

Conceptos básicos para el uso racional de antibióticos en otorrinolaringología

Basic concepts for the rational use of antibiotics in otorhinolaryngology

Andrés Alvo V¹, Valentina Téllez G², Cecilia Sedano M³, Alberto Fica C⁴.

RESUMEN

El uso racional de antibióticos es un tema de la mayor importancia en la práctica médica actual. Es fundamental que los médicos conozcan tanto las manifestaciones clínicas de cada proceso infeccioso y sus diagnósticos diferenciales, como también sus características epidemiológicas, prevalencia bacteriana local y patrones de resistencia, así como también la farmacología de los antibióticos disponibles, con el fin de tomar la mejor decisión terapéutica. Al enfrentarnos a un paciente, siempre debemos tener en mente que no todas las enfermedades inflamatorias son infecciosas, no todas las infecciones son bacterianas, y no siempre éstas últimas deben ser tratadas con antibióticos.

Las infecciones de la vía aerodigestiva superior están dentro de las patologías infecciosas más frecuentes e involucran a una gran cantidad de especialidades médicas. El objetivo de esta revisión es entregar los conceptos farmacológicos y microbiológicos básicos para una utilización adecuada de los distintos antimicrobianos, y aplicar estos conceptos en el tratamiento de infecciones otorrinolaringológicas frecuentes y relevantes.

Palabras clave: Otorrinolaringología, infección, antibióticos.

ABSTRACT

Rational use of antibiotics is of major importance in current clinical practice. It is fundamental that physicians know the clinical manifestations of each infectious disease and its differential diagnoses, their epidemiologic characteristics, local bacterial prevalence and resistance patterns, as well as the pharmacology of the different antibiotics, to make the best therapeutic decision. When faced to a patient, we always have to keep in mind that not every inflammatory disease is infectious, not every infectious disease is bacterial, and that the latter not always has to be treated with antibiotics.

¹ Servicio de Otorrinolaringología, Hospital Clínico Universidad de Chile.

² Interna de Medicina, Universidad de Chile.

³ Servicio de Otorrinolaringología, Hospital Barros Luco-Trudeau. Universidad de Chile.

⁴ Servicio de Infectología, Hospital Militar de Santiago.

Upper aerodigestive infections are among the most frequent infectious diseases and involve several different medical specialties. The objective of this review is to give the basic pharmacologic and microbiologic concepts for an appropriate use of the different antimicrobials, and to apply these concepts in the treatment of frequent and relevant otorhinolaryngological infections.

Key words: Otorhinolaryngology, infection, antibiotics.

INTRODUCCIÓN

Los antibióticos son un elemento clave para combatir las enfermedades infecciosas, y desde su aparición han permitido disminuir la morbimortalidad asociada a estas patologías de forma muy significativa. En otorrinolaringología (ORL) existe una gran variedad de infecciones en las que su uso está indicado. Para esto, es importante realizar un diagnóstico específico entre enfermedades inflamatorias no infecciosas, enfermedades infecciosas de origen viral, fúngico, parasitario y bacteriano para aportar un tratamiento adecuado, con el fin de mejorar al paciente y lograr un uso racional de antibióticos.

El hecho de diagnosticar una enfermedad infecciosa bacteriana no es necesariamente sinónimo de tratamiento antibiótico. De hecho, en algunos países se indica la observación activa de algunas enfermedades infecciosas agudas comunes que son habitualmente autolimitadas y sólo tratan casos de pacientes vulnerables, evoluciones atípicas o tórpidas o en presencia de complicaciones. Todo esto con el fin de disminuir la aparición de resistencia a agentes antimicrobianos.

La resistencia a antibióticos plantea una grave amenaza para la salud pública mundial. Existen diversos mecanismos mediante los cuales las bacterias pueden generar resistencia, y además transmitirla¹. Como resultado, la resistencia antimicrobiana es una causa importante de falla de tratamiento médico².

Además de los mecanismos de resistencia que cada microorganismo puede presentar como célula individual, algunas bacterias son capaces de agruparse dentro de una matriz de polisacáridos, proteínas y ADN conocida como biofilm, que dificulta la llegada de antibióticos, desinfectantes y distintos componentes del sistema inmune del paciente³. Esto puede permitir el desarrollo de infecciones crónicas de difícil manejo.

En la actualidad se calcula que aproximadamente el 40% de todos los pacientes hospitalizados reciben tratamiento con antibióticos, los que la mayoría de las veces resultan de utilidad incuestionable. Sin embargo, su amplio uso fomenta el aumento de la resistencia de los gérmenes, lo que crea una necesidad cada vez mayor de nuevas drogas, y se encarece el tratamiento⁴.

El propósito de esta revisión es fundamentar el uso racional de antibióticos en ORL entregando conceptos farmacológicos básicos para entender su uso, conocer la microbiología frecuente en infecciones de cabeza y cuello para orientar el esquema terapéutico adecuado y aportar guías de manejo específico tanto de cuadros habituales como de sus complicaciones.

I. GENERALIDADES DE ANTIBIÓTICOS

Para entender mejor el uso de antibióticos en su contexto clínico, es importante definir algunos conceptos básicos de farmacología.

1. Farmacocinética y farmacodinamia

La farmacocinética estudia los procesos y factores que determinan la cantidad de fármaco presente en el sitio en que debe ejercer su efecto biológico en cada momento, a partir de la aplicación del fármaco sobre el organismo vivo. La curva farmacocinética y la vida media son ejemplos de variables farmacocinéticas. La farmacodinamia estudia las acciones y los efectos de los fármacos en el organismo. Su conocimiento proporciona información importante para predecir la acción terapéutica o toxicidad. Ejemplos farmacodinámicos clásicos incluyen la concentración inhibitoria mínima (CIM), la concentración bactericida mínima (CBM) y la tolerancia.

De acuerdo a estos parámetros, existen dos grandes grupos de agentes antimicrobianos. Los

agentes concentración-dependientes (ej. aminoglucósidos y quinolonas) logran su mayor efecto bactericida cuando alcanzan concentraciones mayores a la CIM, es decir, a mayor concentración, mayor actividad bactericida. Por otro lado, en los antibióticos tiempo-dependientes (ej. β-lactámicos, glucopéptidos y macrólidos); su concentración debe superar la CIM durante el 40%-60% del intervalo de administración. Concentraciones muy altas no aumentan la actividad antibacteriana; en el caso de los β-lactámicos, es el tiempo en que permanece el antibiótico por encima de la CIM el parámetro más útil para predecir la eficacia del tratamiento.

2. Clases de antimicrobianos, mecanismo de acción, espectro y resistencia

De acuerdo a su origen y composición química, podemos dividir los distintos antibióticos en varias familias. Aunque cada fármaco posee características propias en cuanto a farmacología y espectro de acción antimicrobiana, resulta esquemático

agruparlos para tener una visión general respecto a su utilidad clínica (Tabla 1). Además, los antibióticos se pueden dividir en bacteriostáticos y bactericidas, según si inhiben el crecimiento bacteriano o si tienen una acción directa en su eliminación. Esto no implica necesariamente que un grupo sea mejor que el otro, pero sí adquieren mayor relevancia en algunas infecciones graves intracerebrales y en el caso de pacientes con endocarditis infecciosa o inmunodeprimidos graves.

Existen distintos mecanismos de acción antibiótica, y diferentes mecanismos de resistencia (Figura 1); ésta puede ser relativa (si se logra vencer aumentando la dosis) o absoluta. Los mecanismos de resistencia intrínseca o adquirida y su diseminación van más allá de los objetivos de esta revisión, y han sido descritos en otros artículos⁵.

3. Combinación de antibióticos

La combinación de antibióticos se ocupa en tres situaciones clínicas: para lograr sinergia anti-

Tabla 1. Familias de antibióticos y sus espectros de acción antimicrobiana

Betalactámicos		Glicopéptidos (Ej: vancomicina)	
1. Penicilinas		Gram (+) En general indicado en infecciones graves por gérmenes resistentes a betalactámicos	
Naturales (Ej: penicilina V)	Gram (+) aerobios y anaerobios no productores de betalactamasas <i>Enterococo</i> <i>Neisseria</i>	Macrólidos (Ej: eritromicina, claritromicina, azitromicina)	
Rasistentes a penicilinasas (Ej: doxacilina)	Estafilococos y estreptococos	Cocáceas Gram (+) Infecciones por <i>M. pneumoniae</i> , <i>C. pneumoniae</i> , <i>L. pneumophila</i> , difteria y coqueluche Claritromicina y azitromicina agregan cobertura a algunos bacilos Gram (-) Claritromicina se usa en erradicación de <i>H. pylori</i> y como parte del tratamiento de micobacterias atípicas Azitromicina se utiliza también en bartonelosis	
Aminopenicilinas (Ej: amoxicilina, ampicilina)	Aumento del espectro hacia Gram (-) no productores de betalactamasas	Lincosamidas (Ej: clindamicina)	
Carboxi, indanil y ureido penicilinas (Ej: ticarcilina, piperacilina)	Cubren además algunos Gram (-) productores de betalactamasas Algunos cubren algunas cepas de <i>P. aeruginosa</i>	Gram (+) Anaerobios	
2. Cefalosporinas		Aminoglucósidos (Ej: gentamicina, amikacina)	
Primera generación (Ej: cefadroxilo, cefazolina)	Gram (+)	Bacilos Gram (-) Micobacterias Algunos cocos Gram (+)	
Segunda generación (Ej: cefuroximo, cefaclor)	Se agrega cobertura para algunos Gram (-)	Quinolonas	
Tercera generación (Ej: ceftriaxona, ceftazidima, cefpodoxima)	Igual al anterior Penetración a SNC Algunos cubren <i>P. aeruginosa</i>	Segunda generación (Ej: ciprofloxacino) Bacilos Gram (-) Algunos con actividad contra micobacterias	
Cuarta y quinta generación (Ej: cefepime, ceftarolina)	Agregan mayor estabilidad a betalactamasas y/o cobertura a SAMR	Tercera generación ("respiratorias") (Ej: levofloxacino, moxifloxacino) Bacilos Gram (-) Cocos Gram (+) Levofloxacino tendría mejor actividad contra <i>pseudomonas</i> Moxifloxacino tiene actividad contra anaerobios	
3. Carbapenémicos (ej: meropenem, imipenem, ertapenem)		Otros	
Gram (+) Bacilos Gram (-) entéricos Anaerobios Algunos cubren <i>P. aeruginosa</i> y <i>A. baumannii</i>		Tetraciclinas: amplio espectro, muchas interacciones y reacciones adversas Metronidazol: Anaerobios Trimetoprim/Sulfametoxazol: amplio espectro, cobertura contra SAMR, mayor porcentaje de reacciones adversas en algunos grupos específicos Entre otros	
4. Monobactámicos (Ej: aztreonam)			
Gram (-)			
5. Inhibidores de betalactamasas (Ej: ácido clavulánico, sulbactam, tazobactam)			
Sin actividad antimicrobiana Inhiben las betalactamasas Se usan en combinación a otro betalactámico			

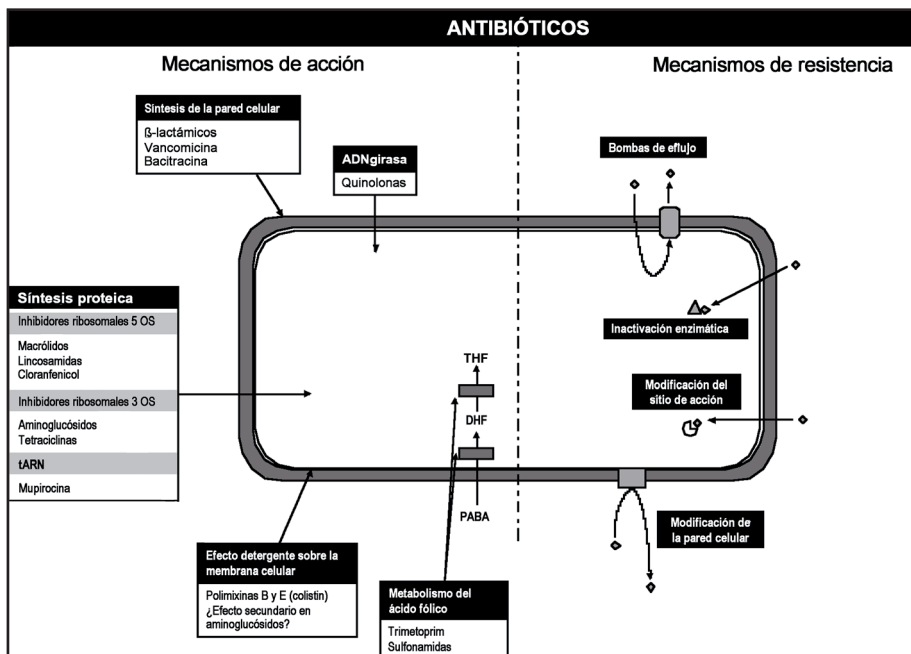


Figura 1. Mecanismos de acción y de resistencia antibiótica.

crobiana, para ampliar el espectro antimicrobiano o para prevenir la aparición de resistencia. Ejemplos de sinergia quedan representados por ampicilina con gentamicina para *Streptococcus* grupo *viridans* o *Listeria monocytogenes* y β-lactámicos con aminoglucósidos para *P. aeruginosa*. Las combinaciones de β-lactámicos con inhibidores o el cotrimoxazol, también representan ejemplos de sinergia disponibles comercialmente.

No siempre al combinar dos o más antibióticos se obtiene un efecto sinérgico (cuando la suma de ambos tiene una respuesta mayor que la de cada uno por separado). Otros resultados pueden ser un efecto aditivo (cuando el resultado es igual a la sumatoria de la respuesta de dos fármacos, sin ser ésta potenciada) o antagónico (cuando la actividad de un antibiótico interfiere con la del otro).

4. Penetración intracelular

Las bacterias intracelulares implicaron un desafío a comienzos de la era antibiótica, ya que éstas sobrevivían en el interior de la célula y estaban protegidas del efecto bactericida de la mayoría de los antibióticos hasta entonces conocidos.

Los fármacos antimicrobianos con capacidad de penetrar al medio intracelular y alcanzar niveles óptimos de acción son los macrólidos, fluoroquinolonas, clindamicina y tetraciclinas, cubriendo a microorganismos como *Mycobacterium*, *Salmonella*, *Brucella*, *Legionella*, *Listeria*, *Rickettsia* y *Chlamydia*.

5. Penetración en la barrera hemato-encefálica, normal e inflamada

La entrada de fármacos al líquido cefalorraquídeo (LCE) y su paso por la barrera hematoencefálica (BHE) está determinado por factores específicos como el tamaño molecular, lipofiliencia y unión a proteínas plasmáticas. Además, la BHE inflamada en contexto de meningitis se vuelve más permeable⁶.

Los fármacos que atraviesan la BHE independiente del grado de inflamación son: cloranfenicol, metronidazol, rifampicina, sulfonamidas y trimetoprim-sulfametoxazol. En contexto de inflamación también la atraviesan penicilina/ampicilina, algunas cefalosporinas de tercera generación, carbapenémicos, colistin, linezolid, ciprofloxacino y levofloxacino, entre otros.

Finalmente, los fármacos con penetración mínima o impredecible de la BHE incluyen amikacina, gentamicina, macrólidos, cefazolina y moxifloxacino, entre otros⁷.

6. Efecto inóculo

Indica la disminución del efecto bactericida de los β -lactámicos en infecciones con alto número de bacterias. Los β -lactámicos inhiben la síntesis de la pared celular, por lo que sólo actúan en fase de replicación bacteriana activa. En casos de alta carga bacteriana, algunas bacterias están en fase estacionaria. La adición de un antibiótico que actúe a nivel ribosomal (ej. clindamicina, la que es bactericida sobre el género *Streptococcus*) permite mantener una actividad sin resistencia fisiológica, independiente a la cantidad de bacterias presentes. Esto parece ser muy relevante en infecciones graves por estreptococos tales como el shock tóxico, neumonías necrotizantes o empiemas pleurales estreptocócicos.

II. ELECCIÓN DEL ANTIBIÓTICO

Al momento de elegir un agente antimicrobiano, es necesario antes reevaluar el diagnóstico realizado. Se debe tener en cuenta que existen patologías infecciosas no bacterianas (virus, hongos, parásitos), patologías no infecciosas con presentación similar (reacciones adversas a medicamentos, enfermedades autoinmunes, síndromes paraneoplásicos) o bien una infección bacteriana autolimitada que se resolverá sin necesidad de antibióticos y sin aumentar significativamente el riesgo de complicaciones.

En la elección del antibiótico siempre se debe considerar los beneficios y perjuicios posibles asociados a cada fármaco, con el fin de utilizar el medicamento más idóneo. Para esto, es imprescindible conocer el espectro de acción, el mecanismo de acción, la adecuada penetración al órgano blanco, la vía de administración, las reacciones adversas, las contraindicaciones, las interacciones farmacológicas, las alergias y también el costo asociado. La toma de cultivos puede ser útil en caso que exista duda diagnóstica y previo al inicio de antibioterapia empírica, con el fin de confirmar

el agente etiológico o evitar el aumento de resistencia antimicrobiana.

Existe un sinnúmero de reacciones adversas descritas para estos fármacos, de distinta frecuencia y gravedad. Algunos efectos adversos habitualmente asociados son ototoxicidad y nefrotoxicidad en aminoglucósidos; diarrea o colitis pseudomembranosa para clindamicina y otros antibióticos; intolerancia gastrointestinal para macrólidos, y reacciones alérgicas y diarrea para penicilinas. Las fluoroquinolonas pueden producir síntomas gastrointestinales, tendinopatías y alteraciones del sistema nervioso central en pacientes susceptibles; y aunque clásicamente se restringía su uso en niños debido a estudios animales que mostraban que podrían afectar el cartílago de crecimiento, esto no ha sido consistentemente demostrado en humanos⁸.

En algunos fármacos, la dosis deberá ser ajustada según peso, función renal o hepática, según corresponda. Por ejemplo, la mayor parte de los β -lactámicos requerirá ajustes en pacientes con enfermedad renal, al igual que quinolonas con algún grado de excreción renal (ciprofloxacino y levofloxacino), tetraciclina, glicopéptidos y aminoglucósidos. En contraste, las alteraciones de la función hepática obligan a hacer ajustes o evitar el uso de compuestos tales como el metronidazol.

El uso de antibióticos en el embarazo es realizado con precaución debido a su toxicidad y potencial teratogénico en embrión y feto. En general no existen estudios humanos adecuados que demuestren sus efectos, ya que las mujeres embarazadas tienden a ser excluidas de los ensayos clínicos. Su uso en la práctica clínica se considera cuando es esencial y los beneficios superan los riesgos. La antigua clasificación para el uso de fármacos de la FDA los dividía en categorías A (uso seguro en todas las etapas del embarazo), B (sin riesgo fetal en animales, sin estudios clínicos adecuados en humanos), C (efectos adversos fetales en animales, sin evidencias adecuadas en humanos), D (evidencias de riesgo fetal humano, su beneficio terapéutico puede ser eventualmente superior a su eventual riesgo teratogénico) y X (medicamentos teratogénicos contraindicados en el embarazo)⁷. No existen antibióticos en la primera categoría, mientras que en la categoría B destacan penicilinas y cefalosporinas, ácido clavulánico, sulbactam,

clindamicina, eritromicina (excepto estolato), azitromicina, glicopéptidos y carbapenémicos. Por otra parte, en general se evitan en el embarazo las tetraciclinas, metronidazol, sulfonamidas y aminoglicósidos. Para el uso excepcional de antibióticos en categorías C y D, debe compararse el riesgo y el beneficio en cada caso.

III. CONSIDERACIONES SOBRE BACTERIAS COMUNES EN ORL

En general, un porcentaje importante de las infecciones ORL son de origen viral, por lo que es esencial identificar los casos de alta sospecha de infección bacteriana. Como mencionamos anteriormente, hay que considerar que no todas las infecciones bacterianas comunes requieren tratamiento antibiótico. En algunos lugares de Europa, los pacientes de bajo riesgo con ciertas infecciones autolimitadas son manejadas con tratamiento sintomático y observación activa. Clásicamente se ha recomendado un tratamiento empírico por 10 días, aunque esto no necesariamente está avalado por la evidencia para todos los escenarios clínicos y eventualmente el tiempo de tratamiento podría ser más breve con el uso de drogas más nuevas⁹. Describiremos brevemente algunos microorganismos de importancia en infecciones de oído, nariz y garganta, ya sea por su frecuencia o por particularidades terapéuticas.

a. *S. pneumoniae*, *H influenzae* y *M catarrhalis*

Del punto de vista bacteriológico, debemos considerar la otitis media aguda (OMA) y la rinosinusitis aguda (RSA) como infecciones respiratorias.

Streptococcus pneumoniae es una cocócea Gram positiva anaerobia facultativa, y es el microorganismo bacteriano más frecuentemente aislado en estas infecciones. Datos norteamericanos muestran una sensibilidad a amoxicilina y amoxicilina/ácido clavulánico de 92% y a macrólidos de 71%-72%⁷. Puede desarrollar resistencia relativa a β-lactámicos mediante mutaciones de proteínas de la pared celular (las llamadas *penicillin-binding proteins* o PBP), motivo por el cual guías internacionales sugieren dosis altas de amoxicilina en estas infecciones (75-90 mg/kg/día en niños;

2-3 g/día en adultos), lo cual permite superar la resistencia en el 95% de las infecciones extrameningeas¹⁰.

En Chile, la resistencia a penicilina en cepas extrameningeas de neumococo (*Streptococcus pneumoniae*) es muy baja, tanto en población pediátrica como adulta (4% y 0,6%, respectivamente)¹¹. Las cepas meníngicas tienen mayores porcentajes de resistencia en niños (17%), pero no así en adultos (0%)^{11,12}. Es importante recalcar que resistencia a penicilina no implica necesariamente resistencia a amoxicilina, debido a la unión a diferentes PBP¹³. La resistencia de los neumococos a macrólidos en Chile ha sido escasamente explorada. Datos de un estudio de 2005-2006 indican 18% de resistencia en un grupo de muestras de pacientes adultos de la región del Bío-Bío y de 37% el año 2007 en el área metropolitana, lo que sugiere limitaciones con esta opción^{13,14}.

Por otro lado, *Haemophilus influenzae* y *Moraxella catarrhalis* son dos bacterias gram-negativas capaces de producir β-lactamasas en el 10,9% y 87,5%, respectivamente, según datos chilenos en OMA¹⁵. De acuerdo a guías estadounidenses, la susceptibilidad a amoxicilina es de 70% y 7% y a amoxicilina/ácido clavulánico de 98% y 100%, respectivamente⁷.

Los tres microorganismos descritos son en general sensibles a quinolonas respiratorias.

b. *Streptococcus pyogenes* (estreptococo β-hemolítico grupo A)

S. pyogenes es una cocócea Gram positiva responsable de una gran cantidad de infecciones faringoamigdalinas, de piel y tejidos blandos, además de infecciones sistémicas potencialmente letales. Hasta ahora se mantiene sensible a penicilina y otros β-lactámicos, y tiene alrededor del 7% de resistencia a macrólidos, datos también reproducidos en Chile^{16,17}. Se considera que la co-infección con anaerobios productores de β-lactamasas podría explicar casos de falla de tratamiento con penicilinas¹⁸.

Otro aspecto importante en infecciones por este agente es la posibilidad de desarrollar complicaciones locales ("supuradas", como flegmones y abscesos) y sistémicas por reacciones autoinmunes o toxinas ("no supuradas", como fiebre reumática y

glomerulonefritis aguda). Uno de los objetivos del tratamiento antibiótico es intentar prevenir estas complicaciones. Si bien esto ha sido demostrado para fiebre reumática, el beneficio podría ser más modesto en el caso de otras complicaciones^{19,20}.

c. *Staphylococcus aureus*

Cocácea Gram positiva que coloniza piel y mucosas, capaz de producir una amplia gama de enfermedades, desde patologías banales a infecciones sistémicas graves. Habitualmente produce penicilinasas de espectro reducido que la hacen resistente a penicilina, por lo que en infecciones comunes se deben usar fármacos como cloxacilina, flucloxacilina, amoxicilina/ácido clavulánico o cefalosporinas de primera generación. La aparición de *Staphylococcus aureus* multirresistente (SAMR) se ha convertido en un problema de salud pública, en especial en pacientes hospitalizados y con infecciones graves, que hace necesario un tratamiento antibiótico agresivo con vancomicina u otros fármacos. Se genera por la adquisición de nuevas PBP que no tienen afinidad por cloxacilina o cefalosporinas. En algunos países se han observado infecciones comunitarias por SAMR (SAMR-AC), pero su incidencia en Chile ha sido muy baja^{21,22}.

d. *Pseudomonas aeruginosa*

Es un bacilo Gram negativo oportunista involucrado en infecciones de diversos órganos y habitualmente relacionado con infecciones nosocomiales. Es capaz de producir infecciones crónicas y protegerse mediante la producción de biofilms²³. En ORL se relaciona con infecciones agudas del oído externo, además de encontrarse con cierta frecuencia en enfermedades crónicas del oído medio y cavidades paranasales⁷. Es resistente a diversos antibióticos, por lo que en su tratamiento deben utilizarse fármacos antipseudomónicos como piperacilina, ceftazidima o carbapenémicos. Las quinolonas y aminoglicósidos también poseen actividad contra este microorganismo.

e. *Anaerobios*

Aunque la penicilina y la amoxicilina son activos contra una gran cantidad de anaerobios de la cavidad

oral, más de la mitad de ellos pueden expresar resistencia mediante β -lactamasas. La presencia de β -lactamasas antagonizables por inhibidores es frecuente entre aislados de *Capnocytophaga sputigena* (64%) y *Prevotella* (67%), aunque menos frecuente en bacteroides y *Fusobacterium nucleatum*²⁴. Por ello se recomienda adicionar metronidazol o utilizar fármacos como amoxicilina/ácido clavulánico o clindamicina en infecciones mixtas. En infecciones graves pueden utilizarse β -lactámicos con inhibidores, clindamicina, metronidazol o carbapenémicos⁷.

IV. ANTIBIÓTICOS EN INFECCIONES ORL COMUNES

La elección racional de antibióticos en estas infecciones frecuentes debe ser guiada por los conceptos previamente expuestos. En general, los objetivos del tratamiento antibiótico son disminuir la duración de la enfermedad, aliviar los síntomas y prevenir recurrencia o complicaciones.

Nuestra intención no es presentar una lista exhaustiva, sino que entregar algunas nociones básicas que faciliten el enfrentamiento ante diversas situaciones clínicas cotidianas. Además de presentar el tratamiento de elección, se presentan tratamientos de segunda línea, que habitualmente serán utilizados en pacientes inmunosuprimidos, con falla a tratamiento o con uso reciente de antibióticos. La elección del antibiótico en caso de pacientes alérgicos deberá ser estudiada caso a caso según la gravedad de la reacción alérgica, el cuadro infeccioso presente, la microbiología asociada y la resistencia antibiótica esperada. Las Tablas 2a y 2b muestran algunas enfermedades comunes de la especialidad y su tratamiento antibiótico^{7,25-36}.

¿En qué infecciones ORL frecuentes debieran usarse antibióticos?

La práctica ORL habitual se enfrenta a infecciones virales comunes que fomentan el uso irracional de antimicrobianos y que incluyen la OMA, la faringoamigdalitis aguda y la rinosinusitis aguda.

En el caso de las infecciones rinosinusales, la mayor parte son de etiología viral y la diferenciación con una rinosinusitis aguda bacteriana

Tabla 2a. Tratamiento antibiótico de enfermedades ORL frecuentes

Enfermedad	Definición	Microbiología	Tratamiento antibiótico	Comentarios
Otitis externa bacteriana difusa	- Infección aguda del conducto auditivo externo. - Se presenta habitualmente con otalgia y otorrea. - El conducto se observa edematoso y eritematoso.	- Gram-negativos (53%): <i>P. aeruginosa</i> (71,3%), <i>Proteus</i> , <i>Klebsiella</i> - Gram-positivos: <i>S. aureus</i> y <i>epidermidis</i> (25%), estreptococos	- De elección tópico, con soluciones de ácido acético, aminoglicósidos o quinolonas - Existen combinaciones con corticoide, de utilidad en casos de gran inflamación	- Tratamiento sistémico sólo se aplica en casos de pacientes inmunosuprimidos y infecciones con compromiso sistémico, con el fin de prevenir complicaciones - Cerca de un 50% de las OMA se resuelven de manera espontánea sin la necesidad de administrar antibióticos. - Algunos centros no inician tratamiento en pacientes con síntomas leves y con posibilidad de ser reevaluados fácilmente en 2-3 días. - En los casos de <i>S. pneumoniae</i> el uso de antibióticos está ampliamente recomendado.
Otitis media aguda	- Infección aguda del oído medio, que puede presentarse con otalgia, otorrea y fiebre, aunque no siempre están todos presentes. Característicamente, la otalgia disminuye o cede una vez que aparece la otorrea. - En la otoscopia puede observarse un tímpano eritematoso y abombado, y a veces otorrea pulsátil a través de una perforación puntiforme.	- Virus en hasta el 45-70% de los casos (habitualmente casos leves o como hallazgo otoscópico en pacientes con infecciones respiratorias) - <i>S. pneumoniae</i> (25-50%) - <i>H. influenzae</i> (15-30%) - <i>M. catarrhalis</i> - Otros (<i>S. pyogenes</i> , <i>S. aureus</i>)	- Primera línea: amoxicilina en altas dosis (en Chile, pacientes adultos podrían recibir dosis estándar) - Alternativas: amoxicilina/ácido clavulánico, quinolonas respiratorias, cefalosporinas de tercera generación	- El tratamiento habitualmente es menos efectivo y sólo se plantea en infecciones monobacterianas por agentes de OMA o en presencia de complicaciones. - Aunque la fibrosis de la mucosa del oído medio podría prevenir el paso de aminoglicósidos al oído interno, preferimos no utilizar estas soluciones en presencia de perforaciones timpánicas por el riesgo de ototoxicidad.
Otitis media crónica simple activa	- Patología inflamatoria crónica del oído manifestada por una perforación timpánica persistente. - El rol de las bacterias no está completamente elucidado pero sí participan en los episodios de reactivación, que se manifiestan como otorrea indolora.	- Polimicrobiana, por gérmenes propios del conducto auditivo externo: especies aeróbicas como <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>S. aureus</i> y <i>epidermidis</i> , <i>Proteus</i> , <i>Klebsiella</i> y <i>E. coli</i> ; y anaerobios como Prevotella y Porphyromonas	- De elección tópico, referentemente con quinolonas	- Algunos autores sugieren tratamiento sintomático y observación en pacientes inmunocompetentes, con síntomas leves de menos de 7-10 días de duración y mejoría progresiva - Un porcentaje importante podría no requerir antibiótico; pueden utilizarse guías (como la EPOS 2012) para guiar decisiones
Rinosinusitis aguda	- Inflamación sintomática de la cavidad nasal y senos paranasales de menos de 4 semanas de duración	- Rinosinusitis aguda viral o bacteriana común (50%) - <i>S. pneumoniae</i> (26-34%) - <i>H. influenzae</i> (28-29%) - <i>M. catarrhalis</i> (6-11%) - <i>S. aureus</i> (8-14%) - Otros: otros estreptococos, anaerobios	- Similar a OMA	- Algunos autores sugieren tratamiento sintomático y observación en pacientes inmunocompetentes, con síntomas leves de menos de 7-10 días de duración y mejoría progresiva - Un porcentaje importante podría no requerir antibiótico; pueden utilizarse guías (como la EPOS 2012) para guiar decisiones

mediante manifestaciones clínicas e imágenes es imperfecta. La mayor parte mejora en forma espontánea o con manejo sintomático al transcurrir los días. Diferentes revisiones indican que los pacientes deben ser seleccionados antes de recibir terapia antibiótica, pudiendo utilizarse para ello la duración de los síntomas, la refractariedad a los descongestionantes o las características de los síntomas^{37,38}. A pesar de que algunas guías internacionales sugieren como compuesto de primera elección amoxicilina/ácido clavulánico, ello no parece racional para nuestro país, marcado por bajas resistencias en neumococo a penicilina y en *H. influenzae* a amoxicilina^{11,37}, por lo que mantenemos la recomendación predominante de prescribir como primera opción amoxicilina.

Los cuadros de faringoamigdalitis aguda representan otra oportunidad propicia para el uso irracional de antimicrobianos. Sólo una fracción de los que consultan tiene una etiología bacteriana. La etiología

viral debe ser sospechada cuando el paciente tiene síntomas adicionales como rinorrea, tos, disfonía, epifora, conjuntivitis, estornudos u otalgia, incluso en presencia de exudado amigdaliano. Se recomienda fuertemente que los casos sospechosos de faringitis estreptocócica sean confirmados por una prueba rápida o cultivo por la inespecificidad del exudado en las amígdalas asociado a fiebre, el que puede ser provocado también por mononucleosis infecciosa o algunos virus respiratorios³⁹⁻⁴¹. Casos sin exudado pueden estar asociados también a primoinfección por VIH o causas parasitarias⁴⁰. Los sistemas de puntuación también podrían orientar a seleccionar pacientes para tratamiento⁴¹.

V. COMPLICACIONES DE INFECCIONES ORL

En esta sección discutiremos exclusivamente la terapia antibiótica de algunas complicaciones

Tabla 2b. Tratamiento antibiótico de enfermedades ORL frecuentes (continuación)

Enfermedad	Definición	Microbiología	Tratamiento antibiótico	Comentarios
Reagudización de rinosinusitis crónica	- La RSC en un grupo de enfermedades inflamatorias crónicas cuya etiología es el foco de numerosos estudios. - No está claro el rol que juegan las bacterias en su desarrollo. - La microbiología aislada comprende <i>Staphylococcus</i> coagulasa-negativo, <i>S. aureus</i> , <i>P. aeruginosa</i> y especies de <i>Streptococcus</i> , además de anaerobios y hongos	- En reagudizaciones de RSC la etiología bacteriana es similar a la RSA, sin embargo, hay que considerar una mayor prevalencia de organismos productores de beta-lactamasas (anaerobios y <i>H. influenzae</i>) y <i>S. pneumoniae</i> resistente a penicilina	- Primera línea: amoxicilina/ácido clavulánico - Alternativa: quinolonas respiratorias con o sin metronidazol	- Este tratamiento se refiere a las exacerbaciones de RSC, no para el manejo crónico de la enfermedad. - Estas recomendaciones no incluyen las RSC complicadas, las rinosinusitis fúngicas, nosocomiales, ni de pacientes VIH (+)
Faringoamigdalitis aguda	- Infección faringoamigdalina caracterizada por odinofagia y eritema faríngeo, en ocasiones con exudado en las amígdalas palatinas. - Los criterios de Centor (fiebre, exudado, adenopatías, ausencia de tonsos) sugieren una etiología bacteriana, pero no poseen un valor predictivo positivo y negativo por lo que el apoyo con pruebas diagnósticas rápidas (test pack) y cultivos es objeto de continua discusión	- Viral (40-50%) - <i>S. pyogenes</i> (15-30%) - Otros: <i>Streptococcus</i> beta-hemolítico grupo C, <i>N. gonorrhoeae</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Chlamydia</i> spp, anaerobios	- En <i>S. pyogenes</i> , la terapia de elección continúa siendo penicilina benzatínica, amoxicilina o cefalosporinas durante 10 días. - Los macrólidos son una alternativa, aunque poseen un 7% de resistencia. - Clindamicina es otra alternativa, que también cubre los co-patógenos anaerobios.	- <i>S. pyogenes</i> es el organismo de mayor preocupación por las complicaciones asociadas. - Algunos sugieren confirmación mediante cultivo faríngeo o test rápido de detección de antígeno, para evitar tratamientos innecesarios. - El exudado puede estar también presente en infecciones por virus Epstein-Barr, adenovirus y otros. - La difteria es un cuadro faringoamigdalino específico caracterizado por pseudomembranas adherentes, cuya frecuencia ha disminuido gracias a la vacunación
Laringitis aguda inespecífica	- Condición inflamatoria común y autolimitada que dura menos de 2 semanas, habitualmente asociada a cuadros respiratorios agudos. - Se caracteriza por disfonía, fiebre, descarga posterior y odinofagia	- Habitualmente viral - <i>Moraxella</i> y <i>Haemophilus</i> (15-50%) - Ocasionalmente <i>Streptococcus</i> , <i>Stafilococcus</i> y <i>Mycoplasma</i>	- Tratamiento sintomático. - Si se sospecha sobre infección bacteriana se puede utilizar azitromicina, amoxicilina/ácido clavulánico o quinolonas respiratorias.	- No considera el manejo de cuadros específicos, como por ejemplo epiglotitis

relevantes en ORL, excluyendo de la revisión el tratamiento quirúrgico y otros tratamientos complementarios que sin duda son fundamentales en muchos de estos casos.

a. Otitis externa necrotizante (o “maligna”)

Infección invasiva del canal auditivo externo y base de cráneo, que ocurre generalmente en pacientes de edad avanzada con diabetes mellitus y en otros pacientes con inmunodeficiencias⁴². *Pseudomonas aeruginosa* es el organismo responsable en más de 98% de los casos. En adultos, la terapia con ciprofloxacino en altas dosis (750 mg cada 12 horas) sigue siendo de elección, debido a su baja toxicidad, alta penetrancia a hueso y relativa seguridad; sin embargo, se deben adoptar precauciones ya que puede tener interacciones citocromales en pacientes con polifarmacia y debe ser ajustado en falla renal. Interactúa también con amiodarona, domperidona o quetiapina pudiendo prolongar el QT con riesgo de arritmias. Además

de su administración sistémica, debe utilizarse también de manera tópica.

Para otros autores, el tratamiento involucra el uso de quinolonas tópicas más levofloxacino oral/IV más otro fármaco antipseudomónico IM/IV^{7,43}.

b. Otomastoiditis aguda

Complicación de otitis media caracterizada por fiebre, dolor y/o eritema en la región mastoidea, edema del pabellón auricular y/o su desplazamiento hacia caudal y posterior. La tomografía computarizada muestra característicamente una mastoiditis coalescente, con pérdida de hueso trabecular⁴⁴. Los gérmenes predominantes son *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. aureus*, y *Staphylococcus* coagulasa-negativo. *Haemophilus*, *proteus*, *pseudomonas* y *bacteroides* también han sido reportados⁷. Una alternativa de tratamiento es ceftriaxona en altas dosis (4 g al día en adultos; en pediatría se podría preferir el uso de cefotaxima) para lograr buena penetración a hueso y SNC,

asociado a metronidazol por la probable presencia de anaerobios. Alternativamente, parece razonable el uso de piperacilina/tazobactam en infusión prolongada o ceftazidima en infusión prolongada en altas dosis más metronidazol cuando se sospeche pseudomonas.

c. Complicaciones orbitarias de rinosinusitis aguda

Las complicaciones orbitarias de RSA se producen por extensión de la infección a tejidos adyacentes, favorecido por la proximidad y un sistema venoso carente de válvulas. En 1970, Chandler las clasificó en 5 grupos: celulitis preseptal, celulitis orbitaria, absceso subperióstico, absceso orbitario y trombosis del seno cavernoso. El 70%-90% de los cultivos son positivos y en general polimicrobianos. El aislamiento de anaerobios se encuentra en el 26%-100% de los casos⁴⁵. Los patógenos encontrados incluyen anaerobios de la cavidad oral, *S pneumoniae*, *S aureus*, entre otros⁷.

La terapia antibiótica debe cubrir anaerobios de la cavidad oral, neumococos (posiblemente resistentes en la población pediátrica, pero no así en adultos en Chile) y asegurar su llegada al SNC para prevenir infecciones centrales. Los antibióticos recomendados son ceftriaxona IV en altas dosis +/- metronidazol, o levofloxacino +/- metronidazol. En países con mayor incidencia de SAMR-AC, puede adicionarse vancomicina⁷.

d. Infecciones profundas de cuello

En el caso de flegmones y abscesos periamigdalinos, la bacteriología indica la participación de anaerobios, *Streptococcus* del grupo *viridans* y sólo en una fracción de los casos *S pyogenes*⁴⁶. Ello determina que además del drenaje adecuado, las alternativas terapéuticas con antimicrobianos pueden incluir clindamicina o β -lactámicos con inhibidores. En el caso específico de infecciones periamigdalinas, algunos estudios indican que la penicilina sódica IV en altas dosis, para cubrir anaerobios, podría ser igualmente efectiva y de menor costo^{47,48}.

Para el resto de las infecciones de los espacios profundos del cuello, la microbiología es polimicrobiana y dependerá de si el origen es de foco

dental, faríngeo, ótico o rinosinusal. Los gérmenes más frecuentemente involucrados son *Streptococcus viridans*, estafilococos y anaerobios orales. En general, los tratamientos antibióticos empíricos recomendados son ampicilina/sulbactam o clindamicina IV49; piperacilina/tazobactam también constituye una buena alternativa.

CONCLUSIÓN

Debido a su frecuencia, relevancia y microbiología característica, es importante conocer las infecciones de cabeza y cuello, entendiendo su enfoque terapéutico desde una mirada racional. Dada la variedad de órganos localizados en un espacio anatómico pequeño, es especialmente importante no simplificar escogiendo un solo antibiótico para todas las infecciones ORL, si no que orientar el tratamiento según las directrices expuestas para entregar una terapia efectiva, racional y con la menor cantidad de efectos adversos; sólo en los casos en los que realmente esté indicado.

BIBLIOGRAFÍA

1. CHEN Q, ANDERSSON A, MECKLENBURG M, XIE B. A biosensing strategy for the rapid detection and classification of antibiotic resistance. *Biosens Bioelectron* 2015; 73: 251-5.
2. BUSH K. Alarming β -lactamase-mediated resistance in multidrug-resistant Enterobacteriaceae. *Curr Opin Microbiol* 2010; 13: 558-64.
3. HØIBY N, BJARNSHOLT T, GIVSKOV M, MOLIN S, CIOFU O. Antibiotic resistance of bacterial biofilms. *Int J Antimicrob Agents* 2010; 35: 322-32.
4. CORDIÉS L, MACHADO LA, HAMILTON ML. *Acta Médica* 1998; 8: 13-27.
5. TENOVER FC. Mechanisms of antimicrobial resistance in bacteria. *Am J Med* 2006; 119: S3-10; discussion S62-70.
6. NAU R, SÖRGEL F, EIFFERT H. Penetration of drugs through the blood-cerebrospinal fluid/blood-brain barrier for treatment of central nervous system infections. *Clin Microbiol Rev* 2010; 23: 858-83.
7. FAIRBANKS DNF. Pocket guide to antimicrobial therapy in Otolaryngology - Head and Neck

- Surgery, 13th Ed, 2007. *The American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery Foundation*.
8. BRADLEY JS, JACKSON MA. The use of systemic and topical fluoroquinolones. *Pediatrics* 2011; 128: e1034-45.
 9. FICA A. Tratamientos antimicrobianos abreviados en pacientes adultos. *Rev Chilena Infectol* 2004; 21: 199-207.
 10. MUSHER DM. Resistance of *Streptococcus pneumoniae* to beta-lactam antibiotics. En: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (accedido el 10 de julio de 2015).
 11. SILVA F, CIFUENTES M, PINTO ME, GRUPO COLABORATIVO DE RESISTENCIA ANTIMICROBIANA. Resultados de la vigilancia de susceptibilidad antimicrobiana en Chile: Consolidando una red. *Rev Chilena Infectol* 2011; 28: 19-27.
 12. FICA A, DABANCH J, ANDRADE W, BUSTOS P, CARVAJAL I, CERONI C, ET AL. Clinical relevance of rhinovirus infections among adult hospitalized patients. *Br J Infect Dis* 2015; 19: 118-24.
 13. CAMPONOVO R. Susceptibilidad bacteriana a antimicrobianos. Especies aisladas en pacientes ambulatorios de la Región Metropolitana, Chile, año 2007. *Rev Chilena Infectol* 2009; 26: 18-20.
 14. AGUILERA C, GONZÁLEZ G, BELLO H, MELLA S, BLAMEY R, CHABOUTY H, ET AL. Susceptibilidad antimicrobiana, serotipos capsulares y relación clonal entre cepas invasoras de *Streptococcus pneumoniae* aisladas de pacientes adultos de la Región del Bío-Bío, Chile. Período 2005-2006. *Rev Chilena Infectol* 2010; 27: 392-7.
 15. COFRÉ J, ROSENBLÜT A, BOREL C, GONZÁLEZ P, VÁSQUEZ A, SIRI MT, ET AL. Eficacia clínica de la asociación amoxicilina/sulbactam (4:1) en otitis media aguda en niños. *Rev Chilena Infectol* 2004; 21: 186-98.
 16. RICHTER SS, HEILMANN KP, BEEKMANN SE, MILLER NJ, MILLER AL, RICE CL, ET AL. Macrolide-resistant *Streptococcus pyogenes* in the United States, 2002-2003. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 599-608.
 17. VINAGRE C, CIFUENTES M, VALDIVIESO F, OJEDA A, PRADO V. Emergencia de resistencia a macrólidos en *Streptococcus pyogenes*. *Rev Med Chil* 1999; 127: 1447-52.
 18. BROOK I. Failure of penicillin to eradicate group A beta-hemolytic streptococci tonsillitis: causes and management. *J Otolaryngol* 2001; 30: 324-9.
 19. SPINKS A, GLASZIOU PP, DEL MAR CB. Antibiotics for sore throat. *Cochrane Database Syst Rev* 2013 Nov 5; 11:CD000023.
 20. ROBERTSON KA, VOLMINK JA, MAYOSI BM. Antibiotics for the primary prevention of acute rheumatic fever: a meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord* 2005; 5: 11.
 21. AGUÑA M, BENADOF D, JADUE C, HORMAZABAL JC, ALARCÓN P, CONTRERAS J, ET AL. *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina asociado a la comunidad (SARM-AC): comunicación de los primeros cuatro casos pediátricos descritos en Hospital de Niños Roberto del Río. *Rev Chilena Infectol* 2015; 32: 250-6.
 22. NORIEGA LM, GONZÁLEZ P, HORMAZÁBAL JC, PINTO C, CANALS M, MUNITA JM, ET AL. *Staphylococcus aureus* comunitario resistente a cloxacilina: Comunicación de los primeros cinco casos descritos en Chile. *Rev Med Chile* 2008; 136: 885-91.
 23. DONLAN RM, COSTERTON JW. Biofilm: survival mechanisms of clinical relevant microorganisms. *Clin Microb Rev* 2002; 15: 167-93.
 24. DUPIN C, TAMANAI-SHACOORI Z, EHRMANN E, DUPONT A, BARLOY-HUBLER F, BOUSARGHIN L, ET AL. Oral Gram-negative anaerobic bacilli as a reservoir of β -lactam resistance genes facilitating infections with multiresistant bacteria. *Int J Antimicrob Agents* 2015; 45: 99-105.
 25. ROSENFELD RM, SCHWARTZ SR, CANON CR, ET AL. Clinical practice guideline: Acute otitis externa. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2014; 150: S1
 26. ROSENFELD RM, PICCIRILLO JF, CHANDRASEKHAR SS, ET AL. Clinical practice guideline (update): adult sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2015; 152: S1.
 27. OHYAMA M, FURUTA S, UENO K, KATSUDA K, NOBORI T, KIYOTA R, ET AL. Ofloxacin otic solution in patients with otitis media: an analysis of drug concentrations. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1999; 125: 337.
 28. NWABUISI C, OLOGE FE. Pathogenic agents of chronic suppurative otitis media in Ilorin, Nigeria. *East Afr Med J* 2002; 79: 202.
 29. MELTZER EO, HAMILOS DL, HADLEY JA, LANZA DC, MARPLE BF, NICKLAS RA, ET AL. Rhinosinusitis: Establishing definitions for clinical research and

- patient care. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2004; 131: S1-62.
30. FOKKENS WJ, LUND VJ, MULLOL J, ET AL. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology* 2012; 50: 1-12.
 31. TAN T, LITTLE P, STOKES T. Guideline Development Group. Antibiotic prescribing for self limiting respiratory tract infections in primary care: summary of NICE guidance. *BMJ* 2008; 337: a437.
 32. FALAGAS ME, KARAGEORGIOPOULOS DE, GRAMMATIKOS AP, MATTHAIIOU DK. Effectiveness and safety of short vs. long duration of antibiotic therapy for acute bacterial sinusitis: a meta-analysis of randomized trials. *Br J Clin Pharmacol* 2009; 67: 161-71.
 33. KINGDOM TT, SWAIN RE JR. The microbiology and antimicrobial resistance patterns in chronic rhinosinusitis. *Am J Otolaryngol* 2004; 25: 323-8.
 34. SNOW V, MOTTUR-PILSON C, COOPER RJ, HOFFMAN JR. Principles of appropriate antibiotic use for acute pharyngitis in adults. *Ann Intern Med* 2001; 134: 506-8.
 35. ROGGEN I, VAN BERLAER G, GORDTS F, PIERARD D, HUBLIOUE I. Centor criteria in children in a paediatric emergency department: for what it is worth. *BMJ Open* 2013; 3.
 36. REVEIZ L, CARDONA AF. Antibiotics for acute laryngitis in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 5: CD004783.
 37. FICA A, DIAZ JC. Enfoque diagnóstico y terapéutico de los pacientes adultos con sospecha de sinusitis aguda. *Rev Chil Infect* 2003; 20: 184-92.
 38. CHOW AW, BENNINGER MS, BROOK I, BROZEK JL, GOLDSTEIN EJC, HICKS LA, ET AL. IDSA clinical practice guideline for acute bacterial rhinosinusitis in children and adults. *Clin Infect Dis* 2012; 54: e72-112.
 39. SHULMAN ST, BISNO AL, CLEGG HW, GERBER MA, KAPLAN EL, LEE G, ET AL. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of group A Streptococcal pharyngitis: 2012 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2012; 55: e86-102.
 40. FICA A. Faringoamigdalitis estreptocócica en adultos y adolescentes. *Rev Chil Infect* 2002; 19: 79-91.
 41. EBELL MH, SMITH MA, BARRY HC, IVES K, CAREY M. The rational clinical examination. Does this patient have strep throat? *JAMA* 2000; 284: 2912-8.
 42. RUBIN GRANDIS J, BRANSTETTER BF 4TH, YU VL. The changing face of malignant (necrotising) external otitis: clinical, radiological, and anatomic correlations. *Lancet Infect Dis* 2004; 4: 34-9.
 43. BERNSTEIN JM, HOLLAND NJ, PORTER GC, MAW AR. Resistance of Pseudomonas to ciprofloxacin: implications for the treatment of malignant otitis externa. *J Laryngol Otol* 2007; 121: 118-23.
 44. SMITH JA, DANNER CJ. Complications of chronic otitis media and cholesteatoma. *Otolaryngol Clin North Am* 2006; 39: 1237-55.
 45. MARTEL F, MORENO C, IÑIGUEZ R, FERNÁNDEZ R, ROSENBLÜT A. Complicaciones de rinosinusitis aguda en niños del Hospital Sótero del Río. *Rev Otorrinolaringol Cir Cabeza Cuello* 2008; 68: 16-20.
 46. HIDAKA H, KURIYAMA S, YANO H, TSUJI I, KOBAYASHI T. Precipitating factors in the pathogenesis of peritonsillar abscess and bacteriological significance of the Streptococcus milleri group. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2011; 30: 527-32.
 47. GALIOTO NJ. Peritonsillar abscess. *Am Fam Physician* 2008; 77: 199-202.
 48. KIEFF DA, BHATTACHARYYA N, SIEGEL NS, SALMAN SD. Selection of antibiotics after incision and drainage of peritonsillar abscesses. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1999; 120: 57-61.
 49. OLIVER ER, GILLESPIE MB. Chapter 14: Deep neck space infections. Flint PW, Haughey BH, Lund VJ, Niparko JK, Richardson MA, Robbins KT, Thomas JR, editors. Cummings Otolaryngology-Head and Neck Surgery, 5th ed. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2010, p. 201-8.