

Utilidad de las pruebas diagnósticas en tuberculosis del área otorrinolaringológica y de cabeza y cuello

Héctor Manuel Prado Calleros,¹ Mónica Rodríguez Valero,² Galo Soberón Marmissolle Daguerre²

Resumen

ANTECEDENTES

La presentación clínica actual de la tuberculosis de cabeza y cuello difiere de las formas clásicamente descritas. Debido a la baja carga bacilar en las formas extrapulmonares, su diagnóstico puede ser elusivo.

OBJETIVOS

Describir la presentación clínica de una serie de casos de pacientes con infección por micobacterias en diversos subsitios de cabeza y cuello y evaluar la utilidad relativa de los estudios diagnósticos.

MATERIAL Y MÉTODO

Se revisaron los expedientes de pacientes con tuberculosis extrapulmonar.

RESULTADOS

La presentación en adenopatías cervicales fue de 73%; en tres casos se observó afección en el oído, en tres en la laringe, en uno en la nariz y en otro en el paladar.

CONCLUSIÓN

Debe elevarse el índice de sospecha clínica ante procesos crónicos o recurrentes sin adecuada respuesta al tratamiento o que se manifiesten con fístulas, tejido de granulación o ulceraciones, especialmente en pacientes con alguna forma de inmunosupresión o antecedente de contacto con tuberculosis. La presentación aguda es excepcional, pero no debe ignorarse. Se propone un protocolo diagnóstico en casos de sospecha de tuberculosis donde se identifiquen inflamación granulomatosa (biopsia) o micobacterias (tinción o cultivo).

Abstract

BACKGROUND

Clinical presentation of tuberculosis in head and neck now differs from the classically described forms. Given the low bacillary burden in extrapulmonary forms its diagnosis can be elusive.

OBJECTIVES

To describe the clinical presentation of a series of cases of patients with infection by Mycobacteria in head and neck and to assess the relative utility of the diagnostic tests employed.

MATERIAL AND METHOD

We reviewed the clinical records of patients with extrapulmonary tuberculosis.

RESULTS

We evaluated 33 cases of patients with tuberculosis in head and neck. We observed cervical adenopathy in 73%, three cases with otic location, three cases at the larynx, one with a thyroid location, one with nasal location, and another at the palate.

CONCLUSION

We should raise the clinical suspicion in cases of chronic or recurring processes without adequate response to therapy or presenting with fistula, granulation tissue, or ulceration, especially in patients with some form of immunosuppression or history of contact with tuberculosis. Cases with acute presentation are exceptional but should be considered. We propose a diagnostic protocol in cases of suspicion of tuberculosis centered on the identification of granulomatous inflammation (biopsy) or the presence of Mycobacteria (staining or culture).

Palabras clave:

tuberculosis extrapulmonar,
micobacteria, diagnóstico.

Key words:

extrapulmonary tuberculosis,
mycobacteria, diagnosis.

Antecedentes

La tuberculosis es una enfermedad infecciosa sistémica, generalmente crónica, causada por *Mycobacterium tuberculosis* y por micobacterias atípicas en localizaciones extrapulmonares primarias o secundarias.¹⁻⁵

Se estima que un tercio de la población mundial está infectado por *Mycobacterium tuberculosis*, del cual 5 a 10% padecen la enfermedad en algún momento. Es causa de muerte cuando se manifiesta en los extremos de la vida y en las formas meníngeas o miliares.¹⁻⁵

Los factores que han incidido directamente en el incremento de la enfermedad son los padecimientos inmunodepresores (VIH, diabetes, desnutrición, adicciones), algunos medicamentos y la pobreza; se estima que 8 a 20% de los pacientes con infección por VIH tiene tuberculosis.¹⁻⁵

Aunque la tuberculosis puede afectar a cualquier órgano, sólo uno de cada cinco casos de tuberculosis es extrapulmonar, particularmente en personas con inmunosupresión grave. Entre 0.5 y 2.5% de las personas con tuberculosis pulmonar tiene manifestaciones extrapulmonares otorrinolaringológicas.²

La presentación de tuberculosis en cabeza y cuello más frecuente es la linfadenitis cervical, que constituye 95% de los casos; otras localizaciones en cabeza y cuello, excluidas las intracraneales, son: laringe, amígdalas, cavidades nasosinusales, otomastoideas, y formas muy raras en glándulas salivales, tiroides u otros tejidos; cada una de ellas representa menos de 1% de las formas de tuberculosis.⁶⁻²²

El cuadro clínico en cabeza y cuello puede ser confuso y hay que diferenciarlo de otras enfermedades granulomatosas crónicas o neoplasias; debe sospecharse en casos de inflamación crónica que no responde al tratamiento habitual, especialmente si se acompaña de adenopatía, ulceración o fistulas.¹⁻⁵

Aunque tradicionalmente se piensa que la tuberculosis es una enfermedad pulmonar crónica, puede afectar excepcionalmente a cualquier órgano de forma aguda con duración de los síntomas menor a 30 días.²³⁻²⁵

Para diagnosticar las formas extrapulmonares debe averiguarse si hay antecedente de contagio y prueba de tuberculina, asimismo, se solicitan exámenes histopatológicos con tinción de Ziehl-Neelsen, cultivo o PCR (o los tres) para confirmar el diagnóstico al identificar los bacilos o su secuencia de ADN (lo que constituye un caso confirmado).^{1,2,15}

En todo paciente con tuberculosis debe descartarse la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, especialmente si la tuberculosis es extrapulmonar.¹²

El cultivo y tinción de Ziehl-Neelsen para identificar bacilos ácido-alcohol resistentes (BAAR) son los métodos más utilizados en el diagnóstico; sin embargo, su principal desventaja es que debido a la baja carga bacilar su sensibilidad es sólo de 15% en las formas extrapulmonares. El estudio histopatológico puede efectuarse en casi todas las formas de tuberculosis extrapulmonar; a la muestra enviada se le deben buscar indicios de inflamación granulomatosa (granulomas caseosos) y realizar tinciones específicas de Ziehl-Neelsen. Se ha reportado que la biopsia por aspiración con aguja fina tiene especificidad de 93 a 100%.^{1,16}

El diagnóstico de un caso de tuberculosis no confirmado por bacteriología o por estudio histopatológico debe apoyarse en el antecedente epidemiológico, en el cuadro clínico, en el estudio radiológico y en la reactividad a la tuberculina (PPD).¹

Los objetivos del tratamiento de la tuberculosis son la curación del paciente mediante tratamiento médico, quirúrgico, o ambos, y la prevención de su transmisión.^{1,24,25}

El objetivo de este estudio es describir el protocolo usado, incluida la presentación clínica, en una serie de casos de pacientes con tuberculosis extrapulmonar en la región de la cabeza y el cuello.

Material y método

Estudio retrospectivo observacional transversal, en el que se evaluaron expedientes de pacientes con diagnóstico de tuberculosis extrapulmonar en diversos subsitios de cabeza y cuello, que fueron valorados en la División de Otorrinolaringología.

¹ Jefe de la División.

² Médico residente.

División de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello, Hospital General Dr. Manuel Gea González, SS.

Correspondencia: Dr. Héctor Manuel Prado Calleros. Hospital General Dr. Manuel Gea González. Calzada de Tlalpan 4800, colonia Sección XVI, CP 14080, México, DF. Correo electrónico: hmpradoc@hotmail.com
Recibido: noviembre, 2012. Aceptado: febrero, 2013.

Este artículo debe citarse como: Prado-Calleros HM, Rodríguez-Valero M, Soberón-Marmisolle Daguerre G. Utilidad de las pruebas diagnósticas en tuberculosis del área otorrinolaringológica y de cabeza y cuello. *An Orl Mex* 2013;58:96-103.

gología y Cirugía de Cabeza y Cuello del Hospital General Dr. Manuel Gea González, de enero de 2002 a noviembre de 2011.

En todos los expedientes se evaluaron los datos demográficos y características clínicas, y se revisó el protocolo diagnóstico, que incluyó biopsia con estudio histopatológico de la lesión, tinción de Ziehl-Neelsen o cultivo para confirmar el diagnóstico.

El criterio de inclusión fue que se tratara de casos confirmados de tuberculosis extrapulmonar. No hubo criterios de exclusión. Se eliminaron los pacientes cuyos expedientes estuvieran incompletos.

Se utilizó estadística descriptiva en la presentación y análisis de los resultados.

Resultados

Se evaluaron 42 expedientes, de los cuales se eliminaron nueve por estar incompletos, y de los 33 restantes, 24 tenían tuberculosis ganglionar cervical y nueve en otros subsitios extraganglionares de cabeza y cuello (laríngea, ótica, nasosinusal, palatina y tiroidea), que se describen en conjunto y por separado.

Presentación clínica

Datos demográficos

La edad promedio de la población evaluada fue de 40 años (límites de 4 y 82 años), 21% fueron casos pediátricos.

La edad promedio en los sujetos con tuberculosis ganglionar cervical fue de 36 años, con límites de 4 y 79 años (17% de casos pediátricos), lo que contrasta con los pacientes con tuberculosis extraganglionar, cuya edad promedio fue de 50 años, con límites de 12 y 69 (22% de casos pediátricos).

De los 33 casos estudiados, 20 eran mujeres (61%) y 13 hombres (39%), 70% se trataba de casos ganglionares; de los casos extraganglionares, 33% eran mujeres y 67% hombres.

Antecedentes

El 24% de los pacientes tenía alguna forma de inmunosupresión, tres padecían diabetes mellitus tipo 2, tres infección por VIH y dos desnutrición (uno de ellos también padecía alcoholismo).

En los casos de tuberculosis ganglionar, la cifra de pacientes con inmunosupresión fue de 21% (11% con infección por VIH y 5% con diabetes mellitus), mientras que 44% de pacientes con tuberculosis en otros subsitios extraganglionares de cabeza y cuello tuvo inmunosupresión (22% diabetes mellitus, 22% desnutrición, ninguno VIH).

En los casos de tuberculosis extrapulmonar en cabeza y cuello, se encontró que 33% tenía antecedente de contacto con pacientes con tuberculosis pulmonar, 16% de los ganglionares y 66% de los extraganglionares.

Sitio afectado

La presentación en adenopatías cervicales por micobacterias fue de 73% (24 pacientes); se diagnosticaron tres casos en la laringe (9%), tres casos con infección ótica (9%), una paciente con afección nasosinusal (3%), un paciente con infección tiroidea (3%) y una mujer con afección en la cavidad oral (3%) [Cuadro 1].

Cuadro 1. Sitio afectado en cabeza y cuello por tuberculosis

Sitio	Núm. de pacientes (%)
Cuello	24 (73%)
Laringe	3 (9%)
Oído	3 (9%)
Cavidad oral	1 (3%)
Tiroides	1 (3%)
Nariz y senos paranasales	1 (3%)

Seis de los pacientes evaluados (18%) tenían dos sitios de afección por tuberculosis en cabeza y cuello, sólo uno de los 24 casos (4%) de tuberculosis ganglionar tuvo dos sitios de afección (con otitis media crónica); en contraste, cinco de nueve casos de tuberculosis extraganglionar (56%) tuvieron dos sitios de afección: uno de ellos con otitis media crónica y adenopatías retroauriculares y cervicales, otro con laringitis granulomatosa por tuberculosis y otitis con perforaciones múltiples en la membrana timpánica, otro también con laringitis tuberculosa y amigdalina unilateral, otra con tuberculosis palatina y nasal, y el último caso con infección en tiroides y ganglios cervicales.

Un paciente mostró sincrónicamente dos sitios extrapulmonares de infección por tuberculosis, uno en la región de cabeza y cuello (oído medio) y otro en el sistema genitourinario (epidídimo), ambos corroborados con tinción de Ziehl-Neelsen y cultivos.

El 30% tenía también tuberculosis pulmonar. Esta infección estuvo activa (baciloscopias de esputo positivas) en 15% de los casos al momento del diagnóstico de las manifestaciones de cabeza y cuello (todos los pacientes tenían tuberculosis laríngea y en paladar y 66% tuberculosis ótica) [Cuadro 2].

Tiempo de evolución

Uno de los casos (tuberculosis ótica) se manifestó clínicamente en forma aguda (3%); en el resto, la presentación fue crónica (85%) o recurrente (12%).

El tiempo promedio desde el inicio de los síntomas de cabeza y cuello hasta que los pacientes acudieron a valoración fue de 10 ± 7 meses.

Cuadro 2. Otros sitios afectados por tuberculosis

Pulmonar	10/33 (30%)
Varios sitios en cabeza y cuello	6/33 (18%)
En otro sitio fuera de cabeza y cuello	1/33 (3%)

El tiempo promedio de presentación antes del diagnóstico fue de 8.7 meses para los casos de tuberculosis ganglionar y de 12 meses para los de tuberculosis extraganglionar.

Manifestaciones clínicas

El 16.6% de los pacientes refirió síntomas sistémicos (pérdida de peso o fiebre), 8% de los casos ganglionares y 33% de los extrapulmonares (Figura 1),

De los casos extraganglionares, 78% se manifestó como un proceso inflamatorio con tejido de granulación, 50% con perforación/fistula y 11% con aumento de volumen. Ningún caso respondió a tratamiento convencional no específico.

De las adenopatías cervicales tuberculosas, 67% apareció en el triángulo anterior (submandibular o yugulodigástricas), 33% en el triángulo posterior (yugulares posteriores o supraclaviculares); en 25% de los casos las adenopatías fueron múltiples y en 21% con fistulización (escrófula), uno de los casos se manifestó como absceso cervical recurrente (Figura 2).

De los tres casos con afección en la laringe, todos tenían disfonía, 33% expectoración y 33% disnea; a

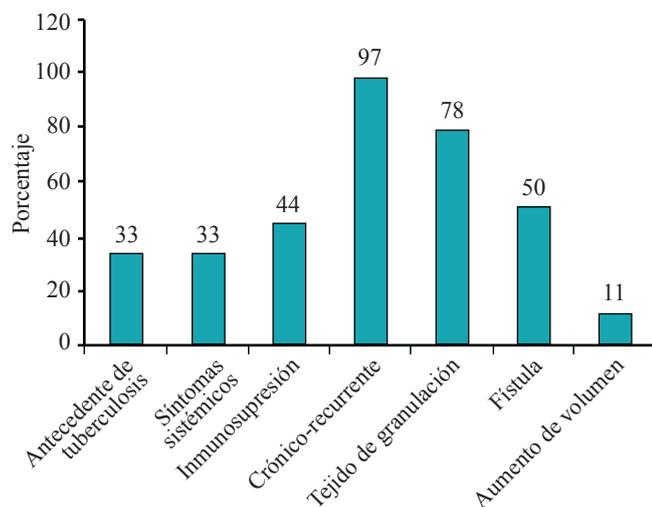


Figura 1. Cuadro clínico de tuberculosis extrapulmonar (excluidos los casos ganglionares).



Figura 2. Adenitis cervical con absceso y fistula por tuberculosis.

la laringoscopia se encontraron lesiones polipoides en cuerdas vocales y bandas ariepiglóticas en 66%, el 33% tenía lesiones granulomatosas y ulceración en la comisura posterior (Figura 3).

Uno de los casos de tuberculosis ótica se manifestó en forma aguda (con necrosis subtotal de la membrana timpánica) y dos en forma crónica con fístula. Todos los pacientes padecieron otalgia, otorrea, tejido de granulación y fibrina e hipoacusia mixta de predominio conductivo y 66% perforación timpánica (Figura 4).

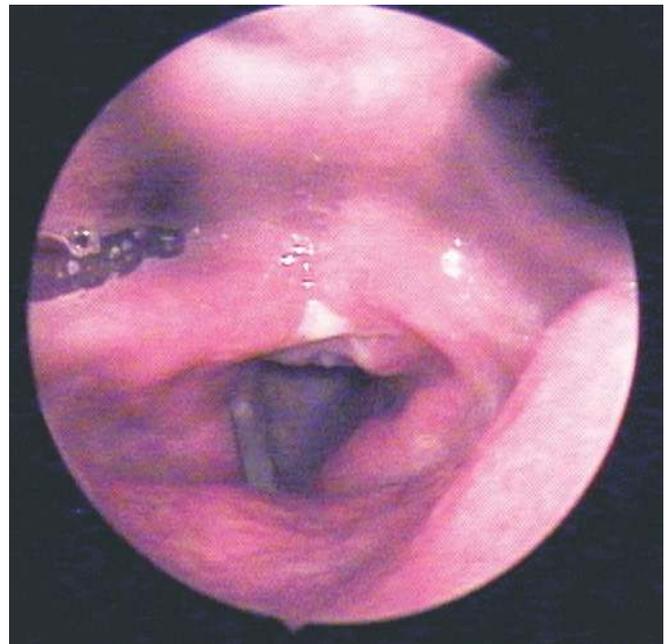


Figura 3. Laringoscopia con laringitis crónica por tuberculosis; placas en la comisura posterior.



Figura 4. Fístulas retroauriculares y cervicales.

El caso con tuberculosis nasosinusal padeció congestión nasal, rinorrea mucopurulenta, granulomas submucosos, placas blanquecinas y lesiones polipoideas nasales (Figura 5).



Figura 5. Endoscopia de tuberculosis nasal, con granulomas submucosos y exudado blanquecino.

El paciente con tuberculosis en el paladar tenía ulceración palatina y costras nasales (Figura 6).

El paciente con tuberculosis tiroidea mostró aumento de volumen cervical, fístulas cutáneas, un nódulo tiroideo calcificado y adenopatías cervicales (Figura 7).

Pruebas diagnósticas

La sospecha clínica de tuberculosis se estableció en 60% de los casos: 66% de los casos de tuberculosis ganglionar y 44% de los de tuberculosis extraganglionar.



Figura 6. Necrosis del paladar por inflamación granulomatosa por micobacterias.

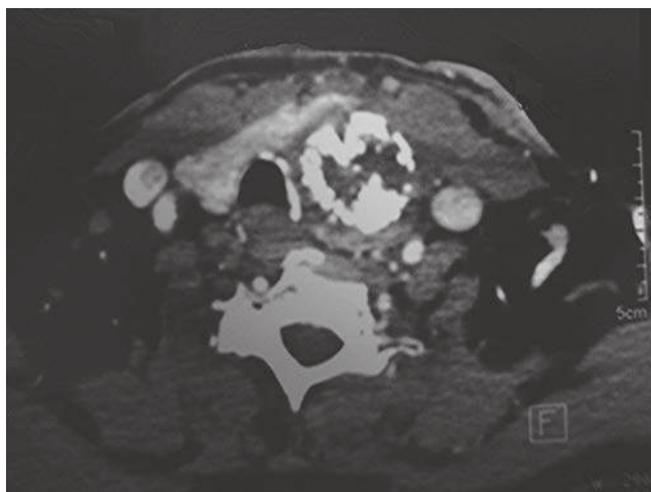


Figura 7. TAC, lóbulo tiroideo izquierdo con múltiples calcificaciones por tuberculosis.

En 40% de los casos restantes en que no se consideró la tuberculosis como diagnóstico clínico presuncional, se analizaron inicialmente diagnósticos diferenciales con otros procesos inflamatorios crónicos o granulomatosos (76%) y en 24% se sospechó erróneamente metástasis o linfoma.

Los estudios de imagen orientaron el diagnóstico en 57.5% de los casos, 67% de ellos con tuberculosis ganglionar y 33% con tuberculosis extraganglionar, dada la existencia de fístulas-erosión ósea, osteítis-calcificaciones o conglomerados ganglionares abscedados.

La identificación de bacilos ácido alcohol resistentes (BAAR) en expectoración fue positiva en 15% de los casos (lo que indicó infección pulmonar activa), 12.5% de ellos en

sujetos con tuberculosis ganglionar y 22% con tuberculosis extraganglionar.

La prueba de reactividad a la tuberculina fue positiva (+10 mm induración) en 42% de los casos, 45% ganglionares y 55% extraganglionares.

La biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF) ayudó al diagnóstico en 18% de los casos, 21% ganglionares y 11% extraganglionares, al reportar inflamación granulomatosa (con necrosis) o identificar micobacterias al realizar tinciones.

En cuanto a las pruebas diagnósticas, en pacientes con tuberculosis extrapulmonar, el cultivo fue positivo en 18%, en 17% de los casos ganglionares y en 22% de los extraganglionares. En la mayoría de los casos se cultivaron micobacterias atípicas (66%) y en el resto *Mycobacterium tuberculosis* y *Mycobacterium bovis*, también predominaron micobacterias atípicas en la tuberculosis ganglionar; sin embargo, *Mycobacterium tuberculosis* predominó en los casos extraganglionares (en el caso de tuberculosis palatina se cultivaron micobacterias atípicas). Se encontró coinfección en 22% de los casos de tuberculosis extrapulmonar (*Proteus* en un paciente y *Candida* en otro).

La tinción de Ziehl-Neelsen permitió identificar micobacterias (escasas) en 58% de los casos, en 38% en casos de tuberculosis ganglionar y en 66% en tuberculosis extraganglionar. No se realizó rutinariamente tinción de auramina rodamina.

El estudio histopatológico mostró datos compatibles con infección por micobacterias en 73% de los casos, 71% de los ganglionares y 75% de los extraganglionares al revelar inflamación granulomatosa con necrosis caseosa (Cuadro 3 y Figura 8).

La prueba de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) sólo se llevó a cabo en uno de los casos ganglionares y resultó positiva (con tinción de Ziehl-Neelsen negativa), debido a que no se realiza de rutina en la institución.

El tratamiento fue quirúrgico en 67% de los casos de tuberculosis ganglionar y médico y quirúrgico en 33%. En 17% se necesitaron varios procedimientos. Los casos con

tuberculosis ganglionar correspondieron a 34% de las adenopatías que requirieron evaluación quirúrgica en el periodo. El tratamiento fue médico y quirúrgico en 44% de casos extrapulmonares y médico en el resto (56%).

Discusión y conclusiones

El incremento en el diagnóstico de las formas extrapulmonares, incluidas las de cabeza y cuello, se debe principalmente al aumento de diversas formas de inmunosupresión, al avance en las técnicas de diagnóstico y al mayor índice de sospecha clínica.^{2,10}

Se ha referido que la tuberculosis infantil representa 10% del total de casos registrados; sin embargo, en este estudio la cifra fue de 21%, sobre todo en su forma ganglionar ocasionada por micobacterias atípicas, lo que sugiere aumento de la incidencia en esta población.^{2,10}

Debido a lo infrecuente de la afectación de cabeza y cuello, la inespecificidad de sus manifestaciones clínicas y la ausencia de pruebas rápidas, el diagnóstico con frecuencia se retrasa y es un hallazgo inesperado. No es poco común que estos casos se diagnostiquen inicialmente como cáncer o como otras inflamaciones granulomatosas.^{2,3,24,25}

Debe sospecharse clínicamente la posibilidad de tuberculosis extrapulmonar si hay antecedente de exposición a tuberculosis, un proceso inflamatorio infeccioso crónico-recurrente sin respuesta a tratamiento estándar y datos clínicos, como fístula y tejido de granulación. Los casos agudos son excepcionales, pero deben considerarse.^{2,3,25}

A diferencia de lo reportado del sitio de presentación extrapulmonar en el área de cabeza y cuello (principalmente ganglionar, seguida de laríngea y orofaríngea), en este estudio hubo incremento de las formas óticas, que ocuparon el segundo lugar junto a la tuberculosis laríngea, probablemente debido a infección nasofaríngea no detectada con extensión al oído; además, se identificaron infecciones en sitios poco reportados (nasosinusal) o no reportados (tiroides y paladar).^{2,3,24,25}

Cuadro 3. Estudios diagnósticos de tuberculosis extrapulmonar

Estudios	Total extrapulmonar	Ganglionar	Extraganglionar
Sospecha clínica	60%	66%	44%
Estudios de imagen sugestivos	57.5%	67%	33%
PPD	42%	42%	55%
BAAR expectoración	15%	12.5%	22%
BAAF	18%	21%	11%
Tinción de Ziehl-Neelsen (biopsia)	58%	38%	66%
Estudio histopatológico	73%	71%	75%
Cultivo	18%	17%	22%

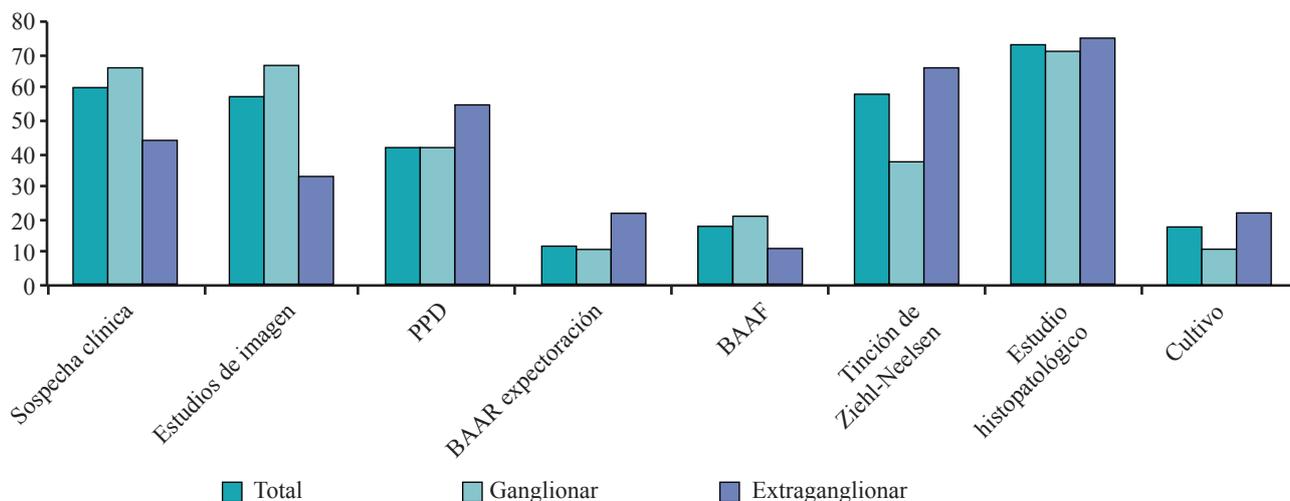


Figura 8. Diagnóstico de tuberculosis extrapulmonar.

Las enfermedades que con mayor frecuencia se relacionan con la tuberculosis son: diabetes mellitus (18%, y se incrementa a 35% en mayores de 40 años; en esta serie fue de 9%), alcoholismo (6.8% reportado en la bibliografía y 3% en la población estudiada) y VIH/SIDA (9% en esta serie de casos); antecedentes que también refirieron algunos de los pacientes aquí estudiados.^{2,10}

La tuberculosis de cabeza y cuello con afectación pulmonar simultánea se observa en 10 a 20% de los casos, como en este estudio (15%). En las series recientes, la tuberculosis laríngea es concomitante con tuberculosis pulmonar activa en 50% de los casos y se manifiesta sobre todo con ronquera y, con menos frecuencia, con tos y odinofagia (en esta serie en 100% de casos). En este grupo de pacientes, la clínica pulmonar coexistente, la radiografía de tórax y el estudio del esputo orientaron el diagnóstico; en otros casos, el antecedente de infección pulmonar fue un dato clave.^{2,3,17}

Para el diagnóstico de tuberculosis extrapulmonar no hay un estudio único que sea útil en todos los casos, se requiere, además de la sospecha clínica (sensibilidad 60%, límites de 44 y 66%), de la integración de varios estudios donde destaca por su mayor sensibilidad la biopsia, que puede mostrar inflamación granulomatosa o necrosis caseosa (sensibilidad 73%, límites de 71 y 75%); son de moderada utilidad la tinción de Ziehl-Neelsen en biopsias por escisión o por aspiración (sensibilidad 58%, límites de 38 y 66%), los estudios de imagen (57.5%, límites de 33 y 67%) o el derivado proteico purificado o PPD (42%, límites de 42 y 55%). En este estudio, la utilidad de las biopsias por aspiración con aguja fina (BAAF) fue baja (sensibilidad 18%, límites de 11 y 21%) en comparación con otros reportes. El cultivo también fue de baja utilidad para el diagnóstico (sen-

sibilidad 18%, límites de 17 y 22%). En general, las formas extrapulmonares de tuberculosis tienen menos carga bacilar; sin embargo, debe realizarse en todos los casos de sospecha, ya que es la única manera de determinar si la infección es por *Mycobacterium tuberculosis* o por micobacterias atípicas, y es esencial en casos de recurrencia para determinar si hay cepas resistentes. Su sensibilidad es de 18% en comparación con una sensibilidad reportada de 75% en las muestras pulmonares en pacientes con tuberculosis de pulmón. En sujetos con SIDA es menor el porcentaje de bacilos ácido alcohol resistentes positivos (cultivo positivo 25%). En esta serie, tres pacientes tenían infección por VIH y en ningún cultivo hubo crecimiento de micobacterias.^{1-4,10,18}

Ante el incremento en la incidencia de tuberculosis, debe elevarse el índice de sospecha clínica acerca de procesos crónicos o recurrentes que se manifiesten mediante fístulas, granulomas o adenopatías que no responden al tratamiento, especialmente en pacientes con alguna forma de inmunosupresión o antecedente de contacto con enfermos de tuberculosis. Los casos con presentación aguda son excepcionales, pero deben considerarse. Se propone un protocolo diagnóstico a seguir en casos de tuberculosis extrapulmonar en cabeza y cuello (Figura 9).

Referencias

1. Estándares para la atención de la tuberculosis en México. Disponible en: www.cenavece.salud.gob.mx/programas/descargas/pdf/estatentbmx.pdf
2. Fernández G. Tuberculosis de cabeza y cuello. Acta Otorrinolaringol Esp 2009;60:59-66.
3. Kulkarni NS, Gomal GS, Ghaisas SG, Gupte NA. Epidemiological considerations and clinical features of ENT tuberculosis. J Laryngol Otol 2001;115:555-558.

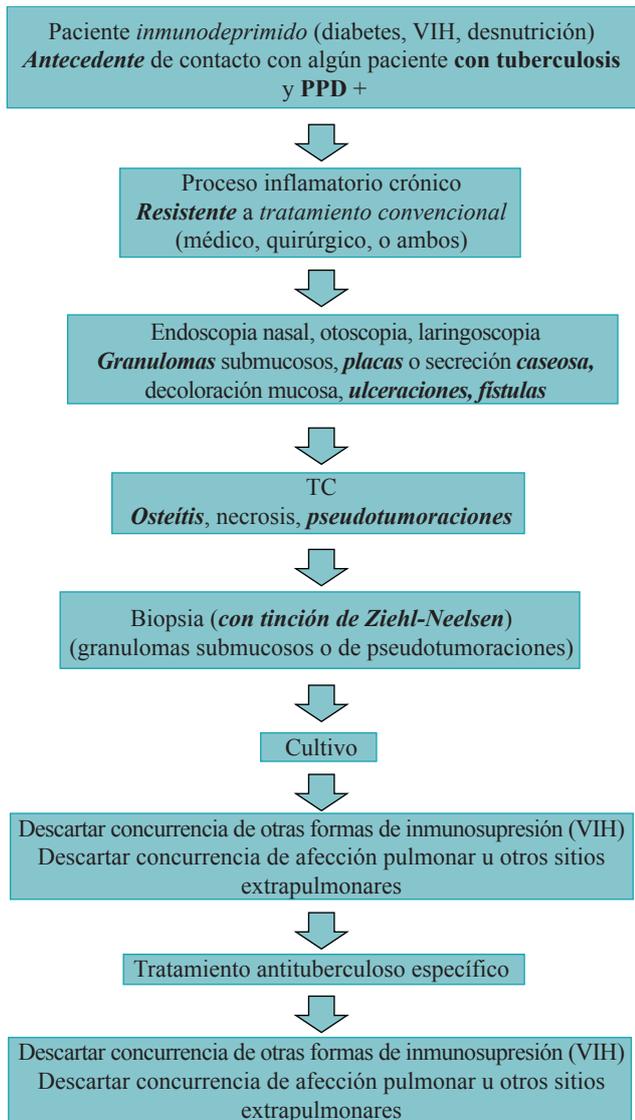


Figura 9. Flujo de diagnóstico y terapéutico de tuberculosis en cabeza y cuello.

4. Cantwell M, Snider D, Cauther G, Onorato I. Epidemiology of tuberculosis in the United States, 1985 through 1992. *JAMA* 1994;272:535-539.
5. Caminero JA, Caylá JA, Lara N, and the Working Group on the Current Status of TBC in Spain. Evolution of TBC trends in Spain, 1991-1999. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000;7:1-7.
6. Vallés X, Sánchez F, Panella H, García de Olalla P, et al. TBC importada: una enfermedad emergente en países industrializados. *Med Clin (Barc)* 2002;118:376-378.
7. García-Fernández C, Vera López I, Jaen Herreros F, Sanz-Gallardo MI, et al. Tuberculosis in the elderly in a general hospital in the region of Madrid, 1994-2003. *An Med Interna* 2006;23:161-165.

8. Zevallos M, Justman JE. Tuberculosis in the elderly. *Clin Geriatr Med* 2003;19:121-138.
9. Sichletidis L, Settas L, Spyrtos D, Chloros D. Tuberculosis in patients receiving anti-TNF agents despite chemoprophylaxis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006;10:1127-1132.
10. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Reported tuberculosis in the United States, 2003. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC, 2009. Disponible en: www.cdc.gov/tb/statistics/reports/2009/executivecommentary.htm
11. Britton WJ, Fernando SL, Saunders BM, Sluyter R, Wiley JS. The genetic control of susceptibility to *Mycobacterium tuberculosis*. *Novartis Found Symp* 2007;281:79-89.
12. Yang Z, Kong Y, Wilson F, Foxman B, et al. Identification of risk factors for extrapulmonary tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2004;38:199-205.
13. Jones BE, Younag SM, Antoniskis D, Davidson PT, et al. Relationship of the manifestations of tuberculosis to CD4 cell counts in patients with human immunodeficiency virus infection. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:1292-1297.
14. Nalini B, Vinayak S. Tuberculosis in ear, nose, and throat practice: its presentation and diagnosis. *Am J Otolaryngol* 2006;27:39-45.
15. Kandiloros D, Nikolopoulos TP, Ferekidis, EA, Yiotakis JE, et al. Laryngeal tuberculosis at the end of the 20th century. *J Laryngol Otol* 1996;111:619-621.
16. Reede DL, Bergeron RT. Cervical tuberculous adenitis: CT manifestations. *Radiology* 1985;154:701-704.
17. Polesky A, Grove W, Bhatia G. Peripheral tuberculous lymphadenitis: epidemiology, diagnosis, treatment, and outcome. *Medicine (Baltimore)* 2005;84:350-362.
18. Weiler Z, Nelly P, Baruchin AM, Oren S. Diagnosis and treatment of cervical tuberculous lymphadenitis. *J Oral Maxillofac Surg* 2000;58:477-481.
19. Al-Serhani AM. Mycobacterial infection of the head and neck: presentation and diagnosis. *Laryngoscope* 2001;111:2012-2016.
20. Auerbach O. Laryngeal tuberculosis. *Arch Otolaryngol* 1946;44:191-201.
21. Lim JY, Kim KM, Choi EC, Kim YH, et al. Current clinical propensity of laryngeal tuberculosis: review of 60 cases. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2006;263:838-842.
22. Eng HL, Lu SY, Yang CH, Chen WJ. Oral tuberculosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1996;81:415-420.
23. Cho YS, Lee HS, Kim SW, Chung KH, et al. Tuberculous otitis media: a clinical and radiologic analysis of 52 patients. *Laryngoscope* 2006;116:921-927.
24. Aisenberg GM, Jacobson K, Chemaly RF, Rolston KV, et al. Extrapulmonary tuberculosis active infection misdiagnosed as cancer: *Mycobacterium tuberculosis* disease in patients at a Comprehensive Cancer Center (2001-2005). *Cancer* 2005;104:2882-2887.
25. Jacob JT, Mehta KA, Lenard M. Acute forms of tuberculosis in adults. *Am J Med* 2009;122:12-17.