina interna.**

Otra característica útil en la diferenciación, es la duración de los síntomas. Recientemente Amarapurkar y colaboradores encontraron que un score clínico (ausencia de fiebre, presencia de diarrea y hematoquezia y larga duración de los síntomas) predice EC con una exactitud de 84.62%, con una sensibilidad 80%, especificidad 88.4%, valor predictivo positivo (VPP) de 87.5% y valor predictivo negativo (VPN) de 82.1%<sup>36</sup>. **En nuestra revisión la duración media de los síntomas para TBI es de 8.6 ± 5 meses y de 26.5 ± 8 meses para EC.**

**Respecto al diagnóstico inicial, en nuestra revisión 3 casos (25%) de TBI fueron inicialmente diagnosticados y tratados como EC y 2 casos (16.6%) más tenían otro diagnóstico, lo que hace que el 58.3% de los casos de TBI tenían un diagnóstico inicial correcto, comparado con lo reportado por Zhou et al que reportaron 50% de diagnóstico inicial correcto en pacientes con TBI. En los casos de EC 2 casos (25%) fueron diagnosticados y tratados inicialmente como TBI y 2 casos (25%) más tenían otro diagnóstico, lo que hace que el 50% de los casos de EC tenían un diagnóstico inicial correcto, comparado con Zhou et al que reportaron 63.3% de diagnóstico inicial correcto en pacientes con EC.**

**Tabla 1. Comparación de síntomas cardinales y hallazgos físicos entre EC y TBI.**

Síntomas cardinales y	ZHOU et al (2006) CHINA		HE CMN SXXI	
	No. Pacientes	No. Pacientes	No. Pacientes	No. Pacientes



hallazgos físicos	EC (%)	TBI (%)	EC (%)	TBI (%)
Fiebre	7(23.3)	11(36.7)	3(37.5)	9(75)
Perdida de peso	26(86.7)	28(93.3)	6(75)	10(83.3)
Dolor abdominal	27(90)	30(100)	6(75)	11(91.6)
Diarrea	11(36.7)	9(30)	7(87.5)	3(25)
Masa abdominal	16(53.3)	18(60)	4(50)	7(58.3)
Hematoquezia	6(20)	3(10)	7(87.5)	4(33.3)

## PRUEBAS SEROLOGICAS, CULTIVOS Y OTRAS PRUEBAS ESPECIALES

Los exámenes de laboratorio básicos y los reactantes de fase aguda son inespecíficos y poco útiles para el diagnóstico diferencial<sup>9</sup>. **En nuestra revisión llama la atención que la anemia era de leve a moderada y estuvo presente en el 91.6% de los pacientes con EC comparado con 33.3% de los pacientes con TBI y en estos casos solo fue leve.** Se han descrito diversos marcadores serológicos para diferenciar TBI de EC, tales como anticuerpos anti membrana de neutrófilos (p-ANCA y c-ANCA) y los subtipos de IgA e IgG de anticuerpos anti *Saccharomyces cerevisiae*, pero no tienen utilidad en el diagnóstico diferencial<sup>37,38</sup>. La forma más confiable para la diferenciación es encontrar evidencia de *M. tuberculosis* en el tejido intestinal. La tinción para bacilo ácido alcohol resistente (BAAR), también conocida como Ziehl-Neelsen, carece de sensibilidad y especificidad y el cultivo de biopsia tiene un rendimiento de 25-35%, además de que consume tiempo considerable (3-8 semanas)<sup>9</sup>. **En nuestra revisión a 3 casos de TBI se les realizó cultivo de tejido y solo 1 fue positivo, los casos de TBP si fueron diagnosticados por baciloscopia o cultivo de expectoración.** El análisis más prometedor para la diferenciación es la prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para TB usando el *primer* específico para *Mycobacterium tuberculosis* IS6110 en sus diversas modalidades<sup>34</sup>. Estudios retrospectivos han mostrado su utilidad en tejido intestinal proveniente de biopsias

colonoscópicas, reportando resultados positivos en 22% (13/60)<sup>39</sup>, 45% (18/40)<sup>40</sup>, 64% (25/39)<sup>41</sup> y 75% (27/36)<sup>42</sup> de pacientes con TBI, tres de estos estudios incluyeron pacientes con EC en los cuales el resultado fue positivo en 0% (0/30)<sup>41</sup>, 0% (0/26)<sup>42</sup> y 5% (1/20)<sup>39</sup>. Llama la atención que se reportó en tres de estos estudios que el índice de detección es similar en las biopsias con granulomas que en las que no los tienen<sup>39,40,41</sup>. Un estudio prospectivo reciente reportó que la PCR en materia fecal fue positiva en 90% (16/18) pacientes con TBI comparado con 0% (0/30) de los controles<sup>43</sup>. Recientemente Know y colaboradores reportaron la utilidad de la expresión de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) en el tejido de biopsias colonoscópicas para diferenciar entre TBI y EC, encontrando una sensibilidad de 66.7% y especificidad 93.3%, con un punto de corte de 7.5 para el score de inmunoreactividad de la ECA<sup>44</sup>. **En nuestra revisión solo se realizó PCR para *M. tuberculosis* a un caso, lo que estableció el diagnóstico definitivo.**

#### HALLAZGOS RADIOGRAFICOS

La evidencia de TBP en la radiografía de tórax se presenta en menos del 50% de los casos de TBI, una radiografía de tórax normal no excluye el diagnóstico, además hay que tomar en cuenta que se ha descrito que la EC esporádicamente involucra el pulmón<sup>9,34</sup>. **En nuestra revisión 2 casos (16.6%) de TBI tenían datos sugerentes de TBP en la radiografía de tórax y fueron de los casos confirmados por BAAR y/o cultivo de expectoración como TBP activa concomitante, esto sin tomar en cuenta el caso que tenía antecedente de TBP que también tenía alteraciones de su radiografía de tórax.** Lo anterior concuerda con lo encontrado por Zhou y colaboradores (5/30 pacientes, 16.6%)<sup>35</sup>.

Los estudios contrastados son poco útiles para el diagnóstico diferencial, pero en general se describen 2 principales lesiones que de acuerdo a sus características pueden ayudar a

diferenciarlas: estenosis y lesiones saltatorias; mientras que en la EC las estenosis son grandes y múltiples, en la TBI son cortas y usualmente únicas, las lesiones saltatorias son

**Tabla 2. Comparación de los hallazgos en estudios contrastados entre EC y TBI.**

Hallazgos de los estudios contrastados	ZHOU et al (2006) CHINA		HE CMN SXXI	
	No. Pacientes	No. Pacientes	No. Pacientes EC	No. Pacientes
	EC (%)	TBI (%)	(%)	TBI (%)
Lesiones saltatorias	6(20)	0(0)	2(25)	0(0)
Ulceraciones	10(33.3)	15(50)	3(37.5)	6(50)
Engrosamiento de la	7(23.3)	8(26.7)	4(50)	5(41.6)

frecuentes en la EC y raras en la TBI<sup>45</sup>. **Las características de los estudios contrastados de nuestra revisión se describen en la Tabla 2,** comparados con lo reportado por Zhou et al<sup>35</sup>.

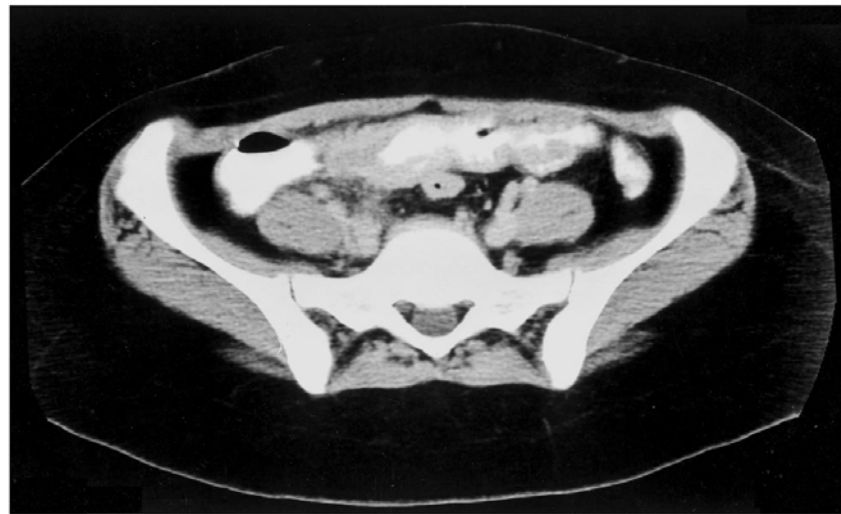
mucosa				
Separación de asas	2(6.7)	3(10)	1(12.5)	4(33.3)
Estrechamientos	26(86.7)	30(100)	4(50)	10(83.3)
Pseudopólipos	3(10)	0(0)	2(25)	1(8.3)

La tomografía computada (TC) contrastada ha venido a ser de gran valor para el diagnóstico diferencial, además de que puede mostrar la localización y la extensión de la enfermedad<sup>9</sup>. La TC es capaz de dar un diagnóstico correcto en 81% de los casos, el engrosamiento asimétrico de la pared colónica y nódulos linfáticos grandes y necróticos son altamente sugestivos de TBI, el desplazamiento de las asas intestinales por las adenopatías son más frecuentes en TBI, mientras que en la EC es por cambios fibróticos, en la EC el engrosamiento de la pared intestinal es simétrico y concéntrico, hay estratificación mural (signo del blanco) y yeyunización vascular del íleon (signo del peine)<sup>46-49</sup> (Ilustraciones 1 y 2).

**En la Tabla 3 se muestran los hallazgos en TC que se encontraron en nuestra revisión** en comparación con lo encontrado por Boudiaf y colaboradores<sup>47</sup> y que han mostrado utilidad para el diagnóstico diferencial.



**Ilustración 1. Enfermedad de Crohn. TC de la región pélvica que muestra engrosamiento concéntrico de la pared abdominal y mínimo engrosamiento del tejido mesentérico.**



**Ilustración 2. Tuberculosis intestinal. TC de la región pélvica que muestra engrosamiento de la pared intestinal asimétrico con engrosamiento de la mucosa. Mínima masa de tejido blando que se extiende al músculo psoas derecho.**

## HALLAZGOS ENDOSCOPICOS

La colonoscopia con intubación del íleon terminal combinada con biopsia de la mucosa es otra herramienta que también es muy útil en el diagnóstico diferencial de TBI y EC. Ambas

entidades involucran la región ileocecal. En 20% de los casos de TBI hay involucro segmentario colónico en ausencia de involucro ileocecal y hay lesiones en más de 2 sitios (lesiones saltatorias) en 44% de los casos, en 5% hay pancolitis y el involucro aislado del intestino delgado y del tubo digestivo superior están descritos<sup>34</sup>. Comúnmente en la afección colónica hay úlceras segmentarias, estenosis inflamatorias o lesiones hipertróficas que simulan pólipos o masas, la mucosa que rodea una úlcera exhibe características de inflamación como eritema, edema o nodulaciones, el recto raramente se ve involucrado<sup>9</sup>. El tipo de lesión, más que la distribución, es de suma importancia para la diferenciación (Ilustraciones 3 y 4)<sup>34</sup>.

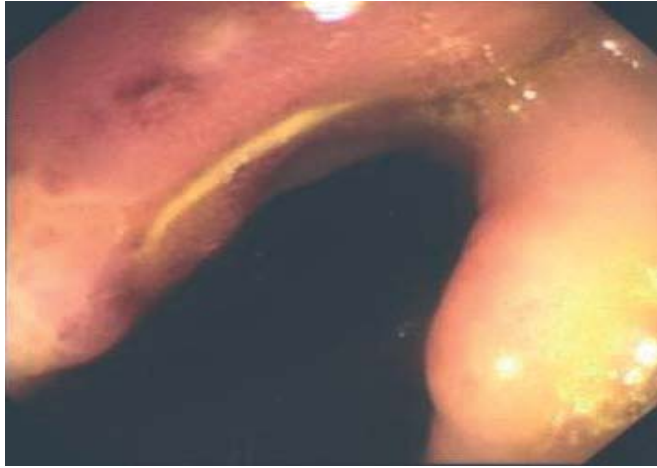
**Tabla 3. Comparación de los hallazgos en tomografía computada entre EC y TBI.**

Hallazgos tomográficos	BOUDIAF et al		HE CMN SXXI	
	TBI	EC	TBI	EC
Engrosamiento intestinal simétrico	< 6 mm	> 6 mm	Ausente	Presente
Engrosamiento intestinal asimétrico			Presente	Ausente
• Con masas exofíticas	Presente	Ausente	Presente	-
• Con mucosa engrosada	Presente	Ausente	Presente	-
Sin engrosamiento intestinal	Ausente	Presente	-	Presente
Estratificación mural	Ausente	Presente	Ausente	Presente
Separación de asas				
• Por adenopatías	Presente	Ausente	Presente	Ausente
• Por fibrosis	Ausente	Presente	Ausente	Presente
Yeyunización vascular	Ausente	Presente	Ausente	Presente

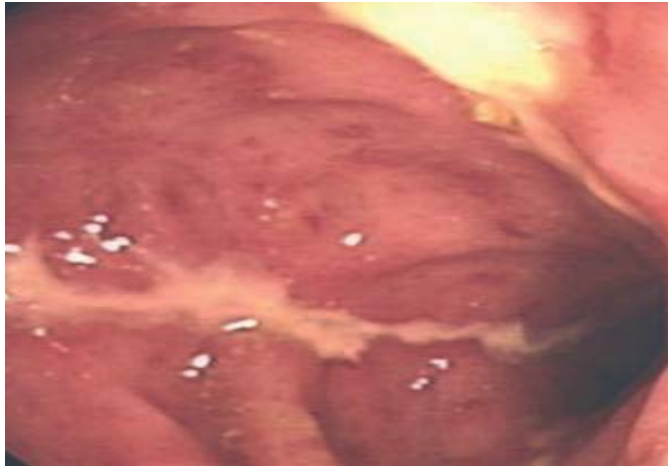
Nódulos linfáticos			Presente	Ausente
• Mayores a 1 cm	Presente	Ausente	> 0.5 cm	-
• Centro necrótico	Presente	Ausente	-	-
Engrosamiento peritoneal	Presente	Ausente	Presente	Ausente
Ascitis	Presente	Ausente	Presente	Ausente
Fistulas	-	-	Presente+	Presente +++
Abscesos	-	-	Presente+++	Presente+

Un estudio prospectivo realizado por Lee y colaboradores<sup>50</sup> en Corea en 44 pacientes con EC y 44 pacientes con TBI, encontró que cuatro hallazgos endoscópicos (lesiones anorectales, úlceras longitudinales, úlceras aftosas y apariencia de empedrado) son característicos de EC y otros cuatro hallazgos endoscópicos (involucro de menos de cuatro segmentos, una válvula ileocecal abierta, úlceras transversas y cicatrices o pseudopólipos) son característicos de TBI, además propusieron un nuevo score endoscópico con el que se hace el diagnóstico correcto en 87.5%, incorrecto en 8% y no se puede realizar en 4.5%, con un VPP 94.9% para EC y de 88.9% para TBI. Se asignó un valor de +1 para cada parámetro a favor de EC y de -1 para cada parámetro a favor de TBI, si la suma es mayor a cero se diagnostica EC, si es menor a cero se diagnostica TBI y el diagnóstico es indeterminado si es igual a cero.





**Ilustración 3. Úlcera circunferencial con mucosa eritematosa alrededor en TBI.**



**Ilustración 4. Úlcera longitudinal con mucosa normal alrededor en EC.**

Otra utilidad de la endoscopia es que puede proporcionar tejido para cultivo y/o realización de PCR. **Las características endoscópicas de los casos de nuestra**

**Tabla 4. Comparación de los hallazgos endoscópicos entre EC y TBI.**

	ZHOU et al (2006) CHINA		HE CMN SXXI	
	No. Pacientes EC (%)	No. Pacientes TBI (%)	No. Pacientes EC (%)	No. Pacientes TBI (%)
<b>Hallazgos endoscópicos</b>				
<b>Hiperemia y edema</b>	26(86.7)	24(80)	6(75)	10(83.3)
<b>Ulceraciones</b>	12(40)	17(56.7)	4(50)	8(66.6)
<b>Hemorragia</b>	24(80)	26(86.7)	7(87.5)	3(25)
<b>Purulencia</b>	4(13.3)	0(0)	1(12.5)	2(16.6)
<b>Estrechamiento</b>	26(86.7)	30(100)	7(87.5)	11(91.6)
<b>Puentes mucosos</b>	4(13.3)	0(0)	2(25)	1(8.3)
<b>Pseudopólipos</b>	14(46.7)	12(40)	2(25)	8(66.6)
<b>Patrón empedrado</b>	6(20)	0(0)	4(50)	0(0)

revisión se describen en la **Tabla 4**, en comparación con lo reportado por Zhou et al<sup>35</sup>.

## HALLAZGOS HISTOPATOLOGICOS

La diferenciación histológica entre TBI y EC usualmente usa los especímenes de biopsias endoscópicas y ocasionalmente tejido de resección quirúrgica. El diagnóstico rápido de TBI es posible si se visualizan BARR o granulomas caseificantes en el tejido. Existen varias comparaciones entre estas condiciones que fueron basadas en especímenes de resección quirúrgica, en las cuales había mayor cantidad de tejido y se disponía de todas las capas de intestino, lo cual facilitó la identificación de lesiones patognomónicas, como

**Tabla 5. Comparación de los hallazgos histopatológicos de tejido de resección quirúrgica entre EC y TBI según Tandon et al.**

las descritas por Tandon y Prakash <sup>51</sup> (Tabla 5). **En nuestra revisión sólo en 2 casos, uno de EC y otro de TBI, se utilizó tejido de resección quirúrgica para el diagnóstico.** Debido a que las resecciones quirúrgicas no son frecuentes y a que la cirugía y la laparoscopia son invasivas, el diagnóstico diferencial debe hacerse en el contexto de las biopsias endoscópicas<sup>34</sup>.

Características	TBI	EC
Macroscópicas		
• Lesiones anales	Raras	Común
• Nódulos serosa	Común	Raro
• Longitud estenosis	Menor 3 cm	Larga
• Fístulas internas	Raro	Común
• Localización úlceras	Circunferencial	Borde mesentérico
• Dirección úlceras	Transversa	Long. o serpinginosa
Microscópicas (granulomas)		
• Presencia	Siempre	Ausente 25%
• Incidencia	Pueden ser ausentes en intestino y presentes en nódulos linfáticos	No vistos en nódulos linfáticos si están ausentes en el intestino
• Tamaño	Grandes	Pequeños
• Caseificación	Presente	Ausente
• Forma	Confluentes	Discretos
• Fibrosis alrededor	Común	Raro
• Collar cel. inflamatorias	Presente	Ausente
Otras		
• Ampliación submucosa	Ausente	Presente
• Fisuras	Ausente	Presente
• Hiperplasia folicular transmural	Ausente	Presente
• Fibrosis de la muscular	Prominente	Rara
• Regeneración epitelial	Común	Rara

Además de la necrosis caseosa y los BAAR, otras características histológicas han sido descritas de utilidad en el diagnóstico diferencial<sup>52-54</sup>. En la TBI frecuentemente hay

granulomas confluentes, múltiples granulomas en un sitio de obtención de biopsias, granulomas grandes, bandas de histiocitos epiteloides delimitando las úlceras, granulomas submucosos e inflamación submucosa desproporcionada respecto a la mucosa. En la EC frecuentemente hay granulomas simples como el único foco de inflamación granulomatosa y la pérdida de la arquitectura dista de la inflamación granulomatosa. En la Tabla 6 se muestra la prevalencia de los parámetros histológicos en 3 estudios similares<sup>52-54</sup>.

El número de biopsias necesarias para optimizar el diagnóstico histológico no ha sido establecido, pero un estudio sugiere tomar al menos 6 biopsias<sup>55</sup>, sin embargo Pulimood y colaboradores<sup>53</sup> encontraron que el porcentaje de las biopsias diagnósticas positivas era mayor conforme aumentaba el número de biopsias tomadas de cada sitio afectado, incluso de áreas de aspecto normal, también describieron, que es de utilidad, que la toma de biopsias sea segmentaria.

En la Tabla 7 se muestran los hallazgos histopatológicos de los casos de nuestra revisión, en comparación con lo descrito por Zhou et al<sup>35</sup>. En la Ilustración 5 se muestran algunos ejemplos de las alteraciones histológicas encontradas en TBI y EC.

**Tabla 6. Prevalencia de los hallazgos histológicos entre EC y TBI, comparación de tres estudios similares (los valores son expresados en porcentaje).**

Características histológicas	Pulimood et al (1999)		Pulimood et al (2005)		Kirsch et al (2006)	
	India		India		Sudáfrica	
	TBI (n=20)	EC (n=20)	TBI (n=33)	EC (n=31)	TBI (n=18)	EC (n=25)
Necrosis caseosa	40	0	36	0	22	0
Granulomas confluentes	60	0	42	3	50	0
≥ 5 granulomas/sitio	40	0	45	0	44	24
≥ 10 granulomas/sitio	-	-	-	-	33	0
Granulomas grandes	Diámetro > 200 µm		Diámetro > 400 µm		Área > 0.05 mm <sup>2</sup>	
	90	5	51	0	67	8
Granulomas submucosos	45	5	39	6	44	12
Úlceras con bandas de histiocitos epiteloideos	45	5	61	0	61	8
Inflamación mucosa desproporcionada	65	5	-	-	67	10
Pérdida de la arquitectura distante del granuloma	-	-	0	62	-	-

## TERAPIA ANTITUBERCULOSA

**Tabla 7. Comparación de los hallazgos histopatológicos entre EC y TBI.**

Hallazgos histológicos	ZHOU et al (2006) CHINA		HE CMN SXXI	
	No.	No.	No.	No.
	Pacientes EC (%)	Pacientes TBI (%)	Pacientes EC (%)	Pacientes TBI (%)
<b>Ulceración</b>	23(76.7)	29(96.7)	7(87.5)	11(91.6)
<b>Granulomas</b>	16(53.3)	17(56.7)	2(25)	9(75)
<b>Necrosis caseosa</b>	0(0)	30(100)	0(0)	10(83.3)
<b>Inflamación transmural</b>	30(100)	30(100)	6(75)	6(50)
<b>Hiperadenosis</b>	28(93.3)	25(83.3)	7(87.5)	8(66.6)
<b>Adenomegalias</b>	28(93.3)	15(50)	2(25)	10(83.3)
<b>Abscesos</b>	12(40)	0(0)	6(75)	2(16.6)

En el diagnóstico diferencial entre TBI y EC también se ha usado el tratamiento de prueba con terapia antituberculosa (TAT), que consiste en tratamiento convencional para tuberculosis por un periodo mínimo de 2 meses, sobretodo en áreas de alta incidencia de TB<sup>56</sup>. Recientemente Amarapurkar et al en un estudio prospectivo de 3 años reportaron, en los aspectos relacionados con la terapia, que la respuesta completa a TAT tiene una sensibilidad del 100%, especificidad 100%, VPP 100% y VPN 100% para el diagnóstico de TBI, mientras que la recurrencia de la enfermedad después de la cirugía tiene una sensibilidad de 77%, especificidad 100%, VPP 100% y valor predictivo negativo 66.6% para el diagnóstico de EC<sup>36</sup>. Otra característica que llama la atención es que durante la terapia para TBI hasta un tercio de los pacientes pueden requerir cirugía adicional para aliviar obstrucción, aunque la terapia sea adecuada y que posteriormente halla resolución

de las estenosis al completar la terapia, este fenómeno parece estar relacionado con que hay recuperación de la motilidad de un intestino previamente inmóvil<sup>57,58</sup>.

**En nuestra revisión en un solo un caso (8.3%) de TBI se utilizó la TAT para definir el diagnóstico, otro caso (8.3) requirió cirugía a los 6 meses de TAT por obstrucción intestinal (vólvulo e intususcepción), todos los demás casos tuvieron adecuada respuesta a la terapia antituberculosa, aunque unos casos aún no completan la terapia. Respecto a la recurrencia de la enfermedad después de la cirugía en los casos de EC 4 casos (50%) requirieron cirugía y 2 (25%) volvieron a presentar sintomatología.** Por otra parte también se ha descrito el tratamiento antituberculoso dirigido a MAP como una terapia de impacto en la EC, esta situación se trata con más detalle adelante.

#### TERAPIA INMUNOSUPRESORA PARA CROHN ANTE SOSPECHA DE TB

El manejo de la EC con esteroides, inmunomoduladores y biológicos en el contexto de una TB latente o activa o bien en áreas endémicas de TB es un punto importante a considerar cuando nos enfrentamos a este tipo de pacientes. Las guías internacionales se basan en investigaciones realizadas en población de baja prevalencia de TB, por lo que pueden no ser totalmente adecuadas<sup>34</sup>. La terapia biológica anti TNF  $\alpha$  se asocia con alta incidencia de TB, sobretodo en sus formas graves, por lo anterior se recomienda que a todos los pacientes se les realice un rastreo para TB activa o latente antes de iniciar terapia biológica<sup>59,60</sup>. Una historia detallada acerca de infección previa, duración y adecuada terapia previa, vacunación con BCG, contacto reciente o síntomas sugestivos de TB son de suma importancia para la evaluación, además la radiografía de tórax es obligatoria, si hay alto índice de sospecha se debe realizar baciloscopías o cultivos de esputo o broncoscopia, de acuerdo al criterio clínico<sup>34</sup>. La búsqueda de TB latente en sujetos asintomáticos y una radiografía de tórax normal en áreas endémicas para TB y con alto índice de vacunación para BCG es otro punto importante en este rubro.



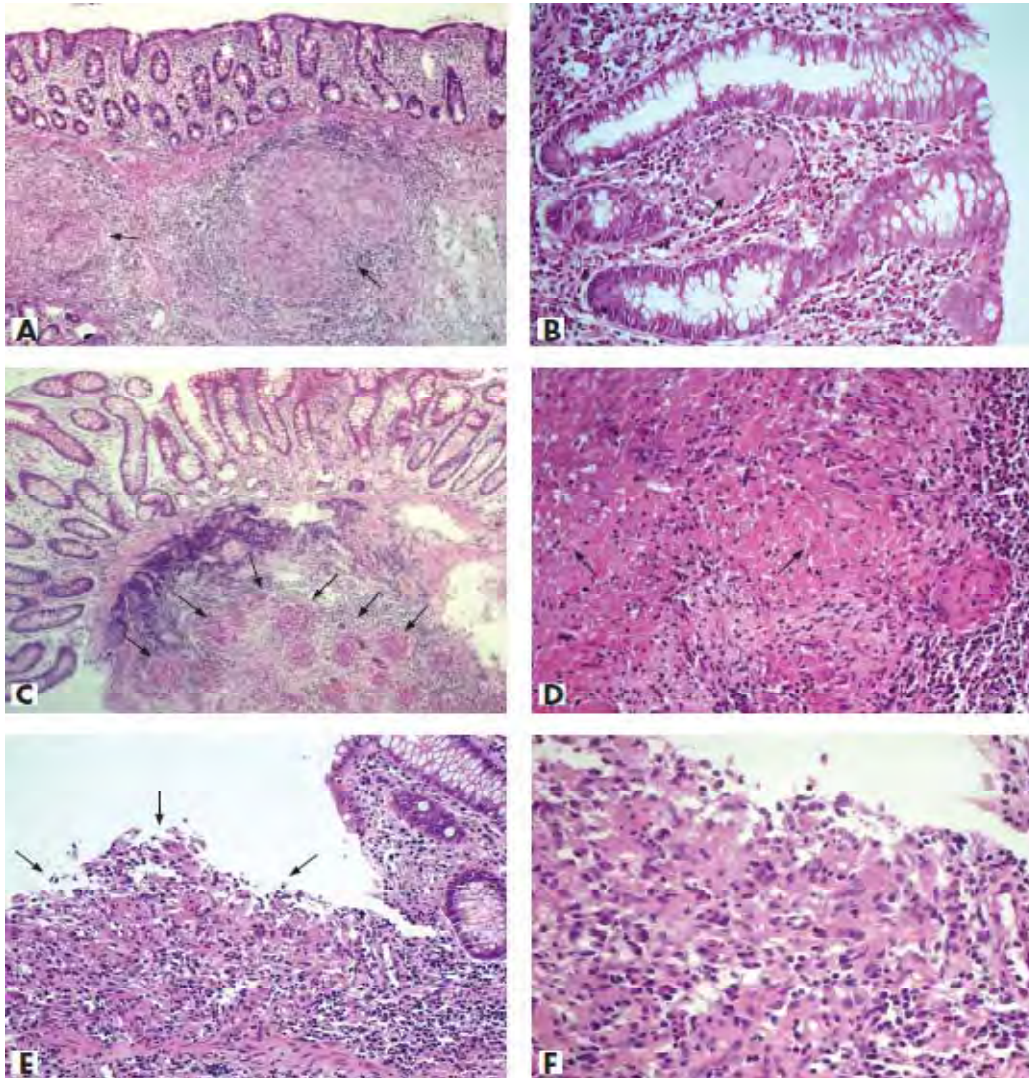
La prueba cutánea de tuberculina (PPD) puede ser de utilidad pero es difícil de interpretar por varias situaciones: dificultad para establecer el punto de corte en áreas endémicas, reactividad cruzada con cepas de *M. bovis* usadas para la vacunación con BCG (aunque los falsos positivos parecen disminuir después de 15 años de vacunación) y con micobacterias no tuberculosas y disminución de la sensibilidad en sujetos inmunocomprometidos o con terapia inmunosupresora<sup>61-63</sup>. Además se ha reportado que los pacientes con EC tienen anergia al PPD<sup>59</sup>. El punto de corte tradicional para poblaciones con vacunación con BCG generalizada es de 10 mm, incrementarlo a 15 mm mejora la especificidad pero empeora la sensibilidad. Se ha sugerido que en sujetos que reciben terapia inmunosupresora un PPD 0-4 mm puede reflejar una TB latente, por lo que un PPD negativo no excluye una TB latente en pacientes con EC y que están recibiendo terapia inmunosupresora. Un PPD positivo en un paciente con vacunación con BCG hace más de 15 años y los pacientes con PPD mayor a 5 mm con terapia inmunosupresora y que viven en un área endémica de TB deben recibir profilaxis para TB<sup>64,65</sup>.

Debido a lo anterior se han desarrollado nuevos análisis, basados en la liberación de IFN y por las células T en respuesta a antígenos de *M. tuberculosis*, para detectar TB latente: QuantiFERON-TB Gold y QuantiFERON Gold en tubo son dos pruebas (ELISA) que han demostrado en poblaciones de baja incidencia de TB una buena especificidad para detectar TB activa o latente, sin embargo su utilidad en poblaciones endémicas de TB o sujetos inmunocomprometidos no se ha demostrado. Una tercera prueba el T-SPOT.TB es más específico y tiene menos falsos negativos y resultados indeterminados en pacientes con infección con VIH comparado con los dos anteriores<sup>66,67</sup>.

Los pacientes con un PPD positivo y radiografía de tórax normal, una historia de inadecuada terapia antituberculosa y radiografía de tórax anormal deben iniciar tratamiento para TB latente antes de iniciar terapia biológica<sup>60,64</sup>. Hay varias posibilidades:

isoniacida por 6-12 meses, rifampicina por 4 meses o rifampicina + pirazinamida por 3 meses<sup>68</sup>. La duración de la terapia debe ser por lo menos 2 meses y no es 100% efectiva para disminuir el riesgo de progresión a TB activa<sup>60,64</sup>.

La tuberculosis activa (pulmonar o extrapulmonar) es una contraindicación absoluta para terapia biológica, deben recibir terapia antituberculosa completa antes de iniciar la terapia biológica y esta se debe iniciar hasta completar por lo menos 2 meses de tratamiento antituberculoso<sup>60,64,65</sup>. Los pacientes que desarrollan TB mientras reciben terapia biológica deben recibir terapia antituberculosa completa y se puede continuar con la terapia biológica si el riesgo de recaída de la EC es muy alto<sup>60</sup>. Hay reporte de 2 casos de TBI diagnosticados con detección de IFN  $\gamma$ , pero fuera de eso su utilidad en el diagnóstico de TBI no ha sido evaluada<sup>69</sup>.



**Ilustración 5. Biopsias de colon teñidas con hematoxilina y eosina (H & E). (A) Un paciente con TBI mostrando grandes granulomas submucosos (flechas), aumento 4x. (B) Un paciente con EC mostrando un granuloma mucoso solitario y pequeño (flecha), aumento 4x. (C) Un paciente con TBI mostrando múltiples granulomas submucosos (flechas), aumento 4x. (D) Un paciente con TBI mostrando granulomas confluentes con necrosis caseosa (flechas), aumento 10x. (E) Un paciente con TBI mostrando una banda de conglomerado de histiocitos epiteloideos en un área de ulceración (flechas), aumento 10x. (F) Microfotografía a gran aumento de una banda de conglomerado de histiocitos epiteloideos delimitando una úlcera en un paciente con TBI, aumento 20x.**

El riesgo de reactivación de TB con otros inmunosupresores (corticoesteroides, azatioprina y 6 mercaptopurina) también es alto, sin embargo no se ha evaluado la utilidad de la profilaxis de TB con estos fármacos. En áreas endémicas de TB se debe realizar por lo menos una radiografía de tórax y en caso de tener anomalías que sugieran

infección previa y que se demuestre que no tiene infección activa se debe iniciar profilaxis

**Tabla 8. Resumen de las características demográficas, clínicas y paraclínicas encontradas en los casos de EC y TBI en el HE CMN SXXI.**

con isoniacida<sup>34</sup>.

**En la Tabla 8 se muestra un resumen de las características encontradas en los casos de nuestra revisión.**

Características	EC(n=8)	TBI (n=12)
<b>Tabla 8. Resumen de las características demográficas, clínicas y paraclínicas encontradas en los casos de EC y TBI en el HE CMN SXXI (continuación).</b>		
Sexo (relación H:M)	1.6/1	1/3
VIH/SIDA (%)	-	33.3
Esteroides (%)	-	16.6
DM 2 (%)	12.5	25
<b>PRESENTACION CLINICA</b>		
Fiebre (%)	37.5	75
Diarrea (%)	87.5	25
Hematoquezia (%)	87.5	33.3
Manif. Extraintestinales (%)	25	0
Fístulas (%)	50	8.3
Duración de síntomas (meses)	8.5 ± 5	26.5 ± 8
TBP concomitante (%)	-	25
Diagnóstico inicial correcto (%)	50	58.3
<b>LUGAR AFECTADO</b>		
Ileocecal (%)	37.5	50
Colónica aislada (%)	25	16.6
Comb. ambas (%)	37.5	25
Otros (%)	0	8.3
Peritoneal-ascitis (%)	0	25
Perianal (%)	25	0
<b>LABORATORIO</b>		
Anemia (%) (Severidad)	91.6 +/++	33.3 +
Cultivos (Relación +)	-	1/3
PCR (Relación +)	-	1/1

Características	EC(n=8)	TBI (n=12)
<b>CONTRASTADOS</b>		
Lesiones saltatorias (%)	25	0
Ulceraciones (%)	37.5	50
Estrechamientos (%)	50	83.3
<b>TOMOGRAFICOS</b>		
Engrosamiento simétrico (%)	87.5	0
Engrosamiento asimétrico (%)	12.5	91.6
Estratificación de la pared (%)	75	16.6
Yeyunización vascular (%)	87.5	0
Adenopatías (%)	12.5	91.6
Engrosamiento peritoneal (%)	0	25
Ascitis (%)	0	25
Fístulas (%)	50	8.3
Abscesos (%)	62.5	8.3
<b>ENDOSCOPICOS</b>		
Hemorragia (%)	87.5	25
Pseudopólipos (%)	25	66.6
Patrón empedrado (%)	50	0
<b>HISTOLOGICOS</b>		
Granulomas (%)	25	75
Necrosis caseosa (%)	0	83.3
Adenopatías (%)	25	83.3
Abscesos (%)	75	16.6
<b>OTRAS</b>		
Respuesta a TAT (%)	-	100
Recurrencia postQx (%)	25	0

## EL PAPEL DE MAP EN CROHN

**Crohn y los patógenos.** La EC es una enfermedad inflamatoria que resulta de una inapropiada activación del sistema inmune innato y adaptativo de la mucosa intestinal en un huésped susceptible genéticamente, la microflora intestinal juega un rol pivote en el mantenimiento de la enfermedad. Se han definido varios componentes responsables de la patogénesis de la EC (ambiente, genética, flora comensal y respuesta inmune). También se ha investigado el rol de agentes infecciosos en promover la enfermedad. Las similitudes entre la EC y algunas formas de enterocolitis infecciosa aparecen como evidencia para la etiología infecciosa específica de la EC y algunos microbios propuestos son: *Pseudomonas maltophilia*, *Mycobacterium kansasii*, *Chlamydia trachomatis*, *Bacteroides fragilis*, *Listeria monocytogenes*, *Escherichia coli* y *Mycobacterium avium* subespecies *paratuberculosis* (MAP)<sup>70</sup>. Otras teorías propuestas acerca del rol de la bacteria en la patogénesis de la EC son: la de la excesiva traslocación bacteriana y la de la disbiosis, lo cual puede tener implicaciones clínicas<sup>71</sup>. Un ensayo clínico reciente encontró una prevalencia de 34% de patógenos por PCR en muestras de tejido de pacientes con EC<sup>72</sup>.

**Enfermedad de Johne y enfermedad de Crohn.** La EJ es una infección crónica del intestino de animales causada por MAP, es común en rumiantes pero puede afectar otras especies incluyendo primates. La infección por MAP causa una inflamación microscópica primaria acompañada por una disregulación específica inmune y una neuropatía entérica. De forma secundaria la inflamación resulta en alteración de la respuesta neuroinmune a la penetración a la pared intestinal de la flora normal y patógena, todo lo anterior en el contexto es explicado por la susceptibilidad genética a los patógenos primarios y secundarios en la EC. Además la entrada de residuos de comida a la pared intestinal contribuye a un componente alérgico del desorden inflamatorio<sup>73</sup>. Al igual que la epidemia de EC esta creciendo en áreas de baja y alta incidencia, la epidemia de EJ también está

en aumento. Hay un aumento de la incidencia de EC en áreas de alta incidencia de EJ, incluso en migrantes que van de un área de baja incidencia de EC y EJ a un área de alta incidencia de ambas. MAP puede persistir en el animal por largos años sin causar enfermedad y cuando ocurre comúnmente lo hace en su forma pluribacilar, aunque la enfermedad paucibacilar también está descrita. Además MAP persiste y contamina el agua y el ambiente, es resistente a la pasteurización y esta presente en la leche y la carne de los animales infectados, por lo que es inevitable que las poblaciones humanas estén expuestas<sup>74</sup>. Los antígenos de MAP dominan la respuesta inmune de las líneas celulares T CD4 del intestino de pacientes con EC, los liposacáridos liberados por MAP inhiben la muerte intracelular de las bacterias internalizadas<sup>75,76</sup>.

**La evidencia de MAP en Crohn.** MAP pertenece al género de las micobacterias que incluye a *M. tuberculosis* y *M. leprae*, a nivel de especie pertenece a la especie (complejo) *M. avium* de la cuál es una subespecie. Se distingue de otras micobacterias por: crecimiento extremadamente lento, incapaz de producir mycobactina, tiene una forma con pared celular deficiente (esferoblasto) que es la forma más frecuentemente aislada de pacientes con EC y es por esta razón que no se tiñe con métodos convencionales (BAAR y auramina-rodamina), es resistente al cloro y la pasteurización, su secuencia genética esta determinada por el elemento IS900, que de hecho es considerado el “gold standard” para diferenciar MAP de otras micobacterias<sup>70</sup>. La patogenicidad de MAP en humanos ha sido eventualmente reportada, se encontró como agente causal (por cultivo y PCR) en 1 caso de diarrea crónica en un paciente inmunocomprometido por VIH y en un niño con linfoadenitis cervical que años después desarrolló EC<sup>77,78</sup>. Puede ser identificado en los humanos por cultivo celular, detección de DNA o RNA, detección de proteínas específicas o Hibridación in situ<sup>79-82</sup>. MAP cumple con los postulados de Koch y los criterios de Hill y Relman para causa microbiológica de Crohn, sobretodo cuando se compara con entidades clínicas como tuberculosis, lepra y la enfermedad de Johnne<sup>83-85</sup>.



En base a lo anterior se ha propuesto que la EC tiene 2 formas clínicas, una *perforante* análoga a la lepra lepromatosa (pluribacilar) y otra forma *no perforante* análoga a la lepra tuberculoide (paucibacilar)<sup>83</sup>. Es por esto que se han propuesto nuevas teorías acerca de las 2 formas de EC, debido a que todas las formas demostradas de asociación de MAP con EC son paucibacilares, se ha iniciado una búsqueda de las formas pluribacilares y se piensa que los vasos sanguíneos, vasos linfáticos, nódulos linfáticos, el mesenterio y las paredes de las fístulas son lugares de asentamiento de estas formas de la enfermedad. Las limitaciones para encontrar grandes cantidades de MAP son las formas esferoblásticas, la dificultad para su crecimiento in vitro y la actividad de los múltiples inmunosupresores usados en EC que han demostrado actividad in vitro para inhibir a MAP<sup>86</sup>.

MAP se ha cultivado en la leche de mujeres con EC que están amamantando<sup>87</sup>. En otro estudio se cultivó en 50% de las muestras de sangre de pacientes con EC, 20% en pacientes con CUCI y 0% en sujetos control sanos<sup>88</sup>. También se ha cultivado en muestras de tejido intestinal en un alto porcentaje (42%) comparado con los controles (9%)<sup>89</sup>. Sin embargo recientemente Parrish y colaboradores no lograron aislar MAP en sangre de pacientes con Crohn<sup>90</sup>. Los rangos de detección en esta modalidad van de 18-85%.

La detección de MAP por medio de pruebas serológicas se realiza por medio de inmunodifusión en gel de agar, ELISA y fijación de complemento. En dos recientes metanálisis se encontró una alta prevalencia de anticuerpos anti MAP en sujetos con EC comparado con los controles<sup>91,92</sup>. Los antígenos más usados son p35 y p36 que han mostrado en los pacientes con EC tienen una reactividad específica a ellos<sup>93</sup>. Otro ensayo clínico reciente mostró que los anticuerpos IgG contra lisados de micobacteria tienen una reactividad similar a ASCA (45-50%), sobretodo en pacientes con enfermedad fistulizante<sup>94</sup>. También se ha demostrado que los anticuerpos contra el elemento de

inserción IS900 tienen utilidad en Crohn<sup>95</sup>. Los rangos de detección en esta modalidad van de 35-100%.

La detección de MAP por métodos basados en ácidos nucleicos son la PCR y la hibridación in situ, que detectan la secuencia de inserción IS900. Los resultados de la detección de MAP por métodos basados en ácidos nucleicos se ha reportado en dos metanálisis y sugieren que hay suficiente evidencia para la presencia de MAP en tejido intestinal de pacientes con EC comparado con pacientes con CUCI o sin enfermedad inflamatoria intestinal<sup>91,92</sup>. También se ha reportado que los falsos negativos pueden estar en relación al uso de tejido insuficiente<sup>89</sup>. Los rangos de detección en esta modalidad van de 34-100%.

Otro método para la detección de MAP es la visualización con microscopía convencional por medio de inmersión en aceite (aumento de hasta 1000x) y con tinciones convencionales (ZN) o bien con hibridación in situ, logrando rangos de visualización de hasta 59%<sup>96</sup>.

Dos estudios recientes comparan los diferentes métodos para detección de MAP en Crohn y mostraron que tanto los estudios simples como cultivos y las tinciones convencionales como los métodos sofisticados como las pruebas serológicas y métodos basados en ácidos nucleicos son efectivos para demostrar la presencia de MAP en sujetos con EC comparado con otros tipos de enteritis o sujetos control, aunque los primeros tienen menos poder diagnóstico<sup>97,98</sup>.

Un trabajo de revisión de los modelos epidemiológicos de la causa de la enfermedad concluye que la evidencia epidemiológica actual es de gran peso para concluir que EC es causada por MAP (teoría del inductismo y criterios de Hill)<sup>99</sup>.

Por último mucho se ha hablado de que la presencia de MAP obedece a susceptibilidad genética, la cual esta determinada por genes específicos que ocasionan una inmunidad innata defectuosa a las bacterias intracelulares. Los genes implicados son: NOD2 que se

aisló de células mononucleares de pacientes con EC y que sus alelos disminuyen el reconocimiento de MAP in vitro, IRGM1 (también conocido como LRG-47) disminuye la resistencia a *M. avium* y IL23R que implica mutaciones de la IL12 en la subunidad p40 la cuál es compartida con la IL23 y predispone una infección micobacterial diseminada, ya que la IL23 tiene un rol importante en generar las respuestas de los linfocitos T CD4 a las micobacterias<sup>100-103</sup>.

**Terapia antituberculosa para MAP.** Basado en la asociación de MAP y EC se realizaron inicialmente varios estudios los cuales mostraron ineffectividad de diversos esquemas antibióticos para tratar EC<sup>104-118</sup>. Sólo un ensayo demostró efectividad y concluye que el esquema antibiótico contra *M. avium* y MAP requiere de un macrólido<sup>119</sup>. En un estudio Ingles de 53 pacientes y seguimiento promedio de 25.1 meses, utilizó un esquema antibiótico con macrólido (claritromicina o azitromicina) por una media de tratamiento de 18.7 meses y se toleró en 46 de 52 pacientes (89%), a 17 de 19 (91%) que tenían dependencia de esteroides se logró su liberación, además en general hubo mejoría significativa en el índice de actividad de Harvey-Bradshaw y se mantuvo por 24 meses<sup>120</sup>. En un estudio Americano con 36 pacientes demostró que, en quienes toleraron el esquema antibiótico con macrólidos, mejoraron significativamente de acuerdo a los índices de actividad (21 de 29, 72%)<sup>121</sup>. En un estudio Australiano de 12 pacientes, con un esquema antibiótico que contenía macrólidos y seguimiento por 52-54 meses, mostró mejoría en 8 de 12 (66.6%) pacientes y en 6 de 12 (50%) hubo completa remisión clínica, endoscópica e histológica<sup>122</sup>. Otro estudio de 25 pacientes con un esquema triple con macrólido por 12 meses logró remisión en 9 de 25 pacientes (36%)<sup>123</sup>. Todos los estudios anteriores son abiertos. Un metanálisis publicado en el 2000 sugiere que el tratamiento antimicobacteria puede ser efectivo en el mantenimiento de la remisión pero en asociación con corticoesteroides, sin embargo debido al pequeño número de estudios incluidos, la heterogeneidad de los mismos, los diferentes esquemas antibióticos y la

variable duración de los mismos hace que su conclusión se tome con reserva<sup>124</sup>. Un gran ensayo clínico (213 pacientes) aleatorizado, placebo controlado y doble ciego con un esquema de claritromicina, rifabutina y clofazimina por 2 años, falló en mostrar un beneficio sostenido de la terapia antimicobacteriana en EC, se registró un corto beneficio a la semana 16 cuando se adicionó corticoesteroides<sup>125</sup>. Posterior a este estudio se ha dudado mucho de la eficacia de la terapia anti MAP para mejorar la EC, pero se han abierto nuevas interrogantes. Primero, las dosis los antibióticos usados en este estudio son subóptimas y el tratamiento de MAP requiere dosis elevadas<sup>126</sup>, recientemente un estudio retrospectivo en Australia demostró mejoría en la curación de la mucosa con altas dosis de antibióticos por un periodo de 9 meses a 9 años<sup>127</sup>. Segundo, no se realizó detección de MAP antes de iniciar la terapia, dos estudios, uno del 2007 y otro del 2002, evaluaron esta posibilidad y obtuvieron resultados a favor de tratar pacientes en quienes se demuestra la presencia de MAP<sup>121,128</sup>. Tercero, la duración de la terapia no ha sido establecida, se sugiere que deben ser por lo menos 6 meses, aunque cuando no se puede usar rifampicina deben ser mínimo 18 meses y en pacientes con HIV se requiere por lo menos 2 años<sup>129,130</sup>. Un estudio reportó que es necesario hasta 54 meses de terapia para lograr la remisión<sup>122</sup> y otro de hasta nueve años<sup>127</sup>. Cuarto, también se ha reportado que mutaciones específicas en MAP proporcionan resistencia a rifabutina y rifampicina en el tratamiento de pacientes con EC<sup>131</sup>.

También se reportado que las drogas usadas para tratar la EC pueden actuar inhibiendo a MAP, tales como metotrexate, azatioprina, 6-mercaptopurina, ácido 5 amino salicílico, sulfasalazina, ciclosporina, rapamicina, y tracolimus<sup>132-134</sup>. También se ha demostrado que los corticoesteroides disminuyen los índices de detección de MAP por PCR<sup>135</sup>. Todo lo anterior puede ser secundario a que los esferoblastos de MAP no pueden replicarse bien a pesar de la inmunosupresión y el efecto interactivo de las drogas inmunosupresoras lo hace más vulnerable a los antibióticos. La actividad de las terapias biológicas, sobretodo

anticuerpos anti TNF  $\alpha$ , sobre MAP no ha sido bien definida, pero no hay evidencia clínica o experimental que establezca que la terapia anti TNF  $\alpha$  mejore o empeore la infección por MAP<sup>11</sup>.

## CONCLUSIONES

- Los hallazgos clínicos y paraclínicos y los aspectos del diagnóstico diferencial y tratamiento de los casos de EC y TBI en nuestro hospital son congruentes con lo reportado en la literatura.
- No hay estudios mexicanos en la literatura acerca del diagnóstico diferencial entre TBI y EC, tampoco estudios epidemiológicos de la incidencia y prevalencia de estas entidades.
- Hay suficiente evidencia en la literatura que soporta el diagnóstico diferencial entre TBI y EC, basados principalmente en la presentación clínica, hallazgos tomográficos, endoscópicos e histológicos, PCR para M. tuberculosis e incluso la respuesta a la terapia antituberculosa y recurrencia de la enfermedad después de la cirugía.
- Sin embargo los estudios que soportan esta información son en su mayoría realizados en áreas de alta prevalencia de tuberculosis y nuestro país, aunque la TB es prevalente, es de los reportados por la OMS como de mediana prevalencia. Además el número de pacientes de estos estudios es limitado.
- A pesar de lo anterior de acuerdo a nuestra experiencia clínica, los datos obtenidos en estos estudios pueden tener aplicación en nuestra población.
- Las dos entidades clínicas existen como dos patologías separadas, siempre y cuando la TBI sea ocasionada por M. tuberculosis. Por otra parte hay basta evidencia de la presencia de MAP en la EC, incluso de su papel en la etiopatogenia de la enfermedad.
- Sin embargo la terapia anti micobacterial (aún la que incluye un macrólido) en EC no ha demostrado su efectividad en el mantenimiento de la remisión y la mejoría reportada más bien relaciona con la adición de esteroides al tratamiento.
- Se requieren nuevos estudios de tratamiento antimicobacterial con detección de MAP antes de iniciar la terapia, con larga duración de la terapia y a dosis elevadas, con realización de estudios de sensibilidad in vitro de los no respondedores y con administración concomitante de drogas inmunosupresoras incluso biológicas, antes de recomendar sistemáticamente la terapia anti MAP para EC.
- De cualquier manera la presencia de MAP en Crohn no parece contraindicar la terapia inmunosupresora, incluso los agentes biológicos.
- **En base a lo anterior proponemos en siguiente abordaje para el diagnostico diferencial de TBI y EC, así como para evaluar la presencia de MAP en la EC (Ilustración 6).**

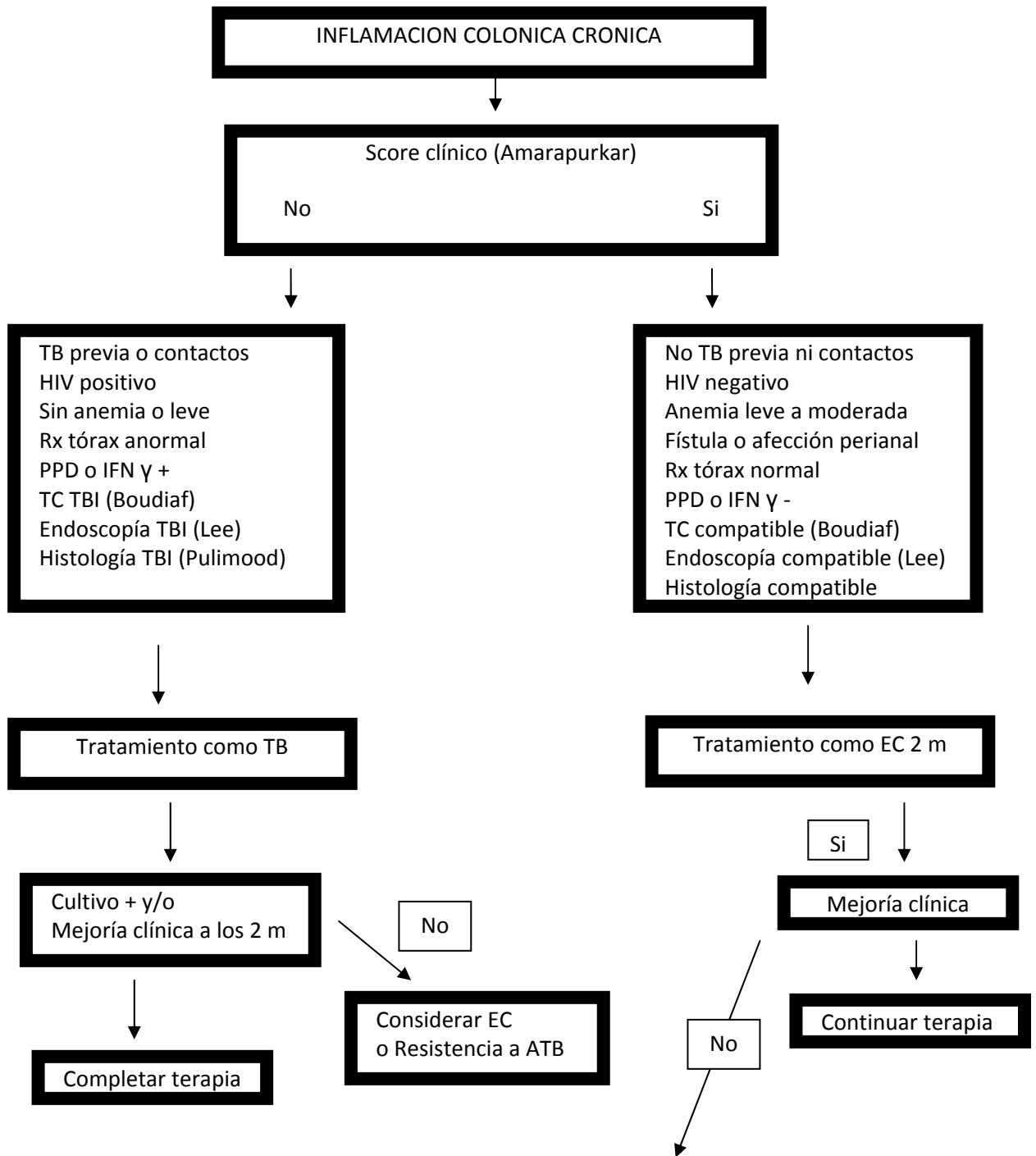


Ilustración 6. Algoritmo diagnóstico – terapéutico para EC y TBI.

## BIBLIOGRAFIA

1. Liu TH, Pan GZ, Chen MZ. Crohn's disease. Clinicopathologic manifestations and differential diagnosis from enterocolonic tuberculosis. *Chin Med J (Engl)* 1981;94:431–40.
2. Marshall JB. Tuberculosis of the gastrointestinal tract and peritoneum. *Am J Gastroenterol* 1993;88:989–99.
3. Forbes A. Clinical presentation and diagnosis of Crohn's disease. In: Satsangi J, Sutherland LR, eds. *Inflammatory bowel disease*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 2003:183–89.
4. Shanahan F. Host-flora interactions in inflammatory bowel disease. *Inflam Bowel Dis* 2004;10:16–24.
5. Navaneethan U, Cherian JV, Prabhu R *et al*. Distinguishing tuberculosis and Crohn's disease in developing countries: how certain can you be of the diagnosis?. *Saudi J Gastroenterol* 2009;15(2):142-44.
6. Tonghua L, Guozong P, Minzhang C. Crohn's disease: Clinicopathologic manifestations and differential diagnosis from enterocolonic tuberculosis. *Chinese Med J* 1981;94:431-40.
7. Isbister WH, Hubler M. Inflammatory bowel disease in Saudi Arabia: presentation and initial management. *J Gastroenterol Hepatol* 1998;13:1119–24.
8. Riedel L, Segal I, Mohamed AE *et al*. The prolonged course of gastrointestinal tuberculosis. *J Clin Gastroenterol* 1989;11:671–74.
9. Almadi MA, Ghodh S, Aljebreen AM. Differentiating intestinal tuberculosis from Crohn's disease: a diagnostic challenge. *Am J Gastroenterol* 2009;104:1003-12.
10. Longobardi T, Jacobs P, Bernstein CN. Work losses related to inflammatory bowel disease in United States: results from a National Population Health Interview Survey. *Am J Gastroenterol* 2003;98:1064-72.
11. Behr MA, Kapur V. The evidence for Mycobacterium paratuberculosis in Crohn's disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2008;24:17-21.
12. Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing: WHO report 2008.



13. Kipp AM, Stout JE, Hamilton CD *et al.* Extrapulmonary tuberculosis, human immunodeficiency virus, and foreign birth in North Carolina, 1. *BMC Public Health* 2008;8:107-9.
14. Gonzalez OY, Adams G, Teeter LD *et al.* Extrapulmonary manifestations in a large metropolitan area with a low incidence of tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003;7:1178–85.
15. Pettengell KE, Larsen C, Garb M, *et al.* Gastrointestinal tuberculosis in patients with pulmonary tuberculosis. *Q J Med* 1990;74:303–8.
16. Sharma MP, Bhatia V. Abdominal tuberculosis. *Indian J Med Res* 2004;120:305–15.
17. Martinez JL, Blanco R. Tuberculosis gastrointestinal. *Rev Gastroenterol Mex* 2004;69:162-65.
18. Elizondo JL, Pérez IA, Bareque MA *et al.* Abdomen agudo por perforación de íleon secundario a tuberculosis intestinal. *Rev Hosp Jua Mex* 2003;70:30-33.
19. Fernández JM, Rocha JL, Villanueva E *et al.* Tuberculosis anorectal. Reporte de caso. *Rev Gastroenterol Mex* 2007;72(1):40-42.
20. Economou M, Pappas G. New global map of Crohn's disease: genetic, environmental, and socioeconomic correlations. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14:709–20.
21. Ouyang Q, Tandon R, Goh K-L, *et al.* The emergence of inflammatory bowel disease in the Asian Pacific region. *Curr Opin Gastroenterol* 2005;21:408–13.
22. Wright JP, Froggatt J, O'Keefe EA, *et al.* The epidemiology of inflammatory bowel disease in Cape Town 1980–1984. *S Afr Med J* 1996;70:10–5.
23. Lakatos PL. Recent trends in the epidemiology of inflammatory bowel disease: up or down? *World J Gastroenterol* 2006;14:6102–08.
24. Loftus EV. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: incidence, prevalence and environmental influences. *Gastroenterol* 2004;126:1504–17.
25. Peñaloza O, Aguirre R, Moreno R *et al.* Epidemiología de la enfermedad inflamatoria intestinal en el Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda”, CMN “Siglo XXI”. *Rev Gastroenterol Mex* 1996;61:S-72.
26. Sandoval ER, Bosques F. Enfermedad inflamatoria intestinal: realidad en México. *Rev Gastroenterol Mex* 2008;73:S-2.

27. Chung KM, Kim HS, Park SY et al. The changes in incidence of Crohn's disease and intestinal tuberculosis in Korea. *Korean J Gastroenterol* 2008;52:351-358.
28. Al Karawi MA, Mohamed AE, Yasawy MI et al. Protean manifestation of gastrointestinal tuberculosis: report on 130 patients. *J Clin Gastroenterol* 1995;20:225-32.
29. Chen WS, Su WJ, Wang HS et al. Large bowel tuberculosis and possible influencing factors for surgical prognosis: 30 years' experience. *World J Surg* 1997;21:500-4.
30. Leung VK, Law ST, Lam CW et al. Intestinal tuberculosis in a regional hospital in Hong Kong: a 10-year experience. *Hong Kong Med J* 2006;12:264-71.
31. Oostenbrug LE, van Dullemen HM, te Meerman GJ et al. Clinical outcome of Crohn's disease according to the Vienna classification: disease location is a useful predictor of disease course. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006;18:255-61.
32. Freeman HJ. Application of the Vienna Classification for Crohn's disease to a single clinician database of 877 patients. *Can J Gastroenterol* 2001;15:89-93.
33. Dorn SD, Abad JF, Panagopoulos G et al. Clinical characteristics of familial vs. sporadic Crohn's disease using the Vienna Classification. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10:201-6.
34. Epstein D, Watermeyer G, Kirsch R. Review article: the diagnosis and management of Crohn's disease in populations with high-risk rates for tuberculosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:1373-88.
35. Zhou ZY, Luo HS. Differential diagnosis between Crohn's disease and intestinal tuberculosis in China. *Int J Clin Pract* 2006;60:212-14.
36. Amarpurkar DN, Patel ND, Rane PS. Diagnosis of Crohn's disease in India where tuberculosis is widely prevalent. *World J Gastroenterol* 2008;14:741-46.
37. Ghoshal UC, Ghoshal U, Singh H et al. A nti- *Saccharomyces cerevisiae* antibody is not useful to differentiate between Crohn's disease and intestinal tuberculosis in India. *J Postgrad Med* 2007;53:166-70.
38. Makharia GK, Sachdev V, Gupta R et al. Anti-*Saccharomyces cerevisiae* antibody does not differentiate between Crohn's disease and intestinal tuberculosis. *Dig Dis Sci* 2007;52:33-9.

39. Amarpurkar DN, Patel ND, Amarpurkar AD, et al. Tissue polymerase chain reaction in diagnosis of intestinal tuberculosis and Crohn's disease. *J Assoc Physicians India* 2004; 52:863–67.
40. Kim KM, Lee A, Choi KY, et al. Intestinal tuberculosis: clinicopathologic analysis and diagnosis by endoscopic biopsy. *Am J Gastroenterol* 1998;93:606–9.
41. Gan HT, Chen YQ, Ouyang Q, et al. Differentiation between intestinal tuberculosis and Crohn's disease in endoscopic biopsy specimens by polymerase chain reaction. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1446–51.
42. Anand BS, Schneider FE, El-Zaatari FA, et al. Diagnosis of intestinal tuberculosis by polymerase chain reaction on endoscopic biopsy specimens. *Am J Gastroenterol* 1994; 89:2248–9.
43. Balamurugan R, Venkataraman S, John KR, et al. PCR amplification of the IS6110 insertion element of *Mycobacterium tuberculosis* in fecal samples from patients with intestinal tuberculosis. *J Clin Microbiol* 2006;44:1884–6.
44. Kwon C, Park PW, Kang H et al. The usefulness of angiotensin converting enzyme in differential diagnosis of Crohn's disease and intestinal tuberculosis. *Korean J Intern Med* 2007;22:1-7.
45. Das K, Dhali K, Ghoshal UC et al. Crohn's disease in India: a multicenter study from a country where tuberculosis is endemic. *Dig Dis Sci* 2009;54:1099-107.
46. Balthazar EJ, Gordon R, Hulnick D. Ileocecal tuberculosis: CT and radiologic evaluation. *AJR Am J Roentgenol* 1990;154:499–503.
47. Boudiaf M, Zidi SH, Soyer P *et al.* Tuberculous colitis mimicking Crohn's disease: utility of computed tomography in the differentiation. *Eur Radiol* 1998;8:1221–3.
48. Mankanjuola D. Is it Crohn's disease or intestinal tuberculosis? CT analysis. *Eur J Radiol* 1998; 28: 55 – 61.
49. Sinan T, Sheikh M, Ramadan S *et al.* CT features in abdominal tuberculosis: 20 years experience. *BMC Med Imaging* 2002;2:3.
50. Lee YJ, Yang SK, Byeon JS *et al.* Analysis of colonoscopic findings in the differential diagnosis between intestinal tuberculosis and Crohn's disease. *Endoscopy* 2006;38:592–7.

51. Tandon HD, Prakash A. Pathology of intestinal tuberculosis and its distinction from Crohn's disease. *Gut* 1972;13:260-69.
52. Pulimood AB, Ramakrishna BS, Kurian G et al. Endoscopic mucosal biopsies are useful in distinguishing granulomatous colitis due to Crohn's disease from tuberculosis. *Gut* 1999;45:537-41.
53. Pulimood AB, Peter S, Ramakrishna B et al. Segmental colonoscopic biopsies in the differentiation of ileocolic tuberculosis from Crohn's disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2005;20:688-96.
54. Kirsch R, Pentecost M, Hall P de M et al. Role of colonoscopic biopsy in distinguishing between Crohn's disease and intestinal tuberculosis. *J Clin Pathol* 2006;59:840-4.
55. Shah S, Tomas V, Mathan M *et al.* Colonoscopic study of 50 patients with colonic tuberculosis. *Gut* 1992;33:347-51.
56. Jayanthi V, Robinson RJ, Malathi S *et al.* Does Crohn's disease need differentiation from tuberculosis? *J Gastroenterol Hepatol* 1996;11:183-6.
57. Chen WS, Su WJ, Wang HS, et al. Large bowel tuberculosis and possible influencing factors for surgical prognosis: 30 years' experience. *World J Surg* 1997;21:500-04.
58. Anand BS, Nanda R, Sachdev GK. Response of tuberculous stricture to antituberculous treatment. *Gut* 1988;29:62-69.
59. American Gastroenterological Association Institute. Technical review on corticosteroids, immunomodulators and infliximab in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2006;130:940-87.
60. Ormerod LP. BTS recommendations for assessing risk and for managing Mycobacterium tuberculosis infection and disease in patients due to start anti-TNF- $\alpha$  treatment. *Thorax* 2005;60:800-5.
61. Lee E, Holzman RS. Evolution and current use of the tuberculin skin test. *Clin Infect Dis* 2002;34:365-70.
62. Jasmer RM, Nahid P, Hopewell PC. Clinical practise. Latent tuberculosis infection. *N Engl J Med* 2002;347:1860-6.
63. Wang L, Turner MO, Elwood RK et al. A meta-analysis of the effect of Bacille-Calmette-Guerin vaccination on tuberculin skin test measurements. *Thorax* 2002;57:804-9.

64. Gardam MA, Keystone EC, Menzies R et al. Anti-tumour necrosis factor agents and tuberculosis risk: mechanisms of action and clinical management. *Lancet Infect Dis* 2003;3:148–55.
65. American Thoracic Society. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis. *Am J Resp Crit Care Med* 2000;161:1376–95.
66. Ferra G, Losi M, D' Amico R et al. Use in routine clinical practise of two commercial blood tests for diagnosis of infection with *Mycobacterium tuberculosis*: a prospective study. *Lancet* 2006;367:1328–34.
67. Barnes PF. Weighing gold or counting spots. Which is more sensitive to diagnose latent tuberculosis infection?. *Am J Crit Care Med* 2006;174:731–5.
68. Jasmer RM, Saukkonen JJ, Blumberg HM et al. Short-course rifampicin and pyrazinamide compared with isoniazid for latent tuberculosis infections; a multicenter clinical trial. *Ann Intern Med* 2002;137:640–7.
69. Caputo D, Alloni R, Garberini A et al. Experience with two cases of intestinal tuberculosis: utility of the QuantiFERON-TB Gold test for diagnosis. *Surg Infect (Larchmt)* 2008;9:407–10.
70. Labarrubia JR. *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* and its relationship with Crohn's disease. *World J Gastroenterol* 2009;15(4):417-22.
71. Hertogh G, Aerssens J, Geboes KP et al. Evidence for the involvement of infectious agents in the pathogenesis of Crohn's disease. *World J Gastroenterol* 2008;14(6):845-52.
72. Knösel T, Schewe C, Petersen N et al. Prevalence of infectious pathogens in Crohn's disease. *Pathol Res Pract.* 2009;205:223-30.
73. Scanu AM, Bull TJ, Cannas S et al. *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* infection in cases of irritable bowel syndrome and comparison with Crohn's disease and Johne's disease: common neural and immune pathogenicities. *J Clin Microbiol* 2007;45:3883-90.
74. Hermon-Taylor J. *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis*, Crohn's disease and the doomsday scenario. *Gut Pathogens* 2009;1:15.

75. Olsen I, Tollefsen S, Aagaard C et al. Isolation of *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* reactive CD4 T cells from intestinal biopsies of Crohn's disease patients. *PLoS One* 2009;4(5):e5641.
76. Mpofo CM, Campbell BJ, Subramanian S et al. Microbial mannan inhibits bacterial killing by macrophages: a possible pathogenic mechanism for Crohn's disease. *Gastroenterology* 2007;133:1487-98.
77. Richter E, Wessling J, Lugering N et al. *Mycobacterium avium* subsp. *Paratuberculosis* infection in a patient with HIV, Germany. *Emerg Infect Dis* 2002;8:729-31.
78. Hermon-Taylor J, Barnes N, Clarke C et al. *Mycobacterium paratuberculosis* cervical lymphadenitis, followed five years later by terminal ileitis similar to Crohn's disease. *BMJ* 1998;316:449-53.
79. Schwartz D, Shafran II, Romero C et al. Use of short-term culture for identification of *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* in tissue from Crohn's disease patients. *Clin Microbiol Infect* 2000;6:303-07.
80. Moss MT, Green EP, Tizard ML et al. Specific detection of *Mycobacterium paratuberculosis* by DNA hybridisation with a fragment of the insertion element IS900. *Gut* 1991;32:395-98.
81. Naser SA, Hulten K, Shafran I et al. Specific seroreactivity of Crohn's disease patients against p35 and p36 antigens of *M. avium* subsp. *paratuberculosis*. *Vet Microbiol* 2000; 7:497-504.
82. Sechi LA, Mura M, Tanda F et al. Identification of *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* in biopsy specimens from patients with Crohn's disease identified by in situ hybridization. *J Clin Microbiol* 2001;39:4514-17.
83. Greenstein RJ. Is Crohn's disease caused by a mycobacterium? Comparisons with leprosy, tuberculosis, and Johne's disease. *Lancet Infect Dis* 2003;3:507-14.
84. Chamberlin W, Borody T, Naser S (2007) MAP-associated Crohn's disease MAP, Koch's postulates, causality and Crohn's disease. *Dig Liver Dis* 39:792-94.
85. Lowe AM, Yaunsouni CP, Behr M. Causality and gastrointestinal infections: Koch, Hill and Crohn's. *Lancet Infect Dis* 2008;8:720-26.

86. Pierce ES. Where are all the *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* in patients with Crohn's disease?. 2009;5(3):234-44.
87. Naser SA, Schwartz D, Shafran I. Isolation of *Mycobacterium avium* subsp *paratuberculosis* from breast milk of Crohn's disease patients. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1094-95.
88. Naser SA, Ghobrial G, Romero C et al. Culture of *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* from the blood of patients with Crohn's disease. *Lancet* 2004;364:1039-44.
89. Bull TJ, McMinn EJ, Sidi-Boumedine K et al. Detection and verification of *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* in fresh ileocolonic mucosal biopsy specimens from individuals with and without Crohn's disease. *J Clin Microbiol* 2003;41:2915-23.
90. Parrish NM, Radcliff RP, Brey BJ et al. Absence of *mycobacterium avium* subsp. *Paratuberculosis* in Crohn's patients. *Inflam Bowel Dis* 2009;15:558-65.
91. Abubakar I, Myhill D, Aliyu SH et al. Detection of *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* from patients with Crohn's disease using nucleic acid-based techniques: a systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14:401-10.
92. Feller M, Huwiler K, Stephan R et al. *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* and Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2007;7:607-13.
93. Naser SA, Hulten K, Shafran I et al. Specific seroreactivity of Crohn's disease patients against p35 and p36 antigens of *M. avium* subsp. *paratuberculosis*. *Vet Microbiol* 2000;77:497-504.
94. Müller S, Schaffer T, Schoepfer AM et al. Partial overlap of anti-mycobacterial, and anti-*Saccharomyces cerevisiae* mannan antibodies in Crohn's disease. *World J Gastroenterol* 2008;14(23):3650-61.
95. Nakase H, Nishio A, Tamaki H et al. Specific antibodies against recombinant protein of insertion element 900 of *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* in Japanese patients with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12:62-69.
96. Jeyanathan M, Boutros-Tadros O, Radhi J et al. Visualisation of *Mycobacterium avium* in Crohn's tissue by oil-immersion microscopy. *Microb Infect* 2007;9:1567-73.

97. Jeyanathan M, Alexander D, Turenne CY et al. Evaluation of in situ methods used to detect *Mycobacterium avium* subsp. *Paratuberculosis* in samples from patients with Crohn's disease. *J Clin Microbiol* 2006;44:2942-50.
98. Singh AV, Singh SV, Makharia GK et al. Presence and characterization of *mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* from clinical and suspected cases of Crohn's disease and in the healthy human population in India. *Internat J Infect Dis* 2008;12:190-97.
99. Uzoigwe JC, Khaita ML, Gibbs PS. Epidemiological evidence for *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* as a cause of Crohn's disease. *Epidemiol Infect* 2007;135:1057-68.
100. Ferwerda G, Kullberg BJ, de Jong DJ et al. *Mycobacterium paratuberculosis* is recognized by Toll-like receptors and NOD2. *J Leukoc Biol* 2007;82:1011-18.
101. A clinical investigation demonstrating that mononuclear cells of patients with Crohn's disease that are mutant for NOD2 have defective recognition of MAP bacteria. Feng CG, Collazo-Custodio CM, Eckhaus M, et al. Mice deficient in LRG-47 display increased susceptibility to mycobacterial infection associated with the induction of lymphopenia. *J Immunol* 2004;172:1163-68.
102. Altare F, Lammas D, Revy P, et al. Inherited interleukin 12 deficiency in a child with bacille Calmette-Gue´rin and *Salmonella enteritidis* disseminated infection. *J Clin Invest* 1998;102:2035-2040.
103. Khader SA, Bell GK, Pearl JE, et al. IL-23 and IL-17 in the establishment of protective pulmonary CD4<sup>+</sup> T cell responses after vaccination and during *Mycobacterium tuberculosis* challenge. *Nat Immunol* 2007;8:369-377.
104. Ward M, McManus JP. Dapsone in Crohn's disease. *Lancet* 1975;1:1236-37.
105. Jarnerot G, Rolny P, Wickbom G et al. Antimycobacterial therapy ineffective in Crohn's disease after a year. *Lancet* 1989;1:164-65.
106. Hampson S, Parker M, Saverymutter S et al. Results of quadruple antimycobacterial chemotherapy in 17 Crohn's disease patients completing six months treatment. *Gastroenterology* 1988;94:170.



107. Picciotto A, Gesu GP, Schito GC et al. Antimycobacterial chemotherapy in two cases of inflammatory bowel disease. *Lancet* 1988;1:536–37.
108. Schultz M, Rieder H, Hersh T et al. Remission of Crohn's disease with antibacterial chemotherapy. *Lancet* 1987;2:1391–92.
109. Warren J, Rees H, Cox T. Remission of Crohn's disease with tuberculosis chemotherapy. *N Engl J Med* 1986;314:182–80.
110. Elliott P, Burnham W, Berghouse L et al. Sulphadoxine-pyrimethamine therapy in Crohn's disease. *Digestion* 1982;23:132–34.
111. Shaffer J, Hughes S, Linaker B et al. Controlled trial of rifampicin and ethambutol in Crohn's disease. *Gut* 1984;25:203–25.
112. Thayer WR, Coutu JA, Chiodini RJ et al. Use of rifabutin and streptomycin in the therapy of Crohn's disease. In: MacDermott RP, ed. Inflammatory bowel disease: current status and future approach. New York: Elsevier Science 1988:565–68.
113. Wirostko E, Johnson L, Wirostko B. Crohn's disease: rifampin treatment of the ocular and gut disease. *Hepatogastroenterology* 1987;34:90–93.
114. Afdhal NH, Long A, Lennon J et al. Controlled trial of antimycobacterial therapy in Crohn's disease. Clofazimine versus placebo. *Dig Dis Sci* 1991;36:449–53.
115. Prantera C, Kohn A, Mangiarotti R et al. Antimycobacterial therapy in Crohn's disease: results of a controlled, double-blind trial with a multiple antibiotic regimen. *Am J Gastroenterol* 1994; 89:513–18.
116. Prantera C, Zannoni F, Scribano ML et al. An antibiotic regimen for the treatment of active Crohn's disease: a randomized, controlled clinical trial of metronidazole plus ciprofloxacin. *Am J Gastroenterol* 1996;91:328–32.
117. Swift GL, Srivastava ED, Stone R et al. Controlled trial of anti-tuberculous chemotherapy for two years in Crohn's disease. *Gut* 1994; 35: 363–68.
118. Thomas GA, Swift GL, Green JT, et al. Controlled trial of antituberculous chemotherapy in Crohn's disease: a five year follow up study. *Gut* 1998;42:497–500.
119. Rastogi N, Goh KS, Labrousse V. Activity of clarithromycin compared with those of other drugs against *Mycobacterium paratuberculosis* and further enhancement of its

- extracellular and intracellular activities by ethambutol. *Antimicrob Agents Chemother* 1992;36:2843–46.
120. Gui GP, Thomas PR, Tizard ML et al. Two-year outcomes analysis of Crohn's disease treated with rifabutin and macrolide antibiotics. *J Antimicrob Chemother* 1997;39:393–400.
  121. Shafran I, Kugler L, El-Zaatari FA et al. Open clinical trial of rifabutin and clarithromycin therapy in Crohn's disease. *Dig Liver Dis* 2002;34:22–28.
  122. Borody TJ, Leis S, Warren EF et al. Treatment of severe Crohn's disease using antimycobacterial triple therapy—approaching a cure? *Dig Liver Dis* 2002;34:29–38.
  123. Douglass A, Cann PA, Bramble MG. An open pilot study of antimicrobial therapy in patients with unresponsive Crohn's disease. *Gut* 2000;46(suppl):A11.
  124. Borgaonkar MR, MacIntosh DG, Fardy JM. A meta-analysis of antimycobacterial therapy for Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2000;95:725-29.
  125. Selby W, Pavli P, Crotty B et al. Two-year combination antibiotic therapy with clarithromycin, rifabutin, and clofazimine for Crohn's disease. *Gastroenterology* 2007;132:2313-19.
  126. Naik S, Ruck R. In vitro activities of several new macrolide antibiotics against *Mycobacterium avium* complex. *Antimicrob Agents Chemother* 1989;33:1614–16.
  127. Borody TJ, Bilkey S, Wettstein AR et al. Antimycobacterial therapy in Crohn's disease heals mucosa with longitudinal scars. *Dig Liver Dis* 2007;39(5):438-44.
  128. Chamberlin W, Ghobrial G, Chehtane M, Naser SA: Successful treatment of a Crohn's disease patient infected with bacteremic *Mycobacterium paratuberculosis*. *Am J Gastroenterol* 2007;102:689-91.
  129. Small PM, Fujiwara PI. Management of tuberculosis in the United States. *N Engl J Med* 2001;345:189–200.
  130. McFadden JJ, Kunze ZM, Portaels F et al. Epidemiological and genetic markers, virulence factors and intracellular growth of *Mycobacterium avium* in AIDS. *Res Microbiol* 1992;430:423–30.
  131. Beckler DR, Elwasila S, Ghobrial G et al. Correlation between rpoB gene mutation in *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* and clinic rifabutin and rifampicin

resistance for treatment of Crohn's disease. *World J Gastroenterol* 2008;14(17):2723-27.

132. Greenstein RJ, Su L, Haroutunian V, Shahidi A et al. On the action of methotrexate and 6-mercaptopurine on *M. avium* subspecies paratuberculosis. *PLoS ONE* 2007;2:e161.doi:10.1371/journal.pone.0000161.
133. Greenstein RJ, Su L, Shahidi A et al. On the action of 5-aminosalicylic acid and sulfapyridine on *M. avium* including subspecies paratuberculosis. *PLoS ONE* 2007;2:e516.doi:10.1371/journal.pone.0000516.
134. Greenstein RJ, Su L, Juste RA et al. On the action of cyclosporine A, rapamycin and tacrolimus on *M. avium* including subspecies paratuberculosis. *PLoS ONE* 2008;3:e2496.doi:10.1371/journal.pone.0002496.
135. Autschbach F, Eisold S, Hinz U et al. High prevalence of *Mycobacterium avium* subspecies paratuberculosis IS900 DNA in gut tissues from individuals with Crohn's disease. *Gut* 2005;54:944-49.