

Radillo Alba, H.A.*
Valencia Serrano, Nicolás*
Carlos Mancilla, B.N.*
Rojas Guillén, J.S.*
Tafolla Sánchez, E.J.*

Otitis externa maligna con afección neurocraneal. Análisis de un caso y revisión bibliográfica

Malignant external otitis with neurocranial involvement. A case analysis and a literature review

Fecha de aceptación: diciembre 2017

Resumen

Se presenta el caso de un paciente con diabetes mellitus tipo 2, con escasa adherencia a su tratamiento y complicaciones microangiopáticas y neuropáticas (antecedentes de amputación de la pierna izquierda). Presentó una afección de nueve meses del sistema nervioso central relacionada con una otitis externa crónica. Se describen las complicaciones asociadas con la evolución de la enfermedad y el tratamiento implementado.

Palabras clave: *otitis externa maligna, diabetes mellitus tipo 2, microangiopatía.*

Abstract

Patient with type 2 diabetes mellitus, with poor adherence to its management and microangiopathic and neuropathic complications (history of left leg amputation). He presented a nine-month affection of central nervous system related to a chronic otitis externa. Complications associated with disease evolution and treatment implemented are described.

Keywords: *malignant otitis externa, type 2 diabetes mellitus, microangiopathy.*

Introducción

Se trata de un hombre de 83 años de edad, desempleado durante seis años, quien previamente se desempeñó como agricultor durante más de 40 años. El paciente dice que se le diagnosticó diabetes mellitus tipo 2 e hipertensión arterial sistémica desde hace más de 20 años. El manejo actual del paciente no incluía algún régimen dietético ni seguimiento regular por médicos; refiere el consumo habitual de 850 mg de metformina, diferentes remedios caseros a base de plantas y semillas no especificadas.

Previo al cuadro clínico actual, el paciente menciona que se encuentra asintomático y sin limitaciones funcionales. El resto de sus antecedentes no son relevantes para los motivos de este análisis.

Durante la evolución extrahospitalaria, el paciente dice haber iniciado desde febrero de 2016 con dolor leve (2 puntos en la escala visual análoga) pero continuo y localizado en el oído derecho, el cual dejó evolucionar. A inicios del mes de marzo el paciente acude con un facultativo quien le prescribe 1 gr de paracetamol cada ocho horas y 500 mg de amoxicilina tres veces al día, que tomó por al menos 10 días, esto logró frenar el aumento del dolor, sin embargo, a

finales de marzo el paciente notó que el dolor se expandía a la región mastoidea, más un ligero aumento del volumen de dicha región, mismo que alcanzaría su cenit en septiembre del mismo año.

En abril hubo aumento del dolor, por lo que el paciente acude nuevamente con un médico quien en esta ocasión le prescribe 150 mg de clindamicina en tres tomas diarias, durante 10 días más. No hubo cambios en la evolución del paciente.

A partir del mes de mayo el paciente deja de acudir con médicos y se autoprescribe paracetamol (en dosis ajustadas según su sintomatología) y amoxicilina (500 mg cada 12 horas) durante 15 días en el mes de mayo y nuevamente 10 días más en el mes de julio, mes en el que se incluiría al cuadro clínico la afección del sistema nervioso.

Luego de los siete meses de iniciado el cuadro, el paciente comienza a percatarse de la disminución de su visión y los familiares notan asimetría de los movimientos de sus ojos. Pese a que el paciente percibe una tumoración muy dolorosa y pérdida de movilidad adecuada de su ojo derecho, omite buscar atención médica y evita la toma de medicamentos.

* Hospital Regional de Alta Especialidad "Dr. Gustavo A. Roviroso Pérez", Secretaría de Salud, Villahermosa, Tabasco, México.
Correspondencia: Dr. Nicolás Valencia Serrano

Calle 3 s/n, Col. El Recreo, C.P. 86020, Villahermosa, Tabasco.
Dirección electrónica: dr.valencia58@gmail.com

Dos meses después de la parálisis de los músculos oculares, el paciente vuelve a buscar atención médica por permanencia del dolor en la región periauricular y mastoidea (10 puntos en la escala visual análoga), así como dolor intenso referido como “descarga eléctrica” que se presentaba de manera intermitente en la mandíbula y órbita ocular derecha. Le prescribieron ciprofloxacino (500 mg cada 12 horas) durante 10 días, sin embargo, el paciente decide extender el tratamiento durante cuatro semanas, continuó tomando paracetamol a libre demanda los dos meses siguientes.

En octubre se agrega disfagia, incapacidad para masticar, hipoacusia y parálisis facial, sus familiares lo llevan hasta el mes de noviembre a nuestra unidad hospitalaria. Durante su ingreso se le realizó una tomografía axial computarizada en donde se evidenció afección ósea, colecciones y daño a estructuras del sistema nervioso. Se decidió un tratamiento donde se le hizo un lavado quirúrgico con colocación de drenajes. Se envió a su domicilio el mismo día del procedimiento con manejo antibiótico de 400 mg de cefixima por vía oral durante 15 días y 100 mg de diclofenaco. Al término de dicho periodo, el paciente fue revisado nuevamente por los otorrinolaringólogos tratantes, quienes al notar que la sintomatología y el déficit neurológico continuaba, agregaron clindamicina por vía oral durante dos semanas a razón de 300 mg por vía oral cada ocho horas. Al cumplir este nuevo régimen no hay mejoría, se agregan alzas térmicas no cuantificadas de manera esporádica y gasto purulento de hasta 20 ml diarios por el drenaje colocado en el primer lavado. Se somete a una nueva exploración y lavado quirúrgico, el cual transcurre sin eventualidades, y se toman muestras de las secreciones y del hueso legrado durante el procedimiento. Se egresa al paciente a su domicilio al término de la intervención con cobertura a base de cefalosporina. En el seguimiento hay mejoría del dolor intenso, sin embargo, el daño de los nervios craneales y la fiebre no cuantificada continuaron.

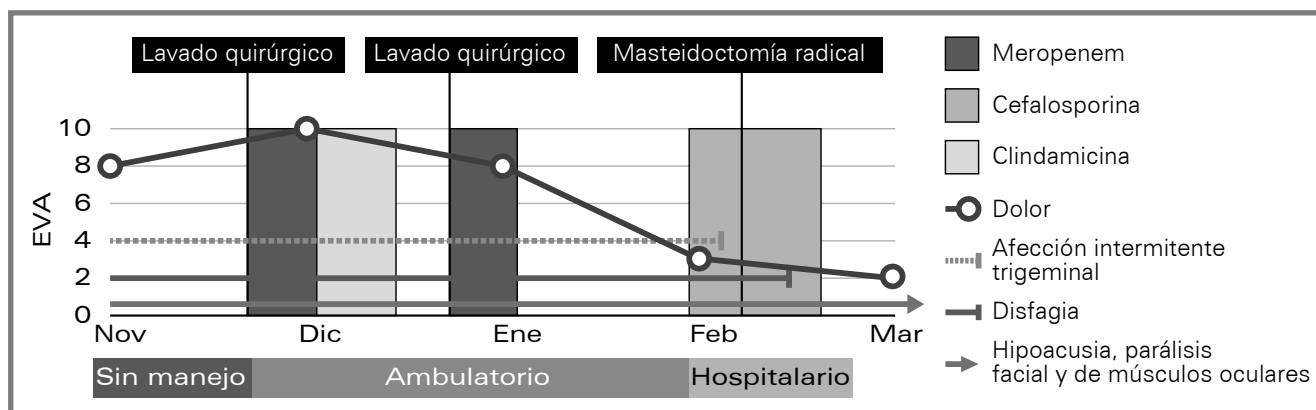
El 1 de febrero el paciente es enviado al Servicio de Urgencias de nuestra unidad porque presentaba deterioro del estado de alerta y datos francos de respuesta inflamatoria sistémica, sin llegar al colapso circulatorio. Se realiza el diagnóstico de sepsis, con daño del estado de conciencia, prolongación de los tiempos de coagulación, trombocitopenia y elevación de azoados.

Durante su ingreso se le realizó la exploración física: refería dolor en la región mastoidea, observamos afección de los nervios craneales derechos III, IV y VI, con inmovilidad absoluta del globo ocular y ptosis palpebral, V nervio craneal derecho involucrado por inmovilidad parcial de los músculos de la masticación y dolor intenso (neuralgia de la rama oftálmica y maxilar). VII nervio craneal por la evidente parálisis facial. VIII nervio craneal derecho comprometido por marcha desequilibrada (componente vestibular) e hipoacusia (componente auditivo). Los nervios IX y XII afectados debido a una fonación inadecuada y disfagia condicionada por falta de movilidad del velo del paladar y la lengua. Por lo anterior, el paciente continuó su manejo por parte de un equipo multidisciplinario que incluyó a los servicios de infectología, medicina interna, neurología y otorrinolaringología.

En los cultivos de las secreciones obtenidas luego del segundo lavado quirúrgico hubo crecimiento de *Pseudomonas* spp., por lo que se indicó meropenem durante 22 días (1 gr intravenoso cada ocho horas). En la primera semana de hospitalización se realizó una resonancia magnética y, ante los hallazgos, se programó una mastoidectomía radical. Tras la administración del carbapenémico hubo resolución del estado séptico del paciente y remisión total de la neuralgia del trigémino. Una vez mejoradas las condiciones generales del enfermo, se sometió al procedimiento radical, del cual se extrajeron copiosas cantidades de hueso destruido y un aproximado de 160 cc de material purulento, en los cultivos de este material se logró aislar de nueva cuenta *Pseudomonas* spp.

Un segundo evento adverso ocurrió casi 24 horas después de la mastoidectomía radical, pues el paciente denotó disartria y hemiplejía corporal izquierda. La tomografía solicitada ante la nueva instalación de signos clínicos confirmó la presencia de un evento vascular cerebral isquémico de la arteria cerebral media derecha. Considerados los riesgos y beneficios, se inició tratamiento con ácido acetilsalicílico y rehabilitación temprana con el fin de limitar las secuelas y complicaciones del evento vascular cerebral. Se logró recuperar parcialmente la movilidad del hemicuerpo izquierdo en los primeros seis días a partir del evento mencionado.

Figura 1
Evolución del paciente a lo largo de los meses de noviembre a marzo



EVA: escala visual análoga.

Se ilustran los esquemas de manejo médico y quirúrgico (ambulatorio y hospitalario), así como su relación con la mejoría del dolor y la resolución de la afección neurológica.

El paciente completó el tratamiento intravenoso con meropenem sin tener efectos secundarios asociados a éste, y al término del esquema la disfagia se limitó, lo que permitió al paciente masticar y deglutir alimentos picados, papillas y la ingesta libre de líquidos.

Tras la resolución del cuadro séptico inicial, la disminución sustancial del dolor y con la recuperación parcial de las funciones perdidas en meses previos, se decidió el egreso hospitalario del paciente.

Se realizó una cita de seguimiento con los diferentes especialistas durante el mes de marzo en donde el paciente mencionó aún mayor alivio del dolor y de síntomas generales, pero todavía con el compromiso de los nervios craneales III, IV y VI, así como parálisis facial importante e hipoacusia (figura 1).

Revisión

La otitis externa maligna, también llamada otitis externa necrotizante progresiva y otitis maligna necrotizante, es una infección del hueso temporal poco común, pero potencialmente fatal, que afecta mayormente a pacientes inmunocomprometidos, como enfermos de edad avanzada con diabetes mellitus (90%), pacientes sometidos a quimioterapia o radioterapia, malnutrición e hipogammaglobulinemia. Comienza en el conducto auditivo externo, secundario a microtraumatismos autoinflingidos o iatrogénicos, y se extiende dentro de la región del hueso temporal y estructuras adyacentes, y puede ocasionar una osteomielitis de la base del cráneo.¹⁻⁴

Antecedentes

En 1838 Toulmouche reportó el caso de un paciente con osteomielitis progresiva en la región temporal. Se considera el primer caso descrito de otitis externa maligna. En 1959 Meltzer y Kelemen describieron un caso similar secundario a infección por *Pseudomonas*.^{2,4} En 1968 Chandler definió clínicamente la entidad en una revisión de 13 pacientes, en quienes la mayoría de las veces *Pseudomonas aeruginosa* fue el organismo responsable de dicha infección. El término maligna se escogió debido a la alta mortalidad que representaba (46%).⁵⁻⁹

Etiología

En 1982 se reportó el primer caso de otitis externa maligna cuyo agente etiológico no fue *Pseudomonas* spp. sino *Staphylococcus aureus* sensible a oxacilina. Desde entonces ha habido múltiples reportes de dicho agente como principal etiología de la otitis externa necrosante.⁶

Hasta ahora *P. aeruginosa* es el patógeno más común implicado en la otitis externa necrosante progresiva, ya que es responsable de más de 90% de los casos registrados.^{4,7}

Muchos otros microorganismos pueden estar involucrados, entre otros, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella oxytoca* y *P. cepacia*, hongos como *Candida ciferri*, *C. parapsilosis*, *Malassezia sympodialis*, *Scedosporium apiospermum*, *Aspergillus fumigatus* y *A. niger*.^{5,9-11}

Fisiopatología

La diseminación de la infección dentro del hueso temporal ocurre a través de las fisuras de Santorini y la sutura timpanomastoidea, involucrando los forámenes estilomastoideo y yugular. Los canales venosos y planos faciales facilitan la diseminación a lo largo del seno dural, extendiéndose hasta el ápice petroso.¹ Según discurre la infección, existen varios patrones: anterior (hacia la articulación temporomandibular y fosa infratemporal), posterior (hacia el proceso mastoideo), inferior (hacia el espacio cervical profundo) y medial (hacia el ápex petroso, región temporal contralateral y sistema nervioso central). La afección de los pares craneales ocurre debido al efecto compresivo secundario al proceso destructivo de los forámenes, a su proximidad al sitio de infección y al efecto de las neurotoxinas secretadas por las bacterias. El nervio facial es el más afectado debido a su localización, pues sale por el foramen estilomastoideo.^{8,10} La afección de los otros pares craneales ocurre según la diseminación de la infección a lo largo de la base del cráneo: pasan a través del foramen yugular,^{1,4} el canal del hipogloso, y más raramente llega a estar involucrado el ápex petroso.^{7,8,10}

Los pacientes inmunocomprometidos son más propensos a padecer otitis externa maligna² debido a que tienen microangiopatía, endarteritis del canal auditivo y la disminución de la funcionalidad de los polimorfonucleares.^{3,6} Asimismo, la disminución en el riego sanguíneo del canal auditivo y el decremento de la tasa de difusión de los antibióticos en el tejido óseo necrótico condicionan concentraciones insuficientes de antibióticos en el sitio de infección.¹⁰

Mortalidad

La mortalidad aumenta si hay afección bilateral de canales auditivos y parálisis de múltiples pares craneales.^{7,10} La mortalidad también se debe a complicaciones intracraneales, como una trombosis del seno sigmoideo, o debido a aspectos relacionados con el tratamiento, por ejemplo, la supresión de la médula ósea por empleo de antibioticoterapia prolongada. El pronóstico depende de las comorbilidades del paciente, las cuales son comunes en el tipo de paciente que desarrolla otitis externa maligna.^{10,11}

Tratamiento

La otitis maligna externa comienza como una infección de tejido blando del conducto auditivo externo, y particularmente los pacientes diabéticos son los más vulnerables debido a la microangiopatía y la endarteritis asociadas con la diabetes.^{3,12}

El tratamiento inicial debe ser la antibioticoterapia, y en casos de mala respuesta al tratamiento, utilizar la cirugía y el oxígeno hiperbárico.⁴ Aunque *Pseudomonas* spp. es el germen más frecuente, también se han descrito casos por *Staphylococcus aureus* o *S. epidermidis* y *Proteus mirabilis*. La infección por hongos como *Aspergillus* y *Cándida* es más severa y con mayor mortalidad. Con la evolución de la microbiología, es esencial que el tratamiento para la otitis maligna externa sea adaptado al (los) organismo(s) causante(s). Desde su introducción a finales de los años ochenta, el ciprofloxacino oral se ha utilizado comúnmente como un tratamiento empírico de primera línea para el manejo de la otitis externa maligna. Esto permitió a los pacientes con enfermedad en estadio temprano ser tratados empíricamente de forma ambulatoria. Sin embargo, con la frecuencia creciente de otitis maligna externa por otros microorganismos, el ciprofloxacino no siempre puede ser un tratamiento eficaz, ya que tiene una mala cobertura para microorganismos Gram positivos y es ineficaz contra *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina. Además, la incidencia de *Pseudomonas* spp. resistente a ciprofloxacino ha estado aumentando.¹³

Pseudomonas aeruginosa resistente a las quinolonas es un problema cada vez mayor.¹⁴ Las quinolonas inhiben dos enzimas de replicación bacteriana, ADN girasa y topoisomerasa IV; mutaciones en estas enzimas le confieren resistencia a la acción de las quinolonas. Las bacterias también pueden adaptarse produciendo un revestimiento de polisacárido y de ahí un biofilm que impide la penetración del antibiótico. La resistencia se presenta por el exceso y el uso inadecuado de la terapia antibiótica. El uso frecuente de quinolonas tópicos puede estar contribuyendo al aumento de este problema. Diferentes reportes concuerdan en el incremento de resistencia de *P. aeruginosa* al ciprofloxacino.¹³⁻¹⁵ A pesar de dicha resistencia, este medicamento debe seguir siendo la primera opción para los pacientes tratados de forma ambulatoria y es necesario realizar la toma de cultivo para la sensibilidad al antibiótico y, cuando sea necesario, cambiar el tratamiento. El ciprofloxacino oral se debe prescribir tempranamente durante seis a ocho semanas. La biopsia para cultivo es esencial y se debe tomar si hay falla en el tratamiento. La prolongación del tratamiento con antibióticos se puede basar en estudios de imagen, sin embargo, tanto la TC como la RM tienen defectos con respecto al monitoreo del tratamiento. Se revisaron los hallazgos de TC y RM en 18 casos de otitis maligna externa y encontraron que 100% de los pacientes todavía tenían alteraciones del hueso cortical a los seis a 12 meses siguientes.^{16,17}

En general se recomienda ingreso hospitalario para completar el estudio e instauración del tratamiento. La mayoría de los autores recomiendan una cefalosporina de tercera generación con actividad antipseudomona, como lo ceftazidima, y una fluoroquinolona para evitar resistencias al tratamiento. Otra opción sería la asociación de una penicilina semisintética más un aminoglucósido, con una toxicidad potencial más alta, por lo que sólo se aconseja su uso en caso de cepas multiresistentes.¹⁸⁻²¹ El control de la diabetes es muy importante, por lo que debe procurarse un control adecuado durante el tratamiento antibiótico.^{4,14}

Con el avance en la terapia antimicrobiana, ya no se requiere la intervención quirúrgica en las etapas iniciales. Se sugiere que de manera temprana se realicen biopsia y cultivo,

sobre todo si se desea diferenciar alguna neoplasia maligna o bien cuando se requiera drenaje de abscesos o desbridamiento de lesiones invasivas profundas.^{18,22} En cuanto al tratamiento con oxígeno hiperbárico, no hay evidencia clara que demuestre la eficacia de la oxigenoterapia hiperbárica en comparación con el tratamiento con antibióticos y/o cirugía,¹⁹ pero puede proporcionar algún beneficio al revertir la hipoxia, mejorando la actividad fagocítica contra microorganismos aeróbicos y en la estimulación de la angiogénesis.¹⁴

Actualmente la mortalidad ha disminuido de entre 30 y 40% a 20%. Las recurrencias pueden darse hasta un año después de finalizado el tratamiento, por ello se considera necesario un seguimiento regular y prolongado del paciente.²¹

Complicaciones neurológicas

La propagación ulterior de la infección puede conducir a la trombosis del seno lateral y de los senos petrosales superiores e inferiores. Inicialmente se produce osteomielitis de la base del cráneo. La osteomielitis progresiva de la base del cráneo puede resultar en polineuropatía craneal, donde la parálisis del nervio facial es la más común, seguida por los pares craneales bajos (IX, X, XI y XII) hasta en entre 15 y 35% de los casos, indicando la extensión de la infección a la base del cráneo; IX, X y XI (síndrome del foramen yugular) y el nervio craneal XII (canal hipogloso).^{1,23} El tejido de granulación en las cavidades del peñasco y en la base del cráneo son responsables de la parálisis del VII par craneal a nivel del agujero estilomastoideo; de los pares craneales IX, X y XI al nivel del agujero rasgado posterior, y del XII par craneal en el agujero condíleo anterior. La afección del V y el VI pares es rara, y excepcional en casos con neuropatía de ambos, sin parálisis facial. De 20 a 40% de los pacientes presenta parálisis del nervio facial.^{1,23-25}

El pseudoaneurisma de la arteria carótida interna es una complicación rara de las infecciones de cabeza y cuello. Estos pseudoaneurismas pueden surgir de embolia séptica, trauma o causas iatrogénicas; los pseudoaneurismas se derivan más comúnmente de infecciones locales. Hasta la fecha se han descrito tres casos de pseudoaneurisma petroso de arteria carótida interna (ICA) como una complicación de infección otogénica, incluida una de otitis media crónica, uno consecuente de otitis tuberculosa y otro secundario a otitis externa maligna (MOE).²⁶

Complicaciones infectológicas

La infección puede diseminarse de forma anterior con daño a la glándula parótida, o a la articulación temporomandibular. La osteomielitis se origina de una infección crónica que ha sido tratada de manera inadecuada. Esta infección puede incluirse en una otitis media crónica, otitis externa crónica, sinusitis esfenoidal o cualquier infección mal atendida cerca de la base del cráneo. Típicamente la infección se propaga a través del sistema haversiano de hueso compacto con remplazo progresivo de hueso compacto con tejido de granulación.²⁴

La otomicosis es responsable de 10% de todas las otitis externas. Las causas más frecuentes son el tratamiento prolongado con gotas óticas de antibiótico o la exposición continuada al agua, que macera el conducto y cambia su pH y que, junto con el calor, proporciona las condiciones adecuadas para el crecimiento fúngico. Los hongos colonizan el estrato córneo de la piel del conducto y permanecen silentes durante días o semanas. Posteriormente comienzan a proliferar entre la piel, la queratina descamada y el cerumen, produciendo una inflamación en la piel del conducto y el crecimiento de colonias. Se caracteriza por prurito intenso. En el examen otoscópico se visualizan tapones de consistencia algodonosa o membranosa y/o presencia de masas o hifas negras. Los patógenos más frecuentes son *Candida albicans* y *Aspergillus niger*. Los hongos son poco frecuentes, pero se han identificado casos de otitis externa invasiva por *Aspergillus fumigatus* en pacientes inmunocomprometidos.

El ectima gangrenoso es una infección cutánea localizada, inusual, causada en la mayoría de los casos por *Pseudomonas aeruginosa*, con compromiso multisistémico y evolución tórpida, la asociación entre ambas entidades es aún más rara.²⁷

El síndrome de Lemierre se describió inicialmente como una complicación de las infecciones faríngeas.^{27,28} Encontramos sólo un caso previo de otitis externa como la supuesta fuente de tromboflebitis séptica de la vena yugular interna por razones desconocidas. El síndrome se presenta sobre todo en adultos jóvenes previamente sanos a una edad mediana de 22 años.²⁸ *Fusobacterium necrophorum* es el principal microorganismo implicado, sin embargo, otras especies bacterianas como *Bacteroides* sp., *Eikenella* sp. y *Peptococcus* también se han asociado con la enfermedad.²⁸⁻³⁰ En evidencias recientes se vincula el virus Epstein-Barr con las infecciones por *Fusobacterium necrophorum*.³⁰ No está claro cómo estas bacterias causan tromboflebitis séptica, la evolución clásica de la enfermedad generalmente comienza con una infección primaria en faringe, mastoides, senos paranasales y oído medio, aunque se han informado de otras fuentes menos comunes.³¹

Diagnóstico diferencial

Otitis media crónica supurada: ocurre en presencia de una perforación timpánica con o sin colesteatoma. Se manifiesta como otorrea crónica y cambios eczematosos del conducto auditivo externo. Pocas veces con otalgia.³²

- **Dermatitis seborreica:** el paciente presenta una típica seborrea en la piel de la cara, línea del pelo y cuero cabelludo. El conducto generalmente tiene poco cerumen y es un conducto seco, eritematoso, escamoso y brillante.
- **Psoriasis:** paciente con historia de rash en otras zonas del cuerpo típicas de psoriasis. Pueden tener prurito en el conducto auditivo externo, en ocasiones con hiperqueratosis y liquenificación.
- **Dermatitis de contacto:** después de la exposición a agentes tópicos como antibióticos o anestésicos. Se presenta con mucho prurito. Se produce un rash eritematopapular en el pabellón auricular y edema del conducto auditivo externo.³³
- **Herpes zóster ótico (Ramsay Hunt):** en un principio el dolor es intenso, urente o punzante y el examen físico normal. A las 24 a 48 horas aparecen vesículas en el conducto auditivo, en la pared posterior de la aurícula y en la membrana timpánica. Puede haber paresia o parálisis facial ipsilateral.³³
- **Carcinoma del conducto y metástasis:** puede ser indistinguible de la otitis externa, aunque en general es indoloro. Se debe considerar en caso de crecimiento anormal de tejido en el canal auditivo o en pacientes con otorrea u otorragia crónica que no responden al tratamiento médico. Las neoplasias del hueso temporal pueden ser tumores primarios, metástasis de tumores locales (por ejemplo, tumores de la glándula parótida o piel de la aurícula) o metástasis de carcinomas distantes (por ejemplo, carcinoma de mama, pulmón o riñón).³⁴

Referencias

1. Mani, N., Sudhoff, H., Rajagopal, S., Moffat, D. y Axon, P., "Craneal nerve involvement in malignant external otitis: implications for clinical outcome", *Laryngoscope*, 2007, 117: 907-910.
2. Hariga, I., Mardassi, A., Belhaj, F., Ben, M., Zribi, S., Ben, O. Mbarek, C. et al., "Necrotizing otitis externa: 19 cases report", *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2010, 267: 1193-1198.
3. Liu, X., Peng, H., Mo, T. y Liang, Y., "Malignant otitis externa in a healthy non-diabetic patient", *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2015, 273: 2261-2265.
4. Pérez, P., Ferrer, M., Bermell, A., Ramírez, R., Saiz, V. y Gisbert, J., "Otitis externa maligna. Nuestra experiencia", *Acta Otorrinolaringol Esp*, 2010, 61: 437-440.
5. Hobson, C., Moy, J., Byers, K., Raz, Y., Hirsch, B. y McCall, A., "Malignant otitis externa: evolving pathogens and implications for diagnosis and treatment", *Otolaryngology, Head and Neck Surgery*, 2014, 151: 112-116.
6. Joshua, B., Sulkes, J., Raveh, E., Bishara, K. y Nageris, B., "Predicting outcome of malignant external otitis", *Otology & Neurotology*, 2008, 29: 339-343.
7. Omran, A., El Gareem, H. y Al Alem, R., "Recurrent malignant otitis externa: management and outcome", *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2012, 269: 807-811.
8. Mahdoun, P., Pulcini, C., Gahide, I., Raffaelli, C., Savoldelli, C., Castillo, L. et al., "Necrotizing otitis externa: a systematic review", *Otology & Neurotology*, 2013, 34: 620-629.
9. Chen, C., Chen, Y., Yeh, T., Chuan, J. y Tseng, F., "Outcomes of malignant external otitis: survival vs mortality", *Acta Oto-Laryngologica*, 2010, 130: 89-94.
10. Narozny, W., Kuczkowski, J., Stankiewicz, C., Kot, J., Mikaszewski, B. y Przewozny, T., "Value of hyperbaric oxygen

- in bacterial and fungal malignant external otitis treatment", *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2006, 263: 680-684.
11. Vourexakis, Z., Kos, M. y Guyot, J., "Atypical presentations of malignant otitis externa", *The Journal of Laryngology & Otology*, 2010, 124: 1205-1208.
 12. Guevara, N., Mahdyou, P., Pulcini, C., Raffaelli, C., Gahide, I. y Castillo, L., "Initial management of necrotizing external otitis: errors to avoid", *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*, 2013, 130: 115-121.
 13. Bernstein, J.M., Holland, N.J., Porter, G.C. y Maw, A.R., "Resistance of *Pseudomonas* to ciprofloxacin: implications for the treatment of malignant otitis externa", *J Laryngol Otology*, 2007, 121: 118-123.
 14. Matthew, J., Carfrae, M.D. y Bradley, W.K., "Malignant otitis externa", *Otolaryngol Clin North America*, 2008, 41: 537-549.
 15. Berenholz, L., Katzenell, U. y Harell, M., "Evolving resistant *Pseudomonas* to ciprofloxacin in malignant otitis externa", *Laryngoscope*, 2002, 112: 1619-1622.
 16. Lee, S.K., Lee, S.A., Seon, S.W., Jung, J.H., Lee, J.D., Choi, J.Y. y Kim, B.G., "Analysis of prognostic factors in malignant external otitis", *Clin Exp Otorhinolaryngol*, 2017, 10: 228-235.
 17. Conde-Díaz, C., Llenas-García, J., Parra Grande, M., Terol Esclapez, G., Masiá, M. y Gutiérrez, F., "Several skull base osteomyelitis caused by *Pseudomonas aeruginosa* with successful outcome after prolonged outpatient therapy with continuous infusion of ceftazidime and oral ciprofloxacin: a case report", *J Med Case Rep*, 2017, 11: 48.
 18. Andy, M., Courson Holenarasipur, R.V. y Barrs, D.M., "What are the criteria for terminating treatment for necrotizing (malignant) otitis externa?", *Laryngoscope*, 2013, 124: 361-362.
 19. Moreno, R., Palmira, P. et al., "Otitis externa maligna en España", *Acta Otorrinolaringologica España*, 2016, 719: 1-6.
 20. Hobson, C.E., Moy, J.D., Byers, K.E., Raz, Y., Hirsch, B.E. y McCall, A.A., "Malignant otitis externa: evolving pathogens and implications for diagnosis and treatment", *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2014, 151: 112-116.
 21. Kumar, S.P. y Singh, U., "Malignant otitis externa-a review", *J Infect Dis Ther*, 2015, 3: 204.
 22. Phillips, J.S. y Jones, S.E., "Hyperbaric oxygen as an adjuvant treatment for malignant otitis externa", *Cochrane Database Syst Rev*, 2013, 5: CD004617.
 23. Emin, K. y Mehmet, Y., "Malignant otitis externa", *J Craniofacial Surg*, 2012, 23: 1748-1751.
 24. Larach, F. y Astorquiza, C., "External otitis: diagnosis and practical management", *Rev Med Clin Condes*, 2016, 27: 898-904.
 25. Sampath, C., Prasad, K. et al., "Osteomyelitis of the temporal bone: terminology, diagnosis, and management", *J Neurol Surg B*, 2014, 75: 324-331.
 26. Baker, A. et al., "ICA Pseudoaneurysm in MOE", *Laryngoscope*, 2015, 125: 733-735.
 27. Chiappe, A. y Astocondor, L., "Otitis externa maligna en asociación con ectima gangrenoso en un paciente con VIH", *Infectio*, 2016, 20: 41-44.
 28. Karkos, P., Asrani, S., Karkos, C., Leong, S., Theochari, E., Alexopoulou, T. et al., "Lemierre's syndrome: a systematic review", *Laryngoscope*, 2009, 119: 1552-1553.
 29. Riordan, T., "Human infection with fusobacterium necrophorum (necrobacillosis), with a focus on Lemierre's syndrome", *Clin Microbiol Rev*, 2007, 20: 622-624.
 30. Kuppalli, K., Livorsi, D., Talati, N. y Osborn, M., "Lemierre's syndrome due to fusobacterium necrophorum", *Lancet Infect Dis*, 2012, 12: 808-815.
 31. Gibbons, M.D. y Hile, D.C., "Lemierre syndrome complicating otitis externa: case report and literature review", *J Emerg Med*, 2012, 42: e77-e80.
 32. Roland, P.S., "Chronic external otitis", *Ear Nose Throat J*, 2001, 80 (6 Suppl): 12.
 33. Celebi, O., Kazikdas, K., Ozergin, Z. y Demirci, M., "Skin prick test reactivity in patients with chronic eczematous external otitis", *Clin Exp Otorhinolaryngol*, 2011, 4: 174.
 34. Larach, F. y Astorquiza, C., "External otitis: diagnosis and practical management", *Rev Med Clin Condes*, 2016, 27: 898-904.