

11236

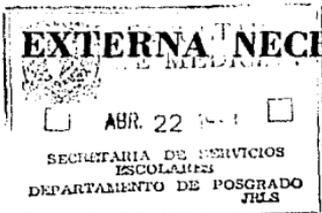
30
Dej.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO
MEDICO NACIONAL "SIGLO XXI"
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

OTITIS EXTERNA NECROTIZANTE



TESIS DE POSTGRADO

QUE PARA OBTENER EL TITULO EN
LA ESPECIALIDAD DE
OTORRINOLARINGOLOGIA
P R E S E N T A
DRA. ANA ADELA TIBADUIZA HERRERA

DIRECTOR DE TESIS:
DR. RICARDO BERNARDINO SANCHEZ S.



IMSS MEXICO, D. F.

ABRIL 1993.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



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 está 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.

I N D I C E

INTRODUCCION.....	3
HISTORIA.....	4
DEFINICION.....	5
BACTERIOLOGIA Y PATOGENESIS.....	6
HISTOPATOLOGIA.....	8
CRITERIOS DIAGNOSTICOS.....	10
CUADRO CLINICO.....	12
DIAGNOSTICO RADIOLOGICO Y MEDICINA NUCLEAR.....	14
GABINETE Y LABORATORIO.....	16
DIAGNOSTICO DIFERENCIAL.....	17
FARMACOLOGIA Y TRATAMIENTO.....	18
PROMOSTICO.....	21
REPORTE DE CASOS.....	22
PROPUESTA DE ESTUDIO Y MANEJO.....	24
CONCLUSIONES.....	26
BIBLIOGRAFIA.....	27

INTRODUCCION

La Otitis Externa Necrotizante es un reto diagnóstico para el otorrinolaringólogo. la frecuencia de este proceso infeccioso y sus manifestaciones clinicas han sido ignoradas por el médico de primer nivel y en ocasiones por el mismo especialista, lo que sumado a lo agresivo del proceso patológico a determinado que las tasas de mortalidad sean altas.

Actualmente es un padecimiento poco frecuente, pero el incremento de enfermedades sistemicas inmunosupresoras como el síndrome de inmunodeficiencia humana (SIDA), nos obliga a realizar diagnostico diferencial en los procesos otológicos y a replantear criterios diagnósticos.

Al sospechar la presencia de Otitis Externa Necrotizante se debe realizar un abordaje rápido e integral de nuestro paciente, con manejo de su enfermedad sistémica de fondo y terapia medica v/o quirúrgica agresiva que impida la diseminación a base de cráneo con o sin compromiso de pares craneales, lo cual va a determinar el pronóstico.

La finalidad de este trabajo es presentar una descripción lo más completa posible y actualizada de la Otitis Externa Necrotizante y proponer una forma de abordaje integral, la cual pueda ser valorada posteriormente.

HISTORIA

Toulmouche reporta en 1883, en la gaceta medica de Paris, el primer caso de osteomielitis progresiva del hueso temporal (30).

Korner mencionó en 1879 la incapacidad para distinguir entre una osteomielitis y una osteitis, dado que esto sólo es posible desde el punto de vista clínico. Una separación estricta de las dos entidades no es posible, ya que ambas poseen características histopatológicas comunes (9). De acuerdo a Brunner, la osteitis involucra huesos que no contienen médula, mientras que la osteomielitis, la infección de la médula es la característica más importante de la enfermedad. El cuadro clínico es más una combinación de una osteitis y una osteomielitis (26).

Gruber en 1887 fue el primero que aisló la Pseudomona Aeruginosa de la supuración ótica (5).

En 1959 Meltzer y Kalemán reportan el primer caso de otitis externa maligna, bajo el nombre de osteomielitis del hueso temporal (6,30). Sin embargo fue hasta 1968 cuando Chandler describió el cuadro como una entidad clínica, en trece pacientes, llamandola OTITIS EXTERNA MALIGNA (12,28). A la cual se le agregó el término de NECROTIZANTE en el año de 1973 por Evans y Richards (30); también se le ha denominado como Otitis Necrotizante Progresiva por Cohn en 1974 y Mastoiditis por Pseudomona Aeruginosa por Meyerhoff en 1977; Doroghazi cambio el término necrotizante por Invasivo en 1978 (12,27). El término "maligno" no se utiliza actualmente por ser un proceso infeccioso y no neoplásico (30).

DEFINICION

La otitis externa necrotizante se le define como una osteomielitis del hueso temporal y base del cráneo, que involucra elementos vasculares y ocasiona polineuropatías (20).

La Otitis Externa Necrotizante es una infección severa, progresiva e invasiva del conducto auditivo externo, generalmente unilateral, que tiene como agente causal en el 98% de los casos reportados a la Pseudomona Aeroginosa (bacillus pyocaneus) y al Stafilococo Aureus en el 2% restante de casos reportados (29). Es más frecuente en hombres en relación de 2:1, el 80% de los casos reportados es en mayores de 55 años, y en pacientes diabéticos (67% a 90%). Con una historia de enfermedad de 12 a 16 años (3,17). Se han reportado casos en niños inmunosuprimidos por enfermedades sistémicas generalmente agranulocíticas con hipogamaglobulinemia y/o antecedente de administración prolongada de corticosteroides (31).

Se caracteriza por una otitis externa refractaria a tratamiento, exudado purulento en el 90%, tejido de granulación en el conducto auditivo externo en la unión osteocartilaginosa en el 100%, cultivo positivo a Pseudomona aeroginosa en el 98%, y otalgia severa de predominio nocturno (2,13,31).

A pesar de su etiología infecciosa, el comportamiento es similar a una neoplasia (10).

BACTERIOLOGIA Y PATOGENESIS

La piel del conducto auditivo externo, normalmente es resistente a la infección. La flora normal del conducto auditivo externo en pacientes diabéticos y no diabéticos presenta *Stafilococo Epidermidis* en el 90%, *Aurea* en el 10%, *Bacilos Gram negativos* en el 10%, *Streptococo* en el 3% y *Cándida* (31).

La *Pseudomona aeruginosa* (*bacillus pyocaneus*) se ha identificado como agente causal de la otitis externa necrotizante en el 98% de los casos reportados, y el *Stafilococo aureus* en el 2% restante (22).

BACTERIOLOGIA: La *Pseudomona aeruginosa* no pertenece a la flora normal del conducto auditivo externo, es un habitante de la flora gastrointestinal, de baja virulencia, pero muy agresiva en el hombre cuando se convierte en patógena, es oportunista por contaminación o por sobreinfección. Es un bacilo plégeno gram negativo, móvil, flagelado, en forma de vara o bastón, de 1.5 a 3.0 micras de largo por 0.8 mcras de ancho. La producción de lecitinaza, hemolisina, lipasa, esterasa y una gran variedad de proteasas, produce vasculitis necrotizante selectiva, atacando las paredes de los vasos sin causar hemorragia, produciendo coagulación total, trombosis y necrosis, lo que explica la isquemia de los tejidos y hueso (14,24). Produce exotoxinas como el lecocidin y la toxina hemolítica que destruye los glóbulos blancos, afecta los macrófagos, con efecto necrotizante; elabora proteasa y fosfolipasa que aumenta la permeabilidad de los vasos, siendo esto mayor en suero rico en carbohidratos, como el suero del diabético (31).

Algunos autores (Meyerhoff, Gates y Montalvo) han sugerido que la afeción de los pares craneales puede ser explicada parcialmente debido a una neurotoxina producida por algunas cepas de *Pseudomona aeruginosa* (14,24).

En la diabetes se disminuye la función fagocítica de los polimorfonucleares, principalmente en pacientes descompensados, no necesariamente debe existir hiperglicemia para que se presente la entidad (14,27). La etiopatogénia se explica por la microangiopatía, que disminuye la perfusión tisular, la resistencia local y aumenta el riesgo de infección. Los casos reportados en niños, no diabéticos, pero que presentan enfermedades inmunosupresoras y agranulocitosis con manejo prolongado de antibiótico compromete los tejidos dificultando el drenaje y favorece la lesión osteocartilaginosa, que se puede extender en el transcurso de la enfermedad (28).

A través de las fisuras de Santorini, atraviesan tejidos y vasos propagando la enfermedad hacia los tejidos adyacentes y base del cráneo. La membrana timpánica es resistente a esta enfermedad y sólo en casos muy avanzados hay lesión de la misma. La osteomielitis que llega a la base del cráneo toma primero el nervio facial (24-43%) y al foramen yugular (14-35%), afectando al nervio hipogloso, vago y espinal.

HISTOPATOLOGIA

Los cambios observados en forma temprana muestran una tendencia al secuestro. Esta es una de las características del cuadro histológico en la osteomielitis (24). Conforme se alteran estructuras más profundas, el proceso infeccioso desarrolla la capacidad de una vasculitis selectiva, por lo que la necrosis puede carecer de una respuesta inflamatoria habitual. Lo que llama la atención, en el hueso temporal, es la ausencia de destrucción de los espacios neumotizados. Parece ser que el hueso compacto es más susceptible al proceso infeccioso (5,27).

La primera porción del hueso mastoideo involucrado en el proceso osteomielítico es el agujero estilomastoideo, mientras que el oído medio y las celdillas mastoideas se ven afectadas en forma tardía (31).

Los hallazgos sugieren que los cambios patológicos primarios son un proceso de pericondritis probablemente de naturaleza isquémica, secundaria a una insuficiencia vascular, en relación con la diabetes mellitus y su vasculitis específica (28).

Las características histopatológicas más importantes en los estudios tempranos de la otitis externa necrotizante consisten en la formación de una costra gruesa de colágena casi acelular y que se extiende desde la dermis hasta el cartilago, con un aumento de la vascularidad en la corteza mastoidea (3).

Normalmente el periostio y el hueso cortical son más resistentes al proceso infeccioso (11,16).

La respuesta inflamatoria tan intensa y el potencial osteolítico de la infección por Pseudomona aeruginosa se hace aparente desde el punto de vista clínico, así como del histológico (16,32). Una mastoiditis secundaria puede ocurrir como resultado de la extensión directa a través de la corteza mastoidea o del canal de Falopio. Una vez iniciado el proceso osteomielítico en el hueso temporal, éste se extiende hasta la base del cráneo y puede incluir el nervio facial a su salida por el agujero estilomastoideo, así como a los nervios glosofaríngeo, neumogástrico y accesorio, a su salida por el agujero yugular (8,16).

En los casos fulminantes, la invasión hematogena es tan rápido que literalmente no existe tiempo para el desarrollo de cambios substanciales en el cuadro histopatológico (3).

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

La parotiditis supurativa que sigue puede interferir con la polarización y despolarización del nervio facial, dando como resultado un debilitamiento progresivo hasta la instalación de una parálisis facial total.

Se ha postulado que la infección purulenta, severa y necrotizante alrededor del nervio facial, eventualmente interfiere con la capacidad conductiva, por lo que primero se observa un debilitamiento del funcionamiento en forma progresiva (3,22,31).

Una vía alterna, es por extensión directa hacia el agujero estilomastoideo, resultado de una osteomielitis del canal, con formación de material necrótico y tejido de granulación que aumenta en efecto deletéreo por compresión del proceso infeccioso que circunda al nervio. Una vez que se han presentado signos neurológicos extensos, la recuperación del nervio raramente ocurre. La cápsula ósea laberíntica demuestra una resistencia importante hacia el proceso osteomielítico, a pesar de que el proceso infeccioso parece introducirse al oído interno por diversos sitios. El área activa más importante de la osteomielitis es a nivel de la base del cráneo a lo largo del seno sigmoideo y la fosa posterior, desde el agujero yugular y hasta el ápex petroso, con extensión al esfenoideas y al occipucio. El agujero petromastoideo, la cruz común, el canal semicircular posterior y las celdillas que cubren al saco endolinfático, parecen ser sitios de fácil acceso al proceso osteomielítico. Frecuentemente se observa una laberintitis vestibular temprana con exudado purulento en el acueducto coclear, observando una resistencia en particular del laberinto membranoso al proceso supurativo (9,31).

La parálisis del nervio trigémino, resulta de una extensión del proceso infeccioso hacia el ápex y al ganglio de Gasser, el cual es muy vulnerable, al igual que el VI par craneal (Motor Ocular Externo), en su canal de Dorello (4).

Los resultados de las biopsias tomadas en el conducto auditivo externo de pacientes con otitis externa necrotizante para el diagnóstico diferencial con neoplasia, reporta procesos inflamatorios de agudos a crónicos, con hiperplasia moderada de la dermis y cambios óseos en el 78% y cartilaginoso en 13.3%, esclerosis en el 68% en biopsias realizadas en pacientes diabéticos (3,25).

CRITERIOS DIAGNOSTICOS PARA LA OTITIS EXTERNA NECROTIZANTE

Para el manejo adecuado del paciente con otitis externa necrotizante es necesario establecer criterios que nos permitan diferenciar entre esta patología y la otitis externa aguda. Para lo cual se ha establecido dos categorías: La primera comprende criterios o signos obligatorios o mayores, la segunda criterios o signos ocasionales o menores.

Criterios obligatorios o mayores:

1. Dolor
2. Exudado
3. Edema
4. Tejido granuloso en unión osteo-cartilaginosa
5. Microabscesos
6. Tecnecio 99 positivo
7. Cultivo positivo a *Pseudomona aeruginosa* (puede incluirse como mayor o menor).

Criterios ocasionales o menores:

8. Estudios radiológicos positivos incluyendo tomografía computarizada
9. Diabetes mellitus
10. Neuropatía craneal
11. Ataque al estado general
12. Edad avanzada (mayor de 55 años).

Los criterios 1 al 3 (dolor, exudado y edema) pueden presentarse en la otitis externa aguda y no ayudan al diagnóstico diferencial.

Los criterios 4 y 5 (tejido de granulación en la unión osteocartilaginosa y la presencia de microabscesos) son específicos de la otitis externa necrotizante y se encuentran en un 98% al 100% de los casos.

El criterio 6 (tecnecio 99 positivo una semana después de iniciado el tratamiento como probable otitis externa aguda) nos indica osteomielitis lo cual es sinónimo de otitis externa necrotizante, puede incluirse el estudio de Galio 67 el cual nos habla de un proceso inflamatorio a nivel de tejidos blandos.

El criterio 7 (cultivo positivo a *Pseudomona aeruginosa*) puede ser tomada como mayor o menor teniendo en cuenta la presencia de este en el 98% de los casos.

El estudio radiológico (criterio 8) incluyendo tomografía computarizada con cambios positivos nos orienta en alto porcentaje el diagnóstico y nos indica el compromiso endocraneal de la enfermedad.

La mayoría de los pacientes que presentan esta patología son diabéticos y adultos mayores con historia larga de la enfermedad (criterio 9) probablemente asociado a la microangiopatía diabética.

El compromiso de pares craneales (criterio 10) es un signo importante en la evolución y compromiso de la patología, pero su sola presencia no orienta al diagnóstico.

El debilitamiento o compromiso general (criterio 11) puede presentarse, pero más como manifestación de la enfermedad sistémica pre-existente.

El criterio 12 nos habla de la edad avanzada, mayor de 55 años, se puede re-evaluar, no olvidando que el 67% al 98% de los casos se presenta en pacientes mayores de esta edad.

Los criterios diagnósticos anteriores fueron propuestos por David Cohen y Peter Fridman en 1987 (7,8).

CUADRO CLINICO

La otitis externa necrotizante es una enfermedad de pacientes generalmente diabéticos mayores de 55 años y ocasionalmente se presenta en niños inmunosuprimidos, su inicio es insidioso, como resultado de un exceso de humedad local y de la introducción del agente patógeno causal en el oído, frecuentemente asociado a una historia de traumatismo local menor. Que se caracterizan por dolor progresivo, otorrea purulenta, cuyo organismo responsable es la pseudomona aeruginosa (2,11,30,33).

La triada característica es: una otitis externa en pacientes de edad avanzada y diabetes mellitus (8,20,26).

La sintomatología consiste en: otalgia que se presenta en el 75-100% de los pacientes, muy dolorosa que aumenta al movilizar el pabellón auricular, generalmente su presentación es nocturna (31). Otorrea purulenta en el 50 al 81% de los pacientes; disminuye al iniciar el tratamiento, generalmente se presenta en moderada cantidad, de coloración verdosa y olor característico (22). Tejido de granulación y microabsceso persistente en el piso del conducto auditivo externo, en la unión osteocartilaginosa se presenta en el 98-100% de los pacientes (31). Edema y eritema del pabellón auricular y conducto auditivo externo se presenta ocasionalmente (20% de los pacientes), su presencia obliga a realizar diagnóstico diferencial con otitis externa aguda y pericondritis (29,30,31).

Algunas características merecen repetición: El paciente generalmente es diabético y desarrolla un intenso dolor ótico unilateral; la membrana timpánica suele encontrarse intacta por lo general, sólo en etapas avanzadas hay compromiso de ésta y el cultivo es positivo a pseudomona aeruginosa en 98% de los pacientes (31).

A la exploración se encuentra tejido de granulación en el conducto auditivo externo que puede indicar la presencia de un secuestro osteocartilaginosa a través de las fisuras de santorini (unión del canal óseo con el cartilaginosa) y que se disemina hacia la glándula parótida y hacia tejidos blandos en la fosa infratemporal (8,9,30,31). Los pacientes generalmente tienen una enfermedad de fondo severa y un índice de mortalidad elevado (2,9,18,30).

El trismus es indicativo de una extensión anterior hacia tejidos blandos, alrededor de la articulación temporomandibular, por irritación del nervio trigémino (20,31). La severidad de la diabetes mellitus es directamente proporcional con el desarrollo de la infección (29,31).

Existen cuatro factores aparentes en el desarrollo de la entidad: Diabetes mellitus, arterioesclerosis, inmunosupresión y una respuesta granulomatosa.

La disminución de la resistencia del tejido local por la diabetes mellitus y los efectos vasculares principalmente la arterioesclerosis y la trombosis del padecimiento, son sin lugar a dudas factores que contribuyen en forma importante a la diseminación (30,31).

Esta diseminación rápida se explica por la presencia de una endarteritis diabética, asociada con un defecto en la quimiotaxis de los leucocitos y de las potentes endotoxinas y enzimas líticas producidas por el microorganismo (24).

En la evolución natural de la enfermedad existe diseminación a través de las suturas de Santorini hacia mastoides, base del cráneo y tejidos adyacentes: lo que puede agregar parotiditis, mastoiditis, trismus, dolor en la articulación temporo-mandibular, compromiso de pares craneales (VII par en un 75%, IX par en un 67%, X par en un 70%, XI par en un 56%) y todavía más grave: Absceso cerebral, sinusitis esfenoidal, "aneurisma micótico", trombosis del seno lateral y del seno sigmoideo, ocasionando generalmente la muerte del paciente (17,24,29).

DIAGNOSTICO RADIOLOGICO--

La otitis externa necrotizante puede dividirse en dos etapas radiológicas, temprana y tardía, basándose en la evidencia de destrucción ósea en la etapa tardía y de ausencia de ésta, en la etapa temprana correspondiendo adecuadamente con la severidad clínica de la enfermedad (14,15,29).

En los estudios tempranos, cuando el proceso infeccioso se encuentra localizado a los tejidos blandos, los hallazgos radiológicos son negativos, excepto por una opacidad difusa del conducto auditivo externo óseo con cambios mastoideos consistentes en destrucción aguda, característica de un proceso progresivo (29).

La opacidad de las cavidades del oído medio, con destrucción y dislocación de la cadena oscicular, se observan también en un proceso progresivo.

En los estadios tardíos, por el contrario, se observó una destrucción más extensa y frecuentemente acompañándose de déficit neurológico (14,31).

Los estudios radiológicos pueden mostrar una lesión destructiva del hueso temporal, frecuentemente extensa y sugestiva de una tumoración (21,29).

Los estudios simples son de poca utilidad, ya que sólo muestran cambios inespecíficos que no orientan en un diagnóstico diferencial con otitis externa crónica (29).

La tomografía computada define bien la extensión de la patología, permite ver correctamente y monitorizar tejidos blandos y óseos (14,29). Por tomografía es difícil hacer el diagnóstico diferencial entre carcinoma y otitis externa necrotizante (14). Es el único método que evalúa perfectamente el espacio subtemporal, erosión ósea, celdillas mastoideas, estado del tejido graso y músculos adyacentes o involucrados en esta zona. Cuando se encuentra tomado el foramen estilomastoideo, la grasa que lo envuelve se torna más oscura radiológicamente con el contraste intravenoso, se delimita la vena yugular y permite evaluar indirectamente la emergencia del IX, X y XI pares craneales; ver la erosión de la articulación temporomandibular y la base del cráneo, así como estructuras intracraneales (10,15).

La imagen de resonancia magnética es excelente para evaluar tejidos blandos, pero no para valorar correctamente el tejido óseo (29).

La sincitografía de mastoides y del hueso temporal ha demostrado ser el método diagnóstico confiable en los estadios tempranos de la otitis externa necrotizante (10,29).

El tecnecio 99 es un isótopo que se acumula en sitios de actividad osteoblástica, no indica osteomielitis, más no es específico, ya que cualquier estado inflamatorio lo hace positivo; incluyendo el carcinoma, disfunción temporo-mandibular, fractura o cualquier infección (29).

El mecanismo de absorción del radioisótopo por el tejido inflamatorio no ha sido comprendido aún, sin embargo se sabe que el tecnecio 99 (Tc 99), es fácil de visualizar en las etapas tempranas, manifestandose como área de mayor captación en el sincitograma (29).

Algunas teorías de la captación del radioisótopo por el tejido inflamatorio son: 1. aumento regional de la irrigación sanguínea, resultando en una distribución elevada del mismo; 2. aumento de la actividad metabólica regional, resultando en grandes áreas con captación elevada y; 3. una combinación de las dos anteriores (14,27,29).

En los casos de cicatrización, se observa una sincitografía con captación normal (15,29).

El citrato de galio o galio 67 (Ga 67) se incorpora a granulocitos de tejido inflamatorio y hueso; la especificidad para la otitis externa necrotizante es del 90-100%, pues se concentra mayormente en esta patología que en cualquier otra, a pesar de esto su ayuda es de monitoreo y evaluación de la efectividad de la antibioticoterapia (28).

Los estudios con radioisótopos en forma seriada han probado ser la guía objetiva más práctica en el seguimiento de la resolución de la osteomielitis (14,15,28).

La captación refleja la actividad osteoblástica y puede detectada con incrementos marginales de sólo un 10% por arriba de lo normal. Se cree que el galio 67 es incorporado en las proteínas y los leucocitos para ser acumulado en los sitios de inflamación activa (15,28).

DIGNOSTICO DE GABINETE Y LABORATORIO

El manejo integral del paciente con sospecha o portador de otitis externa necrotizante requiere de estudios de laboratorio y gabinete de los cuales los más relevantes son:

-Velocidad de Sedimentación Globular: Es producida por la proporción de fracciones de proteínas del plasma, es excelente para monitorizar la enfermedad, sólo es confirmatoria, más no es diagnóstica, pues cualquier proceso inflamatorio la eleva. En la otitis externa necrotizante se encuentra elevada en el 100% de los pacientes; los valores normales en el hombre son de 16 mm/hr. y en la mujer > de 25 mm/hr con la técnica de Wentergran y según Wintrobe en hombres < de 6.5 mm/hr y en mujeres < de 16mm/hr.

-Glicemia para control y monitoreo en paciente ya diagnosticado.

-Curva de Tolerancia a la Glucosa: En cualquier paciente "no diabético" en que se sospeche otitis externa necrotizante. Se utiliza únicamente en pacientes con glicemias en ayunas mayores de 110 y menores de 140 en los que existe la sospecha clínica de diabetes mellitus.

-Exámen General de Orina y Biometría Hemática: para control y monitoreos del estado de la infección.

-Urea y Creatinina: para valorar función renal y controlar nefrotoxicidad (32).

-Estudios Auditivos: que incluyan audiometría tonal, impedanciometría y logaudiometría. se debe realizar nuevamente estudios de control al terminar tratamiento médico (11,31).

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

La otitis externa necrotizante es una entidad patológica con características clínicas específicas como son los criterios diagnósticos propuestos por David Cohen y Peter Fridman en 1987 (8,9).

En todo paciente que reúna parcialmente estos criterios debe realizarse diagnóstico diferencial con:

1- Otitis Externa Aguda: incluyendo oído del nadador, toda otitis externa necrotizante tiene como inicio una otitis externa aguda a la cual se le agrega el agente patógeno sumado a las características propias del paciente.

2- Colesteatoma del conducto auditivo externo.

3- Neoplasias: incluyendo en estas:
3.1 Carcinoma de Células Escamosas
3.2 Carcinoma de Nasofaringe.

4- Tumor Glómico.

5- Cordoma del Clivus.

6- Histiocitosis.

7- Granulomatosis de Wegener.

8- Artritis del temporal (temporo-mandibular).

El cuadro clínico de la otitis externa necrotizante va establecida y las características específicas del paciente portador de esta patología no excluye la posibilidad de los diagnósticos diferenciales mencionados anteriormente en orden de mayor a menor frecuencia (16,18,20).

FARMACOLOGIA Y TRATAMIENTO

FARMACOLOGIA: Jawetz y Bunnison definieron sinergismo como la capacidad de dos fármacos para incrementar la acción bactericida temprana en forma importante. En 1973, Bulger y Kirby definieron un efecto sinérgico, al que ocurre cuando la combinación de dos antibióticos es por lo menos cuatro veces más efectivo que la de uno sólo usado en forma individual (19,20,23).

La carbenicilina es la primera penicilina semisintética derivada del ácido 6 aminopenicilínico, que tiene una actividad significativa contra la *Pseudomona aeruginosa* y la cual es inactivada en presencia de penicilinasas (33). El uso de la carbenicilina en combinación con otros antibióticos puede disminuir el desarrollo de cepas resistentes. En particular la asociación de carbenicilina con polimixina (20,30).

Actualmente se ha sustituido el uso de la carbenicilina por piperacilina, azlocina y ticarcilina ya que al mezclarse con aminoglucósidos se inactivan mutuamente (19). Presenta como efectos secundarios: inhibición de la agregación plaquetaria, diátesis hemorrágica, hipernatremia, sensación de mal gusto, náusea, vómito y diarrea con frecuencia. La piperacilina, azlocina y ticarcilina producen efecto sinérgico en unión con un aminoglucósido siempre y cuando este no se utilice en solución.

Los aminoglucósidos se emplean con buenos resultados contra las bacterias gram negativas ya que inhiben la síntesis proteica y tienen efecto posantibiótico que puede persistir varias horas. La kanamicina no es efectiva frente a *Pseudomona aeruginosa* y produce reacción cruzada completa con la neomicina (19,33); Amikacina y gentamicina presentan el mayor efecto sinérgico cuando se emplean en combinación con piperacilina o azlocilina. Es importante recordar que todos los aminoglucósidos pueden provocar grados variados de ototoxicidad y nefrotoxicidad por lo tanto esta indicado monitorizar los niveles séricos máximos los cuales se presentan 48 horas después de iniciar el tratamiento. Se determina BUN, creatinina sérica y análisis de orina cada dos días. En estudios recientes se ha encontrado que la aplicación por vía tópica no se absorbe, salvo que se administre sobre una zona inflamada o denudada (33).

La utilización de quinolonas se ha incrementado , ya que su actividad bactericida de acción rápida bloqueando la DNA-girasa bacteriana necesaria para la replicación de la bacteria. Con dosis relativamente bajas se logra buena concentración del medicamento en tejidos pobremente vascularizados y en hueso. Es importante recordar que las quinolonas no se deben indicar con sales de magnesio, ni en pacientes controlados con xantinas ya que aumenta los niveles séricos de esta y puede producir intoxicación (21); no debe indicarse en pacientes menores de 12 años ya que produce cierre epifisiario temprano, la asociación con betalactámicos y con aminoglucósidos en general es indiferente y casi nunca antagónica, la asociación con cloranfenicol, rifampicina o nitrofurantoina puede resultar antagónica.

TRATAMIENTO: El éxito del tratamiento médico y/o quirúrgico dependen de un diagnóstico temprano, así como de un alto índice de sospecha para poder hacer el diagnóstico (19,20,31); el tratamiento en este tipo de infección por *Pseudomonas aeruginosa* está en relación directa con dos aspectos: 1- El diagnóstico temprano de la infección, y ; 2- El tratamiento adecuado con antibióticos efectivos contra el agente causal para la erradicación total y completa (31). La excisión completa del proceso infeccioso es indispensable, requiriendo de tratamiento quirúrgico para el drenaje y remoción de todo el tejido necrótico incluyendo hueso y cartilago (20,24,27).

Todos los pacientes deben ser tratados medicamente mientras exista una mejoría clínica, reservando el tratamiento quirúrgico para aquellos casos en que se alcance una estabilización pero sin curación, o para aquellos casos en que no se observe una mejoría clínica o radiológica a pesar del tratamiento médico intensivo.

Con o sin tratamiento quirúrgico es imperativo continuar el esquema de antibioticoterapia por lo menos 10 días más después de obtener la curación para evitar recidivas (31). En los casos en que el tratamiento quirúrgico este indicado, el mínimo del procedimiento a efectuar deberá ser una mastoidectomia radical, con remoción de todas las celdillas mastoideas, si se encuentra lesión osteolítica se remueve con curetaje. Los pacientes con parálisis facial son indicados para descomprimir el nervio desde el ganglio geniculado hasta la salida por el foramen estilomastoideo, por mastoidectomia simple y en ocasiones radical dependiendo de la severidad del padecimiento.

Se ha utilizado la monoterapia antibiótica con buenos resultados, pero lo ideal es la utilización de una combinación de penicilina sintética más un aminoglucósido durante un tiempo aproximado de cuatro a ocho semanas. Los cultivos son negativos a *Pseudomona aeruginosa* en el 100% entre los 6 a 28 días. Con casos refractarios a tratamiento se ha visto alguna utilidad el uso de oxigenación hiperbárica, la cual aumenta la tensión de oxígeno a tejidos necróticos y hueso infectado, con mejor distribución de antibiótico y de la acción fagocitaria que requiere de oxígeno. Estimula la actividad osteoblástica y osteoclástica con formación osteoide y delimitación del secuestro, este procedimiento sólo se ha utilizado como coadyudante del tratamiento (32).

Los criterios para el control de la infección son: 1- disminución del dolor; 2- ausencia de tejido de granulación y; 3- cicatrización del conducto auditivo externo (29,31).

PRONOSTICO Y VIGILANCIA A LARGO PLAZO

El pronóstico está en relación directa con la condición general del paciente, entre mayor sea el deterioro general peor será el pronóstico (31). La mortalidad está en relación directa con la polineuropatía craneal (29). Se ha reportado una mortalidad de hasta 50% de los casos con parálisis facial y de un 80% para aquellos con déficit neurológico múltiple (15).

La recurrencia es de 9 a 27% aproximadamente, la primera manifestación es incidiiosa con otalgia y dolor en la articulación temporomandibular, otorrea mínima requiriendo monitoreo con Tecnecio, Galio y manejo médico inmediato (31).

Generalmente la recurrencia se presenta cuatro a doce meses después de terminado en manejo con antibiótico y dependerá directamente del control de la enfermedad sistémica de fondo (9,33).

La parálisis facial es un signo pronóstico importante y se presenta en el 50-70%, siendo recuperable el 50% del total de parálisis facial presentada.

Es importante recordar que las complicaciones endocraneanas tempranas forman un mal pronóstico (18,29).

Las complicaciones incluyen neuropatías, así como trombosis del seno lateral y cavernoso, osteomielitis del temporal y base del cráneo, meningitis y hasta la muerte (3,29).

Los pacientes con historia larga de diabetes mellitus, con requerimientos insulínicos elevados (más de 30 unidades al día) en general tiene peor pronóstico y la evolución y control de la diabetes se altera de forma importante durante el proceso infeccioso (3,29,31).

El éxito del manejo médico-quirúrgico depende de un diagnóstico temprano y un control y monitoreo estricto durante el primer año posterior al diagnóstico (3,9,31).

PRESENTACION DE DOS CASOS CLINICOS

Los dos casos de Otitis externa necrotizante que se presentan, fueron atendidos en el hospital de especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, por el servicio de Otorrinolaringología, durante mi entrenamiento en la especialidad.

PRIMER CASO: Paciente masculino de 52 años de edad, diabético tipo II de 9 años de evolución, sin control médico, sin antecedentes otológicos. Inicia 15 días antes de su ingreso con otorrea derecha en moderada cantidad, otalgia importante que se incrementa con la movilización del pabellón auricular, hipoacusia derecha mínima del mismo tiempo de evolución y parálisis facial de 3 días de evolución.

A la exploración física se encontró: Conducto auditivo externo derecho con otorrea blanquecina, en escasa cantidad, paredes edematizadas, tejido de granulación en pared posterior y piso del conducto auditivo externo, membrana timpánica aparentemente íntegra ya que no se observa en su totalidad, se tomó cultivo de la secreción y se retiró parte del tejido de granulación. El paciente presentó fenómeno de Bell positivo y desviación de la comisura labial a la derecha, resto de exploración física sin datos patológicos.

A su ingreso se realizó biometría hemática, química sanguínea, TPT, TP, plaquetas, EGO, pruebas de funcionamiento hepático, velocidad de sedimentación globular, Teleradiografía de tórax, ECG y valoración por el servicio de Medicina Interna. Los reportes de importancia de laboratorio fueron: Velocidad de sedimentación globular 40 mm/h. Glicemia 190 mg/ml. Leucocitos 12.000. resto de resultados de laboratorio dentro de límites normales. La teleradiografía de tórax muestra aumento de la trama vascular, resto sin datos patológicos. Se inició control de glicemia cada 6 horas con esquema de insulina. La tomografía computarizada mostró cambios en tejidos blandos del oído derecho, no se encontró cambios en estructuras óseas. Los estudios de tecnecio 99 y galio 67 fueron reportados como negativos. En la audiometría tonal se encontró hipoacusia moderada, mixta, en oído derecho e hipoacusia izquierda superficial. Se inició manejo con Ceftazidima 3 gramos al día, gentamicina tópica, con aspiración diaria de la secreción de oído, calor seco local y control diario de glicemia. Tres días posterior a su ingreso se realizó mastoidectomía radical derecha con descompresión del nervio facial y se continuó con el manejo establecido durante 4 semanas. Se dió de alta hospitalaria con ciprofloxacina oral 750 mg/día por 4 semanas más y gamicina tópica cada 6 hrs. Durante un año se le realizó control cada dos meses, sin presentar remisión del cuadro, la parálisis facial remitió en su totalidad. Actualmente

el paciente es controlado en su hospital general de zona por el servicio de Otorrinolaringología.

SEGUNDO CASO: Paciente femenina de 62 años de edad, diabética tipo II de 5 años de evolución, controlada con hipoglucemiantes orales, con otorrea derecha de 8 días de evolución, en moderada cantidad, otalgia derecha importante del mismo tiempo de evolución, con antecedente de lavado de conducto auditivo externo por tapón de cerumen.

A la exploración física se encontró conducto auditivo externo derecho con presencia de secreción blanquescina y escasa, edema de paredes, tejido de granulación en pared posterior tercio medio de conducto auditivo externo, membrana timpánica íntegra, resto de exploración física sin datos patológicos.

Se ingresó a la paciente iniciando con toma de cultivo de la secreción del cultivo auditivo externo, audiometría tonal la cual reportó hipoacusia moderada bilateral de tipo mixto, la tomografía computarizada de mastoides reportó opacidad en conducto auditivo derecho, límites bien definidos del mismo, sin compromiso óseo. En los exámenes de laboratorio se encontró glicemia de 220 mg/ml, velocidad de sedimentación globular 45 mm/h., resto dentro de la normalidad. La teleradiografía de tórax con datos de aortoesclerosis, cardiomegalia grado II y aumento de la trama vascular-pulmonar. El ECG sin datos patológicos.

Se inició control de glicemia con esquema de insulina, ceftazidima 2 gr.cada 8 horas i.v., aspiración diaria del conducto auditivo externo, calor seco local 20 minutos cada 2 horas, aplicación de sulfato de gentamicina cada 6 horas. Cuatro días después de su ingreso se realizó debridación del conducto auditivo externo en quirófano, con toma de biopsia para patología, se colocó organdi y merocel en conducto auditivo externo. Continuando con manejo establecido.

El reporte de patología fué piel con necrosis e inflamación aguda. El tectecio 99 y Galio 67 negativos. Dos semanas después fue dada de alta con manejo de ciprofloxacina oral 750 mg/día y garamicina tópica. Se le realizó galio 67 al mes de su egreso hospitalario reportándose negativo. Se le realizó control cada dos meses durante un año reportándose asintomática por lo que se le dió de alta a su hospital general de zona.

DISCUSION: Los dos casos presentados corresponden a la clasificación clínica del estadio I (limitada a conducto auditivo externo y celdillas mastoideas). Sin compromiso de otras estructuras. El diagnóstico temprano y el manejo integral del paciente permitieron una evolución satisfactoria a largo plazo.

PROPUESTA DE ESTUDIO Y MANEJO

1- DETECTAR.

Paciente diabético y/o inmunodeprimido, con otorrea otalgia aguda, con manejo para otitis externa aguda que no se modifica con más de 8 días de evolución. No necesariamente pacientes adultos.

1.1 Exploración Física Completa, con toma de cultivo bajo visión directa con microscopio y posteriormente aspiración gentil cuidando de no lacerar el conducto auditivo externo.

1.2 Debridación y toma de biopsia, de ser posible en el consultorio, en la primera exploración física, en caso contrario lo más pronto posible en quirófano.

2- HISTORIA CLINICA COMPLETA.

En el interrogatorio otorrinolaringológico determinar:
Dolor: Características, tiempo de evolución, predominio y factores que lo modifican.
Otorrea: Cantidad, olor, color.
Hipoacusia: Tiempo de evolución.
Pares Craneales: Interrogar y explorar.

3. ESTUDIOS SOLICITADOS.

Biomatría Hemática.
Química Sanguínea.
Electrolitos Séricos.
Exámen General de Orina.
Pruebas de Funcionamiento Hepático.
Velocidad de Sedimentación Globular.
Tomografía Computarizada de Mastoides.
Teleradiografía de Tórax.
Electrocardiograma.
Estudio con Tecnecio 99 y Galio 67.

4- VALORACION Y MANEJO DEL ESTADO GENERAL Y METABOLICO del paciente por el servicio de Medicina Interna y Otorrinolaringología.

5- MANEJO TERAPEUTICO.

Depende del estado clínico el cual se divide en cinco categorías:

- I. Limitada al conducto auditivo externo y celdillas mastoideas.
- II. Osteomielitis de base del cráneo sin compromiso de pares craneales.
- III. Osteomielitis de base del cráneo con compromiso de pares craneales.

- IV. Diseminación a espacio parotideo.
A. Con compromiso de columna cervical.
- V. Extensión a meninges y/o a cerebro.

5.1 Monoterapia:

- A. Quinolonas de tercera generación del tipo de Ofloxacin 400 a 600 mgs días.
- B. Cefalosporinas de tercera generación del tipo Cefotaxidima 1 a 2 gramos cada 8 horas intravenosa por un periodo de 4 a 6 semanas.

La monoterapia está indicada en el manejo intrahospitalario posterior a manejo médico-quirúrgico.

5.2 Terapias Combinadas; La utilización de una penicilina semisintética y un aminoglucósido continua siendo el tratamiento más eficaz para los estados II, III y IV.

5.2.1 Penicilinas semisintéticas: Carbenicilina 24-30 grs/día. Ticarcilina 12 a 30 grs/día o Piperacilina 12 a 18 grs/día.

5.2.2 Aminoglucósidos: Gentamicina 240 mgs/día, Tobramicina 120 a 270 mgs/día y Amikacina 7 a 10 mgs/kgs/día. El tratamiento combinado requiere 4 a 8 semanas. Con monitoreo de la función renal y control audiológico por la ototoxicidad.

5.2.3 Otras combinaciones propuestas son: Cefalosporinas de tercera generación más un aminoglucósido, quinolonas de tercera generación más un aminoglucósido o Rifampicina.

5.3 Manejo quirúrgico el cual debe ser valorado cuidadosamente y utilizado solo en estadios clínicos III al V.

6- CONTROL MEDICO Y RADIOLOGICO con apoyo de medicina nuclear.

6.1 Estudio de Galio y Tecnecio al mes de terminado el tratamiento médico.

6.2 Control mínimo cada 2 meses durante el primer año posterior al diagnóstico.

6.3 Explicación amplia al paciente y los familiares de la patología, manejo y señales de alarma.

6.4 Control estricto de la enfermedad sistémica de fondo.

CONCLUSIONES

La otitis externa necrotizante ha sido denominada a lo largo de los años de diversas formas; osteomielitis del hueso temporal (Keleman, 1957), otitis externa maligna (Chandler, 1968), otitis necrotizante progresiva (Conh, 1974); mastoiditis por *Pseudomona* (Meyerhoff, 1977) y otras (31).

Es una patología que se presenta generalmente en pacientes mayores de 55 años de edad, portadores de diabetes mellitus y/o inmunosuprimidos. La incidencia de este padecimiento en niños se ha incrementado en los últimos años, presentándose en pacientes con gamaglobulinemias o enfermedades sistémicas de fondo como el VIH (3,29).

El agente causal es la *Pseudomona aeruginosa* en el 98 % de los casos reportados (3,23,29,30,31).

Existe para el diagnóstico de la otitis externa necrotizante 12 criterios propuestos por Cohen y Friedman en 1987. que se resumen en:

- 1- Otitis externa severa con más de ocho días de evolución.
- 2- Dalgia importante especialmente en la noche.
- 3- Presencia de tejido de granulación en unión osteocartilaginosa.
- 4- Cultivo positivo a *Pseudomona aeruginosa*.
- 5- Presencia de diabetes mellitus y/o inmunosupresión del paciente.

El tratamiento se resume básicamente en:

- Control de la diabetes.
- Administración de antibióticos de preferencia tratamiento combinado (penicilina más aminoglucósido) de administración parenteral como primera elección.
- Retirar tejido de granulación y necrótico.
- Monitoreo de nefrotoxicidad y ototoxicidad.
- Aplicación de oxígeno hiperbárico.
- Colocación de medicamentos tópicos (colistin, polimixin B, neomicina).
- Control médico mínimo un año posterior al diagnóstico.

El manejo quirúrgico se va a reservar para estadios avanzados de la enfermedad, considerando que al realizar cirugía se puede facilitar la diseminación interfascial de la *Pseudomona aeruginosa*.

La morbi-mortalidad, así como las recidivas han disminuido de manera importante con la utilización del tratamiento médico-quirúrgico y monitoreo de estos (3,8).

BIBLIOGRAFIA

1. BABIATZKY, A. AND SADE J.
MALIGNANT EXTERNAL OTITIS
JOURNAL OF OTOLARYNGOLOGY, 101: 205-210, 1987.
2. BABIASKY, A. AND J. SADE.
MALIGNANT EXTERNAL OTITIS DIAGNOSTIC
THE JOURNAL OF LARYNGOLOGY AN OTOLOGY. 108: 302-306, 1990.
3. BERNHEIN AND SADE.
HISTOPATHOLOGY OF THE SOFL PATRS IN 50 PATIENTS WITH
MALIGNANT EXTERNAL OTITIS
THE JOURNAL OF LARYNGOLOGY AND OTOLOGY. 103: 366-368,
1990.
4. BRODSKY L, SOBIE S, STANIEVICH J.
NECRITIZING EXTERNAL OTITIS IN CHILDREN: REPORT OF TWO
CASES AND REVIEW OF THE LITERATURE
LARINGOSCOPE. 97: 598-601, 1987.
5. CHANDLER JAMES R.M.D.
MALIGNANT EXTERNAL OTITIS
LARINGOSCOPE. 78 (8): 1257-94, 1968.
6. CHANDLER JAMES R. M. D.
MALIGNANT EXTERNAL OTITIS: FORTHER CONSIDERATIONS
ANN. OTOLARYNGOLOGY. 86: 417-28, 1977.
7. COHEN DAVID. M.D., FRIEDMAN PETER, M.D.
MALIGNANT EXTERNAL OTITIS VERSUS ACUTE EXTERNAL OTITIS
THE JOURNAL OF LARYNGOLOGY AND OTOLOGY. 101: 211-215,
1987.
8. COHEN DAVID, M.D. AND FRIEDMAN PETER, M.D.
THE DIAGNOSTIC CRITERIA OF MALIGNANT EXTERNAL OTITIS
THE JOURNAL OF LARYNGOLOGY AND OTOLOGY. 101: 216-221,
1987.
9. COHN A. M.
PROGRESIVA NECROTIZING OTITIS
ARCH OTOLARYNGOL. 99: 136-139, 1979.
10. DAMIANI J.M., DAMIANI K.K. AND KINNEY.
MALIGNANT EXTERNAL OTITIS WITH MULTIPLE CRANEAL NERVE
INVOLVEMENT
AMERICAN JOURNAL OF OTOLOGY. 2: 115-120, 1979.

11. EVANS, I.T., RICHARDS S.H.
MALIGNANT (NECRITIZING) OTITIS EXTERNAL
J. OTOLARYNGOLOGY OTOL. 87: 13-20, 1973.
12. ERVIN OSTFELD, M.D., SEGAL M., M.D.
MALIGNANT EXTERNAL OTITIS. THE DIAGNOSTIC VALUE OF BONE
SCINTIGRAPHY
LARYNGOSCOPE, 91: 960-4, 1981.
13. GASTON MENDEZ, M.D., QUENCER ROBERT, M.D.
MALIGNANT EXTERNAL OTITIS: A RADIOGRAPHIC CLINICAL
CORRELATION.
AMERICAN JOURNAL ROENTGENOLOGY, 132: 957-961, 1989.
14. GANTY I., ROSEN G., HOLDTEIN.
THE RADIONUCLIDE DAGNOSIS, EVALUATION AND FOLLOW-UP OF
MALIGNANT EXTERNAL OTITIS (MEO).
THE J. OF RADYOLOGY AND OTOLOGY, 99: 109-115, 1992.
15. GOLD, S. SOM P.M. .LUCENTE F.
RADIOGRAPHIC FINDIGS IN PROGRESSIVE NECROTIZING MALIGNANT
EXTERNAL OTITIS
LARYNGOSCOPE, 96: 542-8, 19886.
16. JOACHIMS H.Z., DANINU J.
MALIGNANT EXTERNAL OTITIS: TREATMENT WITH FLOUROQUINOLONAS
AM. JOURNAL OTOL.. 9: 102-105, 1988.
17. KARL M., MORGENTEIN M.D.
PSEUDOMONA MASTOIDITIS
LARYNGOSCOPE, 81: 200-15, 1971.
18. KEAY D.G. AND MURRAY A.M.
MALIGNANT OTITIS EXTERNA DUE TO STAPHYLOCOCCU INFECTION
THE JOURNAL OF LARYNGOLOGY AND OTOLOGY, 102: 926-927,
1988.
19. KIMMELMAN CHARLES P., M.D.
USE OF CEFAZIDIME FOR MALIGNANT EXTERNAL OTITIS
ANN. OTOL. RHINOL LARYNGOL. 98:721-725, 1989.
20. KRAUS D., REHM S., KINNEY S.
THE EVOLVING TRELMENT OF NECROTRIZING EXTERNAL OTITIS
LARYNGOSCOPE, 98: 934-939, 1988.
21. LEVENSON MARK J. M.D., PARIBIER S.
CIPROFLOXACIN: DRUG OF CHACE IN THE TREATMENT OF MALIGNANT
EXTERNAL OTITIS (MEO)
LARYNGOSCOPE, 101: 821-825, 1991.

22. LEVY R. M.D.
ORAL OFLOXACIN AS TREATMENT OF MALIGNANT EXTERNAL OTITIS A
STUDY OF 17 CASES.
LARYNGOSCOPE, 100: 548-551, 1992.
23. LEGGETT J., PRENDERGAST K.
MALIGNANT EXTERNAL OTITIS: THE USE OF ORAL CIPROFLOXACIN
THE JOURNAL OF LARYNG. OTOL., 102: 33-44, 1988.
24. MEYERHOFF W. L., GATES G.A.
PSEUDOMONA MASTOIDITIS
LARYNGOSCOPE, 87: 483-492, 1982.
25. MEYERHOFF F. M.D.
OTOLARYNGOLOGY HEAD AND NECK SURGERY
OTOL., 102-104, 1986.
26. MEYERS B. R. ET. AL.
MALIGNANT EXTERNAL OTITIS
ARCH. OTOLRYNGOL HEAD NECK SURY, 113: 974-978, 1987.
27. NIR DAN M.D., NIR TSILU M.D., DAMINO JSHA
MALIGNANT EXTERNAL OTITIS IN AN INFANT
THE JOURNAL OF LARYNGOSCOPE AND OTOTOLOGY, 103: 488-489,
1991.
28. NECHAMA URI M.D., GIPS SARA M.D.
QUANTITATIVE OF NECROTIZING EXTERNAL FROM SEVERA EXTERNAL
OTITIS
ARCH. OTOLARYNGOLOGY HEAD NECK SURY, 117: 623-628, 1991.
29. OSTFELD E., AVIEL A. AND PELET D.
THE DIAGNOSTIC VALUE OF BONE SCINTIGRAPHY
LARYNGOSCOPE, 91:960-969, 1989.
30. RUBISTEIN E., ET. EL.
NECROTIZING EXTERNAL OTITIS
PEDIATRICS, 66: 618-619, 1980.
31. RUBIN JENNIFER, M.D., YU VICTOR
MALIGNANT EXTERNAL OTITIS: ANSIGHTS INTO PATHOGENESIS.
CLINICAL MANIFESTATION, DIAGNOSIS AND THERAPY.
THE AMERICAN JOURNAL OF MEDICINE, 85: 391-403, 1988.
32. SHOPAK A., M.D.
HYPERBARIC OXIGENATION FOR NECROTIZING (MALIGNANT) OTITIS
EXTERNAL
ARCH OTDLARYNG. HEAD NECK SURY, 115: 1470-1474, 1989.
33. YORAM RAPAPORT M.D., CHAIM REDIANN M.D.
ORAL OFLOXACIN THERAPY FOR INVASIVE EXTERNAL OTITIS
ANN. OTOL. RHINOL LARYNG., 100: 628-636, 1991.