

Otitis externa maligna con diseminación hematógica de *Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenémicos

Malignant otitis externa with hematogenous spread of carbapenem resistant *Pseudomonas aeruginosa*

Gino Patrón-Ordóñez^{1,2,a}, Jerry Chacón Alania^{2,b}, María Isabel Anticona-Sayán^{3,c}, Cristhian Pedro Resurrección-Delgado^{4,d}, Carolina Cucho-Espinoza^{1,5,e}

¹ Instituto de Investigaciones en Ciencias Biomédicas, Universidad Ricardo Palma. Lima, Perú.

² Departamento de Medicina Interna, Hospital Nacional Dos de Mayo. Lima, Perú

³ SANNA, Centro Clínico Miraflores. Lima, Perú.

⁴ Servicio de Enfermedades Infecciosas y Tropicales, Hospital Nacional Dos de Mayo. Lima, Perú.

⁵ Servicio de Microbiología e Inmunología, Hospital Nacional Dos de Mayo. Lima, Perú.

^a Médico internista. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3302-360X>

^b Médico residente de medicina interna. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4465-1430>

^c Médica endocrinóloga. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2020-9138>

^d Médico infectólogo. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9649-2369>

^e Médica patóloga clínica. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3529-4830>

An Fac med. 2023;84(2):196-200. / DOI: <https://doi.org/10.15381/anales.v84i2.24720>.

Correspondencia:

Gino Patrón Ordóñez
gino.patroni@urp.edu.pe

Recibido: 7 de febrero 2023

Aprobado: 5 de mayo 2023

Publicación en línea: 30 de mayo 2023

Conflictos de interés: Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Fuente de financiamiento: Autofinanciado.

Contribuciones de autoría: GPO ha participado en la concepción y diseño del artículo, recolección de datos, su análisis, redacción del artículo, revisión crítica y aprobación de la versión final. JChA ha participado en la concepción del artículo, recolección de datos, revisión crítica y aprobación de la versión final. MAS, CRD y CCE han participado en la redacción del artículo, revisión crítica y aprobación de la versión final. Todos los autores acuerdan asumir responsabilidad por lo publicado.

Citar como: Patrón-Ordóñez G, Chacón J, Anticona-Sayán M, Resurrección-Delgado C, Cucho-Espinoza C. Otitis externa maligna con diseminación hematógica de *Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenémicos. An Fac med. 2023; 84(2):196-200. DOI: <https://doi.org/10.15381/anales.v84i2.24720>.

Resumen

Pseudomonas aeruginosa en una bacteria Gram negativa no fermentadora que produce diversos tipos de infecciones severas en inmunocompetentes e inmunodeprimidos. Una de estas infecciones es la otitis externa maligna, la cual se presenta principalmente en personas con diabetes mellitus y puede tener una evolución tórpida cursando con osteomielitis de base de cráneo y parálisis de nervios craneales. El tratamiento es individualizado y principalmente conservador con antibioticoterapia guiada por cultivo. La bacteria aislada en la mayoría de los casos reportados es sensible a los antibióticos anti-pseudomónicos. Reportamos un caso de presentación inusual de otitis externa maligna por *Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenémicos con evidencia sugerente de compromiso bilateral y en el cual se aisló al mismo germen en urocultivo y hemocultivos, lo que indicaría una diseminación hematógica del microorganismo.

Palabras clave: Otitis Externa; Infecciones por *Pseudomonas*; Farmacorresistencia Bacteriana (fuente: DeCS BIREME).

Abstract

Pseudomonas aeruginosa is a non-fermenting Gram-negative bacterium that produces several types of severe infections in immunocompetent and immunosuppressed patients. One of these infections is malignant otitis externa, which occurs mainly in people with diabetes mellitus and can have a torpid evolution coursing with osteomyelitis of skull base and cranial nerve palsies. Treatment is individualized and mainly conservative with culture-guided antibiotic therapy, with isolated pseudomonas being sensitive to anti-pseudomonal antibiotics in the majority of reported cases. We report a case of unusual presentation of malignant otitis externa caused by *Pseudomonas aeruginosa* resistant to carbapenems with suggestive evidence of bilateral involvement and in which the same germ was isolated in urine and blood cultures, which would indicate hematogenous dissemination of the microorganism.

Keywords: Otitis externa; *Pseudomonas* Infections; Drug Resistance, Bacterial (source: MeSH NLM).

INTRODUCCIÓN

La otitis externa maligna (OEM) es una infección severa que afecta principalmente a personas con diabetes mellitus y tiene una importante morbimortalidad ^(1,2). Su diagnóstico es clínico-radiológico ⁽³⁾ y puede presentar complicaciones como osteomielitis de base de cráneo con parálisis de nervios craneales ⁽¹⁾.

Su principal etiología es la bacteria *Pseudomonas aeruginosa* ⁽²⁾, su tratamiento es con antibióticos anti-pseudomónicos como fluoroquinolonas y beta-lactámicos ^(1,4). Muy pocos casos de resistencia a fluoroquinolonas han sido reportados y ninguno con resistencia a carbapenémicos ^(5,6). Cuando existe evidencia de complicaciones como osteomielitis puede ser necesario el tratamiento quirúrgico ⁽⁷⁾.

Se presenta un caso de OEM por *Pseudomonas aeruginosa*, con evidencia de diseminación hematológica al ser aislada en urocultivo y hemocultivos. A nuestro conocimiento es el primer caso publicado de este patrón de infección y con resistencia a carbapenémicos, por lo que este reporte tiene como objetivo resaltar esta forma inusual de presentación.

Para el presente reporte, se obtuvo el consentimiento informado de parte de un familiar directo del paciente, quien estuvo de acuerdo con lo estudiado y el contenido del reporte. A su vez, se tuvieron los permisos institucionales para la revisión de la historia clínica.

REPORTE DE CASO

Varón de 66 años, natural y procedente de Tarma, región de Junín, Perú. Tiene antecedentes familiares de diabetes mellitus tipo 2, ingresó por emergencia con 14 días de enfermedad caracterizada por poliuria, polidipsia, polifagia, astenia y en las últimas horas somnolencia y dificultad respiratoria.

Al ingreso tenía temperatura de 36,7°C, estuvo hipotenso, taquicárdico, taquipneico y somnoliento. Se le encontró una lesión necrótica en pabellón auricular izquierdo (Figura 1), con otorrea y secreción seropurulenta retroauricular. El conducto auditivo externo (CAE) derecho estuvo ocupado por material costroso sin visualizarse la membrana del tímpano. El

paciente no refirió el tiempo de evolución de este cuadro.

Respecto a los resultados de laboratorio, en las primeras 48 horas se observó hiperglicemia y retención nitrogenada. Los gases arteriales y electrolitos séricos revelaron acidosis metabólica anion gap elevado, osmolaridad sérica elevada, hipernatremia y hiperkalemia. El hemograma tuvo leucopenia sin desviación izquierda y plaquetopenia moderada. La proteína C reactiva y la procalcitonina tuvieron concentraciones elevadas. El examen de orina inicial mostró cetonuria, glucosuria y microhematuria (Tabla 1). La tomografía espiral multicorte de tórax mostró consolidaciones lobares en ambas bases con broncograma aéreo. Se tomaron muestras de hemocultivos y urocultivo.

Se diagnosticó choque séptico por neumonía severa, debut de diabetes mellitus 2 con crisis hiperglucémica mixta (cetoacidosis diabética más estado hiperglucémico hiperosmolar), injuria renal aguda y úlcera infectada en oído izquierdo. Se le trató con fluidoterapia, noradrenalina e insulina rápida en infusión endovenosa, antibioticoterapia empírica con meropenem 500 mg endovenoso (EV) cada 12 horas (h), según mejoría de la función renal se le indicó 1000 mg EV cada 12 h. Se corrigió el medio interno e inició ventilación mecánica invasiva. A las 48 horas los resultados de hemocultivos y urocultivo tomados al ingreso fueron negativos.

Se observó mejoría parcial al final de la primera semana con disminución de marcadores inflamatorios; sin embargo, hacia la segunda semana hubo empeoramiento clínico con aumento de marcadores inflamatorios y glucemia de difícil manejo. En el laboratorio de control se obtuvo examen de orina que revela leucocituria (Tabla 1), y se tomaron nuevas muestras para urocultivo y hemocultivos.

Los hemocultivos se procesaron en frascos BD BACTEC™ Plus Aerobic/F incubándose a 37°C en el equipo BD BACTEC™, estos fueron positivos a 24 y 27 horas para bacilos Gram negativos, realizándose subcultivo en agar Mac Conkey observándose colonias de bacterias no fermentadoras. La muestra de orina con coloración Gram también identificó bacilos Gram negativos, observándose en el urocultivo sembrado en agar CLED colonias sugerentes de *Pseudomonas spp.* La

identificación de colonias en ambos casos se realizó en el equipo BD Phoenix™100 mediante sustratos cromogénicos, fluorogénicos, y con fuentes de carbono, aislandose *Pseudomonas aeruginosa*.

Los antibiogramas fueron procesados en el equipo BD Phoenix™100 mediante microdilución en caldo. En el hemocultivo y urocultivo se encontró resistencia a aminoglucósidos, fluoroquinolonas y carbapenémicos, sensibilidad intermedia a piperacilina/tazobactam y sensibilidad a colistina por método de pre-difusión y concentración inhibitoria mínima según el *Clinical and Laboratory Standards Institute* (Tabla 2). A los 15 días de hospitalización se inició el tratamiento con colistina 300 mg EV en dosis de carga y luego 150 mg EV cada 12 h.

A los 2 días del inicio de colistina, se realizó toma de cultivo de secreción de lesión descrita en oído izquierdo, aislandose *Pseudomonas aeruginosa* con el mismo perfil de sensibilidad en los hemocultivos y urocultivo (Tabla 2). El paciente fue diagnosticado con OEM por *Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenémicos con diseminación hematológica, ampliándose el tratamiento con colistina durante 4 semanas y posteriormente con piperacilina/tazobactam 4,50 g cada 6 h por 2 semanas completando 6 semanas en total.



Figura 1. Lesión costrosa necrótica en hélix y anti-hélix de pabellón auricular izquierdo. Se observa también un borde inflamatorio alrededor de la lesión.

Tabla 1. Evolución de los exámenes de laboratorio durante la hospitalización

Estudio laboratorial	Al ingreso	A las 48 horas	A la primera semana	A la segunda semana	A la tercera semana	A la cuarta semana	A la octava semana
Hemograma							
Hemoglobina (g/dL)	15,10	13,90	13,50	10,90	10,00	9,70	9,10
Leucocitos (mm ³)	3660	4410	6080	4290	8570	5730	7680
Plaquetas (mm ³)	67 000	21 000	99 000	86 000	88 000	281 000	362 000
Glucosa (mg/dL)	925	242	105	240	155	110	105
Urea (mg/dL)	128	175	178	128	34	29	25
Creatinina (mg/dL)	4,10	4,86	4,80	1,50	0,81	0,67	0,65
Electrolitos							
Sodio (mmol/L)	160	139	148	152	137	135	139
Potasio (mmol/L)	3,70	6,0	3,80	3,20	4,20	3,20	3,40
Cloro (mmol/L)	119	119	126	131	108	106	108
Osmolaridad sérica (mOsm/Kg)	393	321	332	339	288	281	288
Anion gap (mEq/L)	34	6	12	3	14	10	12
Análisis de gases arteriales							
pH	7,25	7,40	7,29	7,37	7,39	7,42	7,39
Bicarbonato (mEq/L)	10,30	19,90	13,80	21,30	19,20	22,50	21,80
Lactato (mmol/L)	3,10	0,80	0,90	2,30	1,4	1,0	0,70
Proteína C reactiva (mg/L)	227		39	245	270	66	15
Procalcitonina (ng/mL)	2,20			2,71			0,022
Examen de orina							
Cuerpos cetónicos	2+			Negativos			
Glucosa	4+			4+			
Nitritos	Negativos			Positivos			
Leucocitos /HPF	2			255			
Hematíes /HPF	10			23			
Cultivos							
Urocultivo	Negativo			Se aísla <i>P. aeruginosa</i>			
Hemocultivo		Negativo x 2		Se aísla <i>P. aeruginosa</i>			Negativo x 2
Secreción ótica				Se aísla <i>P. aeruginosa</i>			

HPF: campo de gran aumento

La tomografía mostró otomastoiditis bilateral, signos de perforación timpánica izquierda y secreción en oído medio derecho, además de sinusitis maxilar derecha y etmoidal bilateral, sin erosión ósea (Figura 2A). La resonancia magnética de oído encontró secreción líquida en ambas celdas mastoideas y en T2 aumento de intensidad en región preauricular y retroauricular izquierda, no encontrándose alteraciones en el trayecto de nervios craneales (Figura 2B).

Con 6 semanas de tratamiento antibiótico, una debridación local y al observar mejoría clínica, hemocultivos de

control negativos, controles de glicemia y marcadores inflamatorios adecuados el paciente fue dado de alta.

DISCUSIÓN

Pseudomonas aeruginosa es un bacilo Gram negativo, no fermentador de glucosa, capaz de causar infecciones comunitarias e intrahospitalarias en huéspedes inmunocompetentes e inmunosuprimidos. Pueden ocasionar infecciones graves que comprometen la vida⁽⁸⁾ y por su capacidad de generar resistencia a anti-

bióticos de última línea es considerado un germen prioritario por la Organización Mundial de la Salud⁽⁹⁾.

La OEM es una infección progresiva y severa originada entre las porciones ósea y cartilaginosa del CAE. Puede afectar tejidos adyacentes y huesos de la base del cráneo⁽¹⁾, complicándose con parálisis de nervios craneales, meningitis, abscesos cerebrales y trombosis de senos venosos y yugular interna^(2,10).

Como en nuestro paciente, afecta principalmente a mayores de 65 años, la

Tabla 2. Patrón de sensibilidad del antibiograma de *Pseudomonas aeruginosa* aislada en hemocultivos, urocultivo y cultivo de secreción ótica izquierda, en 3 muestras, a la segunda y tercera semana de hospitalización.

Antibiótico	Concentración inhibitoria mínima	Sensibilidad
Amikacina	>32	Resistencia
Cefepima	>16	Resistencia
Ceftazidima	>16	Resistencia
Ciprofloxacino	>2	Resistencia
Colistina	≤1	Sensible
Gentamicina	>8	Resistencia
Imipenem	>8	Resistencia
Levofloxacino	>4	Resistencia
Meropenem	>32	Resistencia
Piperacilina/Tazobactam	32/4	Intermedia

diabetes está presente hasta en 90% de los casos y predispondría a esta infección, debido a la alcalinización del pH del cerumen, la disminución de la quimiotaxis y produciendo hipoperfusión por microangiopatía^(2,10). Un trauma, la exposición a agua o cirugía local pueden estar presentes como antecedentes⁽⁵⁾.

Su etiología principal es *Pseudomonas aeruginosa* (90%), reportándose también *Apergillus* spp, *Staphylococcus* meticilino-resistente y bacilos Gram negativos⁽²⁾. El diagnóstico etiológico requiere el cultivo más antibiograma de secreción de oído⁽⁵⁾, lo cual fue realizado.

El diagnóstico se basa en el antecedente de diabetes y la presentación de otalgia intensa de predominio nocturno (100%), edema de CAE (98%), otorrea (93%), sordera (45%), presencia de tejido de granulación en el CAE (45%) y rara vez fiebre (10%). Se ha descrito un tiempo de enfermedad promedio de 4 semanas⁽³⁾. Otros signos incluyen trismo y dolor en la articulación temporomandibular^(3,5). El compromiso bilateral, como en el caso presentado, es inusual⁽¹¹⁾.

La parálisis de nervios craneales sugiere OEM severa por la presencia de osteomielitis de base de cráneo⁽¹⁾. La parálisis del VII nervio es la más común

(15%), asociándose su presencia a mayor mortalidad y estancia prolongada^(2,10). En nuestro caso no se encontraron estas complicaciones.

La tomografía detecta osteomielitis del hueso temporal⁽¹⁾, mientras que la resonancia magnética evalúa tejidos blandos circundantes, expansión intracraneal y edema de médula ósea (que precede a la osteítis), ambos son estudios complementarios⁽³⁻⁵⁾. El compromiso radiológico de senos paranasales o de la articulación temporomandibular debe alertar la posibilidad de etiología fúngica⁽¹²⁾, la que fue descartada en nuestro paciente. Otras técnicas como la tomografía por emisión de positrones tienen una sensibilidad de 96% y especificidad de 91% para el descarte de osteomielitis de base del cráneo⁽²⁾.

Tal como se hizo y a fin de evitar demora en el inicio del tratamiento, el diagnóstico de OEM podría plantearse ante la presencia de al menos 3 de los siguientes 5 hallazgos⁽⁴⁾: otitis externa persistente; presencia de tejido de granulación en CAE; radiología con osteomielitis en CAE, base de cráneo o compromiso de celdas mastoideas; compromiso de nervios craneales; y *Pseudomonas aeruginosa* aislada en cultivo de secreción de oído.

Los hallazgos clínico-radiológicos dividen a la OEM en 3 estadios clínicos de progresión (Tabla 3)⁽⁴⁾. El caso reportado corresponde al estadio I. El tratamiento es individualizado y conservador con antibioterapia empírica inicial y luego guiada por cultivo. El ciprofloxacino es la elección, debido a su acción anti-pseudomónica y buena biodisponibilidad ósea, otras alternativas son piperacilina/tazobactam, ceftazidima y carbapenems^(1,4). La duración recomendada mínima es de 6 semanas, variando en función a la evolución clínica y de marcadores inflamatorios^(3,5). En casos de osteomielitis de base de cráneo, el tratamiento llega a 3-6 meses^(2,10). El patrón de sensibilidad de este caso correspondió a *Pseudomonas aeruginosa* resistente de difícil tratamiento (PA-DTR), término propuesto por la *Infectious Diseases Society of America*. Nuestro caso fue tratado exitosamente con colistina y piperacilina/tazobactam. Otras opciones recomendadas para el manejo de PA-DTR incluyen ceftolozano/tazobactam

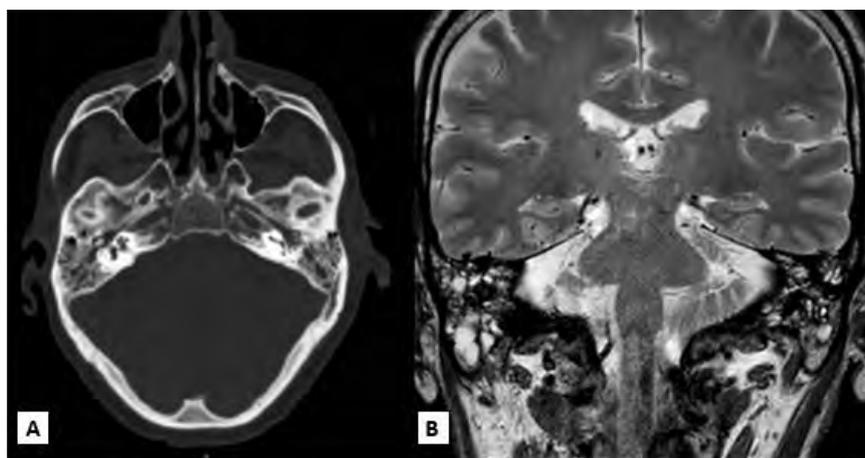


Figura 2. Exámenes radiológicos. **A.** Tomografía de hueso temporal y **B.** Resonancia magnética en T2 donde se observa ocupación de ambas celdas mastoideas en relación con otomastoiditis bilateral. No se encontró evidencia de osteomielitis.

Tabla 3. Estadios clínico-radiológicos de la otitis externa maligna

Estadio	Descripción
I	Infección del canal auditivo externo y tejido adyacentes con dolor severo, con o sin compromiso del nervio facial.
II	Extensión de la infección con osteítis de huesos temporal y de la base de cráneo, o compromiso de varios nervios craneales.
III	Presencia de meningitis, empiema epidural, empiema subdural o absceso cerebral.

tam, ceftazidima/avibactam e imipenem/cilastatin/relebactam, antibióticos que requieren corrección de dosis según la función renal y que no se encuentran en el petitorio nacional, por lo que no son de fácil disponibilidad^(13,14).

La mayoría de reportes de OEM muestran *Pseudomonas* sensibles a betalactámicos⁽¹⁵⁾, no han sido descritos casos de OEM con bacteremia e ITU simultáneas por *Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenémicos, y con resistencia puntual a ciprofloxacino, gentamicina y cefalosporinas, y con la severidad de nuestro reporte^(5,6,16). La mala evolución clínica asociada a farmacoresistencia en *Pseudomonas aeruginosa* se debería principalmente a una terapia antimicrobiana inicial inadecuada y a las comorbilidades del huésped, sin embargo, se han identificado factores de virulencia que podrían contribuir a un aumento de la mortalidad^(14,17). En nuestro país existen estudios que tipifican genéticamente a la *Pseudomonas* resistente a carbapenémicos, sin embargo, no se especifican casos de OEM^(18,19).

Concluimos que el origen de la bacteriemia fue la OEM, ya que esta lesión se presentaba desde el ingreso con un tiempo de enfermedad no definido, con resultados de urocultivo y hemocultivos iniciales negativos, y no fue hasta la segunda semana que por la evolución tórpida se repiten urocultivo, hemocultivos y posteriormente cultivo de secreción ótica izquierda, aislándose en las 3 muestras *Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenémicos.

El manejo quirúrgico se considera en parálisis de nervios craneales, osteomielitis y no respuesta a antibióticos por al menos 2 semanas, variando desde debridación local como en nuestro caso, hasta mastoidectomía^(2,7). El uso de oxígeno hiperbárico es

una opción terapéutica en casos severos y refractarios, su indicación es controversial^(1,3). Se reportan recurrencias hasta 15-20% de los casos recomendándose el seguimiento hasta un año después del tratamiento⁽³⁾. La mortalidad varía entre 5% a 42%, esta es mayor en pacientes con parálisis de nervios craneales⁽⁴⁾.

En conclusión, la OEM debe sospecharse en pacientes con diabetes mellitus, otalgia severa persistente y cambios inflamatorios en oído externo, la radiología complementa el diagnóstico y la toma de cultivo de secreción es obligatoria, para luego de iniciado el tratamiento antibiótico empírico este sea guiado por cultivo. En el caso de tratarse de una PA-DTR la demora en el inicio de un antibiótico adecuado sumado a las comorbilidades del paciente pueden hacer que la evolución sea grave. Este es el primer caso reportado de OEM por *Pseudomonas* resistente a carbapenémicos con diseminación hematológica al tener un probable compromiso bilateral y aislarse el mismo germen en urocultivo y hemocultivos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Hopkins ME, Bennett A, Henderson N, MacSween KF, Baring D, Sutherland R. A retrospective review and multi-specialty, evidence-based guideline for the management of necrotising otitis externa. *J Laryngol Otol.* 2020;134(6):487-92. DOI:10.1017/S0022215120001061
- Treviño-González JL, Reyes-Suárez LL, Hernández de León JE. Malignant otitis externa: An updated review. *Am J Otolaryngol.* 2021;42(2):102894. DOI:10.1016/j.amjoto.2020.102894
- Hasnaoui M, Ben Mabrouk A, Chelli J, Larbi Ammari F, Lahmar R, Toumi A, et al. Necrotising otitis externa: A single centre experience. *J Otol.* 2021;16(1):22-6. DOI:10.1016/j.joto.2020.07.005
- Di Lullo AM, Russo C, Piroli P, Petti A, Capriglione P, Cantone E, et al. Malignant Otitis Externa: Our Experience and Literature Review. *Am J Case Rep.* 2020;21:e925060. DOI:10.12659/AJCR.925060
- Hutson KH, Watson GJ. Malignant otitis externa,

- an increasing burden in the twenty-first century: review of cases in a UK teaching hospital, with a proposed algorithm for diagnosis and management. *J Laryngol Otol.* 2019;133(5):356-62. DOI:10.1017/S0022215119000604
- Ena-Muñoz J, Burgos-Sánchez A. Otitis externa maligna causada por *Pseudomonas aeruginosa* resistente a ciprofloxacino. *Rev Esp Casos Clin Med Intern.* 2018;3:19-21. DOI:10.3218/reccmi.a3s1a9
 - Peled C, Parra A, El-Saied S, Kraus M, Kaplan DM. Surgery for necrotizing otitis externa-indications and surgical findings. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2020;277(5):1327-34. DOI:10.1007/s00405-020-05842-x
 - Pestaña MÍ, del Pozo JL. Infecciones por bacilos Gram negativos no fermentadores: *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. y *Stenotrophomonas maltophilia*. *Med - Programa Form Médica Contin Acreditado.* 2018;12(50):2931-40. DOI:10.1016/j.med.2018.02.010
 - Díaz Santos E, Mora Jiménez C, del Río-Carballo L, Vidal-Cortés P. Treatment of severe multi-drug resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Med Intensiva Engl Ed.* 2022;46(9):508-20. DOI:10.1016/j.medine.2022.06.014
 - Khan MA, Quadri SAQ, Kazmi AS, Kwatra V, Ramachandran A, Gustin A, et al. A Comprehensive Review of Skull Base Osteomyelitis: Diagnostic and Therapeutic Challenges among Various Presentations. *Asian J Neurosurg.* 2018;13(4):959-70. DOI:10.4103/ajns.AJNS_90_17
 - Lamry NA, Mison K, Tengku Kamaldin TMI, Aziz A, Salim R. Synchronous Occurrence of Bilateral Malignant Otitis Externa: Report of a Rare Case. *Korean J Fam Med.* 2021;42(6):483-6. DOI:10.4082/kjfm.20.0071
 - Bhalla D, Bhalla AS, Manchanda S. Can imaging suggest the aetiology in skull base osteomyelitis? A systematic literature review. *Pol J Radiol.* 2021;86:e309-21. DOI:10.5114/pjr.2021.106470
 - Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, Mathers AJ, van Duin D, Clancy CJ. Infectious Diseases Society of America Guidance on the Treatment of Extended-Spectrum β -lactamase Producing Enterobacterales (ESBL-E), Carbapenem-Resistant Enterobacterales (CRE), and *Pseudomonas aeruginosa* with Difficult-to-Treat Resistance (DTR-P. *aeruginosa*). *Clin Infect Dis.* 2021;72(7):e169-83. DOI:10.1093/cid/ciaa1478
 - Horcajada JP, Montero M, Oliver A, Sorli L, Luque S, Gómez-Zorrilla S, et al. Epidemiology and Treatment of Multidrug-Resistant and Extensively Drug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Infections. *Clin Microbiol Rev.* 2019;32(4):e00031-19. DOI:10.1128/CMR.00031-19
 - Chiappe A, Astocondor L, Chávez G, García Y, Montalvo R. Otitis externa maligna con ectima gangrenoso en un paciente con infección por VIH. *Infectio.* 2016;20(1):38-41. DOI:10.1016/j.infect.2015.06.003
 - Sekar R, Raja K, Ganesan S, Alexander A, Saxena SK. Clinical and Current Microbiological Profile with Changing Antibiotic Sensitivity in Malignant Otitis Externa. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2022;74(Suppl 3):4422-4427. DOI:10.1007/s12070-021-03068-9
 - Matar GM, Ramlawi F, Hijazi N, Khneisser I, Abdelnoor AM. Transcription levels of *Pseudomonas aeruginosa* exotoxin a gene and severity of symptoms in patients with otitis externa. *Curr Microbiol.* 2002;45(5):350-4. DOI:10.1007/s00284-002-3703-z
 - Mayta-Barrios MM, Ramirez-Illescas JJ, Pampa-Espinoza L, Yagui-Moscoso MJ, Mayta-Barrios MM, Ramirez-Illescas JJ, et al. Caracterización molecular de carbapenemasas en el Perú durante el 2019. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* 2021;38(1):113-8. DOI:10.17843/rpmesp.2021.381.5882
 - Tickler IA, Torre JCGDL, Alvarado L, Obradovich AE, Tenover FC. Mechanisms of carbapenemase-mediated resistance among high-risk *Pseudomonas aeruginosa* lineages in Peru. *J Glob Antimicrob Resist.* 2022;31:135-40. DOI: 10.1016/j.jgar.2022.08.018