

Otología y Neurotología

Alloiococcus otitidis y su rol en la otopatía serosa

Alloiococcus otitidis and its role in the otitis media with effusion
Alloiococcus otitidis e seu papel na otitis media com efusão

Dr. Ricardo Aldo Yanco ⁽¹⁾; Dr. Juan Alles ⁽²⁾

Resumen

Introducción: La otopatía serosa es generalmente considerada como una continuación directa del proceso inflamatorio que ocurre durante los episodios prolongados o recurrentes de otitis media aguda. El cultivo de fluido de oído medio en niños con esta patología, identifica en un 50-60% de los casos a tres gérmenes: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Moraxella catharralis*. Algunos autores utilizando técnicas no convencionales, han sugerido a *Alloiococcus otitidis* como un germen adicional, quien fuera descrito inicialmente por Faden y Dryja en 1989.

Métodos: Se realizó una búsqueda bibliográfica en la base de datos MEDLINE entre los meses de enero a julio de 2016, utilizando las palabras claves *Alloiococcus otitidis*, *biofilm*, *oído medio*, *microbiología* y *otopatía serosa*, encontrándose 57 artículos que coincidieran con dichos términos. Fueron seleccionadas 34 citas bibliográficas.

Resultados: Su frecuente localización, su identificación en efusiones de larga duración y de apariencia mucóide y su asociación con células inflamatorias le sugieren un papel protagónico gracias a su facilidad de formar biofilm.

Conclusiones: Entender que las infecciones bacterianas crónicas están relacionadas a biofilms es fundamental en el desarrollo de estrategias racionales para su tratamiento y prevención.

Palabras clave: *Alloiococcus otitidis*, biofilm, oído medio, microbiología, otopatía serosa.

Summary

Introduction: the otitis media with effusion is generally regarded as a direct continuation of the inflammatory process that occurs during prolonged

or recurrent episodes of acute otitis media. The culture of middle ear fluid of children with this disease, identified in 50-60% of cases three organisms: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catharralis*. Some authors, using unconventional techniques, have suggested *Alloiococcus otitidis* as an additional germ, who was initially described by Faden and Dryja in 1989.

Methods: A bibliographic search was performed in the MEDLINE database from January to July 2016, using the keywords *Alloiococcus otitidis*, *biofilm*, *middle ear*, *microbiology* and *serous otopathy*, with 57 articles matching those terms. 34 bibliographic citations were selected.

Results: Their common location, identification in effusions durable and mucoid appearance and association inflammatory cells would suggest a major role thanks to its ease of forming biofilm.

Conclusion: Understand that chronic bacterial infections are related to biofilms is essential in the development of rational strategies for treatment and prevention.

Key words: *Alloiococcus otitidis*, *biofilm*, *middle ear*, *microbiology*, *otitis media with effusion*.

Resumo

Introdução: otopatía serosa é geralmente considerado como uma continuação directa do processo inflamatório que ocorre durante episódios prolongados ou recorrentes de otite média aguda. A cultura do fluido do ouvido médio de crianças com esta doença, identifica em 50-60% dos casos três organismos: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* e *Moraxella catharralis*. Alguns autores, utilizando técnicas não convencionais, ter sugerido

1. Jefe del Servicio de Otorrinolaringología.

2. Médico de Planta del Servicio de ORL.

Hospital Bernardino Rivadavia. C.A.B.A. Argentina.

Mail de contacto: dr.yanco@gmail.com

Fecha de envío: 2 de febrero de 2017- Fecha de aceptación: 15 de febrero de 2017.

a *Alloiococcus otitidis* como um germe adicional, que foi inicialmente descrita por Faden e Dryjaem, 1989.

Metodos: a pesquisa bibliográfica foi realizada na base de dados medline de janeiro a julho de 2016, utilizando as palavras-chave *alloiococcus otitidis*, biofilme, do ouvido médio, microbiologia e otopatía serosa, sendo 57 itens correspondentes a esses termos. Entre eles foram selecionados 34 referências.

Resultados: Sua localização frequente, identificação em derrames aparência de longa duração e mucóide e associação com células inflamatórias sugeriria um papel de liderança graças à sua facilidade de formação de biofilme.

Conclusão: entenda que as infecções bacterianas crônicas estão relacionados com biofilmes é essencial para o desenvolvimento de estratégias racionais para tratamento e prevenção.

Palabras-chave: *Alloiococcus otitidis*, biofilme, ouvido médio, microbiologia, otopatía serosa.

Introducción

La otopatía serosa es la presencia de líquido en el oído medio sin signos o síntomas de infección aguda. Se calcula que en el primer año de vida más del 50% de los niños tendrán algún episodio de otopatía serosa, ascendiendo al 60% a los 2 años y al 90% a los 4 años(1). La mayoría de los episodios (75-90%) se resuelven espontáneamente en 3 meses; no obstante, 30-40% de los niños tienen episodios recurrentes y 5-10% de los mismos tienen episodios que duran más de un año. La otopatía serosa es generalmente considerada como una continuación directa del proceso inflamatorio que ocurre durante los episodios prolongados o recurrentes de otitis media aguda (2). Existe consenso en que la clave de su fisiopatología reside en la disfunción de la tuba auditiva; es así que el déficit en los mecanismos de clearance de oído medio permitiría la persistencia del líquido de efusión. Diversos factores influyen negativamente en este *clearance*: disfunción mucociliar, edema de mucosa, gradiente de presión desfavorable e hiperviscosidad de la efusión por formación de biofilms. La otopatía serosa es la principal causa de hipoacusia adquirida en la infancia y su persistencia se asocia a un retraso significativo del lenguaje. El tipo de hipoacusia generalmente es conductivo, pudiendo agregarse un componente perceptivo dado por la perilaberintitis que eventualmente llega a desarrollarse al traspasar moléculas proinflamatorias (prostaglandinas y leucotrienos) la ventana redonda. La exposición crónica a estos

metabolitos del ácido araquidónico puede llevar a hipoacusia neurosensorial temporal o permanente.

El cultivo de fluido de oído medio en niños con otopatía serosa utilizando técnicas convencionales identifica en un 50-60% de los casos a tres gérmenes: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Moraxella catharralis*. No obstante, a partir de la introducción de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) que detecta ADN bacteriano en las efusiones, diversos reportes han sugerido a *Alloiococcus otitidis* (AO) como un germen adicional(3). En las últimas décadas se ha postulado a este patógeno como agente causal de la persistencia de efusiones de oído medio (4).

Métodos

Se realizó una búsqueda bibliográfica en la base de datos MEDLINE entre los meses de enero a julio de 2016, utilizando las palabras claves *Alloiococcus otitidis*, *biofilm*, *oído medio*, *microbiología* y *otopatía serosa*, encontrándose 57 artículos que coincidieran con dichos términos. Fueron seleccionadas 34 citas bibliográficas.

Resultados

Microbiología de *Alloiococcus otitidis*

Alloiococcus otitidis fue descrito inicialmente por Faden y Dryja en 1989 (Universidad de Nueva York). Ellos reportaron en 10 niños con fluidos de oído medio, cocos gram positivos no clasificados previamente dispuestos con diplococos o tétradas, de lento crecimiento. El cultivo del líquido requirió 2 a 5 días en agar sangre a 37°C y dio origen a un coco en el 70% de los cultivos puros y en el 30% en cultivos mixtos. El organismo en cuestión era único y se distinguía de *Aerococci*, Gemellas, enterococos y micrococos. Creció en solución de cloruro de sodio al 6,5% y en agar bilis esculina, no haciéndolo en medios anaerobios ni a 45°C. Era catalasa e hipurato positivo, pero telurito, tetrazolio y piruvato negativo. Cuando Aguirre y colaboradores (1992) realizaron el primer análisis filogenético de AO, llegaron a la conclusión de que era la única especie conocida del género.

Bosley(5) aisló las primeras 19 colonias de AO a partir de muestras de líquido de efusión de oído medio recogidas mediante timpanostomía. Aunque eran beta-lactamasa negativos, AO demostró niveles intermedios de resistencia a los betalactámicos, incluyendo las cefalosporinas de espectro extendido, y fueron resistentes a trimetoprima-sulfametoxazol y eritromicina.

***Alloicoccus otitidis* y biofilm**

Las bacterias existen en la naturaleza bajo dos formas o estados: a) bacterias planctónicas, de libre flotación, y b) bacterias biofilm, en colonias de microorganismos sésiles. Desde los tiempos de Koch, bacteriólogos y clínicos se han abocado al estudio de los gérmenes planctónicos, libremente suspendidos, y descritos en base a sus características de desarrollo en medios de cultivos adecuados. Esto se ha debido, entre otras razones, al hecho de que la investigación de los biofilms bacterianos es singularmente más difícil que aquélla respecto a las bacterias planctónicas. Desafortunadamente, este enfoque centrado en el desarrollo de estas últimas en cultivos de laboratorio es una condición que tiene escasa relación con los ambientes microbianos verdaderos y ha limitado la comprensión respecto a las interacciones entre bacterias y huéspedes (6). Tan sólo una muy pequeña fracción de las bacterias se halla en forma planctónica o de libre flotación, y las bacterias biofilm son diferentes a las planctónicas. Se postula que el 99% de todas las células bacterianas existen en calidad de biofilms, y tan sólo 1% vive en estado planctónico (7).

Donlan(6) efectuó una descripción ampliamente aceptada de un biofilm, estableciendo que es “una comunidad microbiana sésil, caracterizada por células que están adheridas irreversiblemente a un sustrato o interfase, unas con otras, encerradas en una matriz de sustancias poliméricas extracelulares que ellas han producido, y exhiben un fenotipo alterado en relación con la tasa de crecimiento y transcripción génica”. Recientemente, dos grandes avances han incrementado substancialmente la comprensión de los biofilms: (a) la utilización del microscopio láser con focal, que ha permitido caracterizar la ultraestructura del biofilm, y (b) la investigación de los genes involucrados en la adhesión celular y la formación de biofilm(6).

La adhesión bacteriana a superficies ha sido reconocida por varias décadas. Ya por los años '70, los microbiólogos plantearon que, probablemente, la mayor parte de las bacterias en la naturaleza existía en estado de biofilm. Sin embargo, la terapia de la mayoría de las infecciones humanas continúa aún basada en el estudio de las minoritarias bacterias planctónicas libre flotantes. Los biofilms se crean cuando las bacterias libre flotantes perciben una superficie, se adhieren a ella y, a continuación, elaboran señales químicas para coordinar la diferenciación y formación de una estructura, incluyendo el desarrollo de una cubierta polisacárida protectora (8). Toda comunidad microbiana desarrollada

en biofilm es única en su género, aunque algunos atributos estructurales pueden, generalmente, ser considerados universales. Los biofilms están estructurados principalmente por grandes colonias de bacterias sésiles incrustadas en una matriz polimérica extracelular (glicocálix). Las células bacterianas, que componen el 15%-20% del volumen, no se dividen al interior de los biofilms, lo cual podría atribuirse al hecho de adoptar un fenotipo alterado, diferente al de las mismas bacterias en estado de libre flotación.

Los biofilms bacterianos representan una antigua estrategia de supervivencia procariótica. Esto es debido a que las bacterias logran ventajas significativas al proporcionarles los biofilms protección frente a fluctuaciones medioambientales de humedad, temperatura y pH, al igual que concentrando nutrientes y facilitando la eliminación de desechos. Registros efectuados en fósiles revelan que procariotes han estado viviendo en biofilms por más de tres billones de años. Las bacterias biofilm presentan una organización estructural que las hace resistentes a los mecanismos de defensa del huésped. Los biofilms, revestidos con exopolisacáridos y conteniendo múltiples microcolonias bacterianas en su interior, se convierten en estructuras demasiado grandes como para ser fagocitadas, reduciendo la accesibilidad del sistema inmune a las bacterias. Por añadidura, el biofilm provee de una barrera física que aumenta la resistencia de patógenos a las defensas del huésped, como opsonización, lisis por complemento y fagocitosis. En rigor, los biofilms provocan respuestas inmunes celular y humoral, demostradas por la identificación de citoquinas liberadas por leucocitos expuestos a biofilm. Sin embargo, debido a su aislamiento del entorno por la matriz y su reducido estado metabólico, esta respuesta sistémica es muy pequeña(6). Otra ventaja, extremadamente importante desde el punto de vista clínico, es que las bacterias biofilm son muy resistentes a los antibióticos, siendo capaces de sobrevivir frente a concentraciones antibióticas miles de veces mayores respecto a las bacterias planctónicas. Para intentar explicar esta resistencia se han planteado diversas hipótesis: penetración incompleta o lenta del antibiótico en el biofilm, una baja actividad metabólica de las bacterias biofilm, cambios genéticos y formación de esporas (9).

Es importante destacar que el marcado descenso en el metabolismo, especialmente en el núcleo de los biofilms, puede hacer muy dificultoso el cultivo *in vitro*. En la actualidad, los diagnósticos moleculares basados en amplificación de ácidos nucleicos

proveen los medios para detectar e identificar estas bacterias; tecnologías avanzadas como la microscopía de enfoque con láser (CLSM) permiten a los investigadores obtener imágenes de todo el espécimen y combinado con técnicas de hibridación *in situ* (FISH), determinar la especie de la bacteria visualizada. Se están desarrollando nuevas tecnologías, como microscopía de campo atómico, pero el *gold standard* actual en imagenología de biofilms es la combinación de CLSM y FISH.

La capacidad de formar biofilm no parece restringirse a ningún grupo específico de microorganismos y, en la actualidad, se considera que bajo condiciones ambientales adecuadas la inmensa mayoría de las bacterias, independiente de la especie, puede existir dentro de biofilms adheridos a superficies en una interfase sólida/líquida, incluyendo organismos importantes en enfermedades otorrinolaringológicas, tales como *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella Spp.*, *Staphylococcus aureus* y *Alloiococcus otitidis*. Esta adhesión a una superficie húmeda, ya sea inerte o viviente, es de carácter irreversible, esto es, el biofilm no logra ser removido mediante lavado suave (6, 7). En Otorrinolaringología, gradualmente se está evidenciando que los biofilms poseerían un rol importante en la amigdalitis crónica, la sinusitis crónica, el colesteatoma y las infecciones asociadas a dispositivos, tales como tubos de timpanostomía, prótesis vocales y tubos endotraqueales y en derrame crónico en oído medio (10).

El comportamiento de los patógenos en otitis media aguda se ajusta bastante bien con los principios microbiológicos clásicos: las bacterias son cultivables en la mayoría de los casos, y la terapia antimicrobiana tiene un efecto significativo en los síntomas clínicos. En cambio, en otitis media con derrame el comportamiento de los patógenos no es tan claro. Los cultivos a menudo no muestran desarrollo, la terapia antibiótica posee escaso o nulo efecto en la resolución y la duración de la enfermedad es, con frecuencia, prolongada. Las evidencias respecto a la formación de biofilm en derrame crónico de oído medio están comenzando a arrojar luces en muchos de estos misterios (8).

Discusión

El rol de *Alloiococcus otitidis* en la otopatía serosa. Reseña de la última década.

Hendolin y colaboradores (11) estudiaron 67 efusiones de oído medio de 48 pacientes pediátricos durante la colocación de tubos de ventilación.

La PCR fue positiva en 57 efusiones de oído medio (85,1%): 31 (46,3%) para AO, 12 (17,9%) *Haemophilus influenzae*, 25 (37,3%) *Moraxella catarrhalis* y 14 (20,9%) para *Streptococcus pneumoniae*. Los cuatro microorganismos mostraron similar distribución en efusiones de distinta duración ($p=0,72$) y en diferentes tipos de efusiones ($p=0,59$). Solamente la proporción de *Moraxella catarrhalis* fue menor si hubo reciente tratamiento antibiótico. ($p<0,05$). AO fue detectado con mayor frecuencia en asociación con alguno de las otras tres especies (15 de 19, -78,9%-) que las otras especies entre sí (4 de 19, -21,1%-, $p<0,001$), sugiriendo que la asociación de AO con alguna de las otras tres especies implica que este organismo podría aumentar la colonización bacteriana del oído medio.

Rotta Pereira y colaboradores(12), sobre 128 efusiones de oído medio obtenidas mediante timpanocentesis de 75 niños entre 9 meses y 10 años analizadas mediante PCR y cultivo, no aislaron AO en los medios, no obstante, identificaron AO mediante PCR en el 52,3% de los pacientes.

Leskinen(13) detectó AO en el 25% (30 de 118) de pacientes con efusión de oído medio a punto de partida de otitis media aguda. Los niños mayores a 2 años evidenciaron mayor porcentaje de positividad para el germen (37%; 22 de 59) que los menores a 2 años (14%; 8 de 59) (prueba *chi-cuadrado*, $p<0,01$). Los mismos autores(14), en 2002, habían reportado, sobre 123 muestras de líquido de efusión de oído medio, que el ADN de AO se encontraba en 25 (20%) de los pacientes, destacando que previamente todos los cultivos para AO habían sido negativos. La presencia del germen fue más elevada en aquellos pacientes cuyo fluido de oído medio permaneció más de 3 meses ($p=0,03$). AO se encontró con mayor frecuencia en derrames mucosos que en derrames seromucosos (30 vs. 9%; $p=0,015$).

Ashhurst Smith y colaboradores(15), en Australia, identificaron mediante cultivo la colonización de AO en niños con OME indígenas (10/22, 45%) y no indígenas (10/28, 36%); con la particularidad que todas las cepas eran sensibles a penicilina pero 14/20 (70%) resistentes parcial o totalmente a eritromicina. El mismo autor(16), en 2014, aisló mediante PCR, partículas de ADN en el 50% de 78 niños con otopatía serosa.

De Miguel Martínez (17) reportó un 72,5% (29 sobre 40 casos estudiados) de colonización por AO de fluidos de oído medio en pacientes menores de 12 años con otopatía serosa, siguiendo en orden de frecuencia *Haemophilus influenzae no B* (17,24 %),

Staphylococcus aureus (2%) y *Streptococcus pneumoniae* (1%). Los reportes más actuales señalan porcentajes que fluctúan entre 42,3% (18), 25,7% (19) y 26% (20), en estudios que abarcaban la identificación del germen entre 50 y 245 pacientes con otopatía serosa mediante PCR.

La otitis media con efusión ha sido durante largos años considerada como una patología no infecciosa debida a la disfunción de la tuba auditiva. No obstante, mediante diversas técnicas de microbiología, se ha logrado sucesivamente aislar bacterias en los fluidos de oído medio cuyo rol en la otopatía serosa se encuentra bajo tela de juicio(21). *Alloiooccus otitidis*, hallado en relevante porcentaje en dichas efusiones en reportes de todo el mundo desde su aislamiento e identificación, es señalado como un agente que, dada su capacidad de producir biofilm y de asociarse con otros gérmenes patógenos de oído medio, se constituye como un eslabón fundamental en la persistencia de efusión de oído medio que presenta característicamente esta patología.

Inmunología y *Alloiooccus otitidis*

Tarkkanen y colaboradores(22) estudiaron la activación de células mononucleares de sangre periférica y tejido adenoideo en presencia de AO mediante citometría de flujo. La expresión del marcador de proliferación asociado a superficie CD-69 se midió en linfocitos B, en linfocitos T CD-4 helper y CD-8 citotóxicos mediante citometría de flujo, corroborando la estimulación bacteriana sobre la expresión de aquella molécula.

Harimaya y colaboradores(23) sugirieron que los patrones de expresión de CD 69 en linfocitos periféricos B o T (Th1) que promueven la producción de citoquina pro inflamatorias tales como interleuquina (IL)-12 o interferón gamma (IFN- γ) luego de la estimulación con AO fue semejante al mecanismo desarrollado por *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Moraxella catharralis*, sugiriendo que AO tiene un potencial inmunogénico suficiente para modular la respuesta del huésped, similar al de aquellas bacterias, y también sugieren que la inmunogenicidad de AO es muy similar, en la respuesta inmunitaria temprana, a la de los tres principales patógenos del oído medio. Estos mismos autores en 2007(24) reportaron la producción de IL-8 mediada por activación de una cascada de proteínas quinasas por parte de células mononucleares, bajo el estímulo de AO in vitro; estímulo que del mismo modo induce *Streptococcus pneumoniae*. Mediante *western blot*(25) de líquido de oído medio de pacientes con cultivo positivo para AO, detectó la producción de

IgA secretoria, IgG2 e IgM anti-*Alloiooccus otitidis*. El *western blot* del sonicado bacteriano evidenció varias bandas de proteína bacteriana denominadas A1-A11, siendo los determinantes antigénicos principales A5, A6 y A11. A partir de ello sugirieron que la respuesta inmune local se desarrolla luego de la infección de la bacteria del oído medio. Por su parte, Konishi y colaboradores(26) reportaron que AO es un ligando de los receptores *Toll-like 2* y las colectinas, los cuales ejercen un efecto estimulante sobre la fagocitosis de la bacteria por parte de las células macrófagas.

Estrategias terapéuticas futuras contra *Alloiooccus otitidis*

Harimaya y colaboradores (27) reportaron la presencia de AO en efusiones de oído medio de pacientes que habían sido tratados por otitis media aguda u otitis media efusiva con antibióticos betalactámicos o eritromicina, evidenciando la insuficiente efectividad de los mismos a la hora de eliminar al germen.

Es preciso tener presente que los antibióticos utilizados rutinariamente en clínica han sido seleccionados por su actividad frente a bacterias planctónicas. Lo anterior es debido a que los estudios de sensibilidad o antibiogramas que se realizan habitualmente están diseñados para medir la susceptibilidad de la bacteria crecida de forma planctónica, sin tener en cuenta que los resultados obtenidos pueden no extrapolarse a cuando AO crece en el interior de un biofilm. Las mismas propiedades que hacen a AO resistente a antibióticos y al sistema inmune, también la torna difícil de cultivar *in vitro*. Asimismo, el tratamiento de la infección por AO se presenta más complejo aún, dada la elevada resistencia que ha presentado este germen a distintos antibióticos.(17)

El reconocimiento de que el biofilm es responsable de un grupo significativo de enfermedades humanas posibilita la búsqueda de enfoques novedosos para el tratamiento y la prevención, como podría ser el inhibir la adhesión mediante la alteración de la superficie. Una alternativa para disminuir la fijación a superficies incluye uso de agentes quelantes, que limitan el hierro, el cual es necesario para la adhesión de los *pili* bacterianos(28). El xilitol, un alcohol natural del azúcar administrado bajo la forma de jarabe o goma de mascar, ha mostrado una efectividad clínica significativa en prevenir caries y disminuir la incidencia de otitis media en niños, posiblemente vía reducción de mecanismos de adhesión bacteriana(29). Debido a que la resis-

tencia que presenta el biofilm depende de la agregación de bacterias en comunidades multicelulares, una estrategia puede ser desarrollar terapias que rompan su estructura multicelular. Si la multicelularidad del biofilm es derrotada, las defensas del huésped pueden ser capaces de resolver la infección logrando, de esta manera, restituir la eficacia de los antibióticos. Terapias potenciales incluyen enzimas que disuelvan los polímeros de la matriz, reacciones químicas que bloqueen la síntesis de la matriz del biofilm y el empleo de análogos de proteínas y péptidos señalizadores que interfieran con la comunicación célula a célula, indispensables para la formación de un biofilm(9).

Se ha identificado una molécula denominada "furanona", producida por el alga *Delisea pulcra*, con una estructura similar a las acil-homoserina-lactonas. Estas moléculas bloquean la formación de biofilm. En la actualidad se intenta desarrollar inhibidores de la formación de biofilm basados en derivados de la furanona, ya que esta molécula es extremadamente tóxica (30).

En fase de investigación también se encuentra la aplicación tópica en el oído medio de una solución de miel de Manuka al 4%, sustancia natural, atóxica y de bajo costo, que posee propiedades antimicrobianas y antibiofilm a merced de su contenido en peróxido de hidrógeno y metilglyoxal(31).

Los antibióticos macrólidos inhiben la síntesis de polisacáridos y, de esta manera, degradan la protección de la superficie del biofilm. Estos antimicrobianos podrían además tener un efecto inmunomodulador logrando impedir señales bacterianas(32, 33). Finalmente, otras dos estrategias promisorias son cambios en el microambiente a través de inhibición competitiva por otras bacterias (por ejemplo estreptococos alfa) o incremento de la tensión de oxígeno (verbigracia, en pacientes con tubos de timpanostomía)(8). El énfasis se está poniendo en el tratamiento de la superficie de los tubos de fluoroplástico, que son considerados los más efectivos en la prevención de la contaminación de biofilms, debido a su ionización. (34)

Conclusiones

La etiología de la otopatía serosa no está completamente elucidada, postulándose un rol en la patogénesis para los agentes infecciosos. La identificación de los mismos es útil para la selección adecuada de los antimicrobianos a utilizar. Sin embargo, la terapia antibiótica dirigida hacia AO se dificulta por la creciente resistencia que ha eviden-

ciado el germen, lo cual enfatiza la importancia de la comprensión del mismo en la fisiopatología de la OME.

La frecuente localización de *Alloiooccus otitidis* en el oído medio, su identificación en efusiones de larga duración y de apariencia mucoide y su asociación con células inflamatorias le sugieren un papel patogénico.

El reconocer que las infecciones bacterianas crónicas en ORL tienen relación con los biofilms ha promovido el ímpetu del desarrollo de nuevas tecnologías para el estudio, la prevención y el tratamiento de los biofilms. Entender que las infecciones bacterianas crónicas están relacionadas a biofilms es fundamental en el desarrollo de estrategias racionales para su tratamiento y prevención.

La autores no manifiestan conflictos de interés.

Bibliografía

- Hogan SC, Stratford KJ, Moore DR. Duration and recurrence of otitis media with effusion in children from birth to 3 years. Prospective study using monthly otoscopy and tympanometry. *BMJ* 1997; 314:350-3.
- Juhn S, Paparella M, Kim C, Goycoolea M, Giebink G. Pathogenesis of otitis media. *Ann OtolRhinolLaryngol* 1977; 86: 481-92.
- De Baere T, Vanechoutte M, Deschaght P, Huyghe J, Dhooze I. The prevalence of middle ear pathogens in the outer ear canal and the nasopharyngeal cavity of healthy young adults. *ClinMicrobiol Infect*. 2010 Jul;16(7):1031-5. Epub 2009 Nov 6.
- Tano K, von Essen R, Eriksson PO, Sjöstedt A. *Alloiooccus otitidis*-otitis media pathogen normal bacterial flora? *APMIS*. 2008 Sep;116(9):785-90.
- Bosley GS, Whitney AM, Pruckler JM, Moss CW, Daneshvar M, Sih T, Talkington DF. Characterization of ear fluid isolates of *Alloiooccus otitidis* from patients with recurrent otitis media. *J ClinMicrobiol*. 1995 Nov;33(11):2876-80.
- Donlan RM. Biofilms: Microbial life on surfaces. *Emerg Infect Dis* 2002; 8 (9): 881-90.
- Sanclément JA, Webster PI, Thomas J, Ramadan HH. Bacterial biofilms in surgical specimens of patients with chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 2005; 115: 578-82.
- Scott C, Manning SC. Basics of biofilm in clinical otolaryngology. *Ear Nose Throat J* 2003; 82 (suppl): 18-20.
- Stewart PS, Costerton JW. Antibiotic resistance of bacteria in biofilms. *Lancet* 2001; 358: 135-8.
- Chole RA, Faddis BT. Anatomical evidence of microbial biofilms in tonsillar tissues: A possible mechanism to explain chronicity. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2003; 129: 634-6.
- Hendolin PH, Kärkkäinen U, Himi T, Markkanen A, Ylikoski J. High incidence of *Alloiooccus otitis* in otitis media with effusion. *Pediatr Infect Dis J*. 1999 Oct;18(10):860-5.

12. M. Beatriz Rotta Pereira; Vlademir Cantarelli; Denise Rotta Ruttkay Pereira; Sady Selaimen da Costa. Prevalência elevada do *Alloiococcus otitidis* na otite média com efusão através da PCR simultânea. *Rev. Bras. Otorrinolaringol.* vol.70 no.2 São Paulo Mar./Apr. 2004.
13. Leskinen K, Hendolin P, Virolainen-Julkunen A, Ylikoski J, Jero J. *Alloiococcus otitidis* in acute otitis media. *Int J PediatrOtorhinolaryngol.* 2004 Jan;68(1):51-6.
14. Leskinen K, Hendolin P, Virolainen-Julkunen A, Ylikoski J, Jero J. The clinical role of *Alloiococcus otitidis* in otitis media with effusion. *Int J PediatrOtorhinolaryngol.* 2002 Oct 21;66(1):41-8.
15. Ashhurst-Smith C, Hall ST, Walker P, Stuart J, Hansbro PM, Blackwell CC. Isolation of *Alloiococcus otitidis* from Indigenous and non-Indigenous Australian children with chronic otitis media with effusion. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2007 Oct;51(1):163-70. Epub 2007 Jul 31.
16. Ashhurst-Smith C1, Hall ST, Burns CJ, Stuart J, Blackwell CC. In vitro inflammatory responses elicited by isolates of *Alloiococcus otitidis* obtained from children with otitis media with effusion. *Innate Immun.* 2014 Apr;20(3):320-6. doi: 10.1177/1753425913492181. Epub 2013 Jun 28.
17. de Miguel Martínez I, Ramos Macías A, Masgoret Palau E. Bacterial implication in otitis media with effusion in the childhood. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2007 Nov;58(9):408-12.
18. Deng X, Hui L, Yang N, Jiang X. Four bacterial studies on children with chronic otitis media with effusion. *Lin Chung Er Bi Yan HouTouJing WaiKeZaZhi.* 2014 Oct;28(19):1457-60.
19. Farajzadah Sheikh A, Saki N, Roointan M, Ranjbar R, Yadyad MJ, Kaydani A, Aslani S, Babaei M, Goodarzi H. Identification of *Alloiococcus otitidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* and *Haemophilus influenzae* in Children With Otitis Media With Effusion. *Jundishapur J Microbiol.* 2015 Mar 21;8(3):e17985. doi: 10.5812/jjm.17985. eCollection 2015.
20. Holder RC, Kirse DJ, Evans AK, Whigham AS, Peters TR, Poehling KA, Swords WE, Reid SD. Otopathogens Detected in Middle Ear Fluid Obtained during Tympanostomy Tube Insertion: Contrasting Purulent and Non-Purulent Effusions. *PLoS One.* 2015 Jun 3;10(6):e0128606. doi: 10.1371/journal.pone.0128606. eCollection 2015.
21. De Miguel Martínez I, Macías AR. Serous otitis media in children: implication of *Alloiococcus otitidis*. *OtolNeurotol.* 2008 Jun;29(4):526-30.
22. Tarkkanen J, Himi T, Harimaya A, Carlson P, Ylikoski J, Mattila PS. Stimulation of adenoidal lymphocytes by *Alloiococcus otitidis*. *Ann OtolRhinolLaryngol.* 2000 Oct;109(10 Pt 1):958-64.
23. Harimaya A, Himi T, Fujii N, Tarkkanen J, Carlson P, Ylikoski J, Mattila P. Induction of CD69 expression and Th1 cytokines release from human peripheral blood lymphocytes after in vitro stimulation with *Alloiococcus otitidis* and three middle ear pathogens. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2005 Mar 1;43(3):385-92.
24. Harimaya A, Koizumi J, Fujii N, Himi T. Interleukin-8 induction via NF-kappaB, p38 mitogen-activated protein kinase and extracellular signal-regulated kinase 1/2 pathways in human peripheral blood mononuclear cells by *Alloiococcus otitidis*. *Int J PediatrOtorhinolaryngol.* 2007 Sep;71(9):1465-70. Epub 2007 Jul 13.
25. Harimaya A, Takada R, Himi T, Yokota S, Fujii N. Evidence of local antibody response against *Alloiococcus otitidis* in the middle ear cavity of children with otitis media. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2007 Feb;49(1):41-5. Epub 2006 Nov 9.
26. Konishi M, Nishitani C, Mitsuzawa H, Shimizu T, Sano H, Harimaya A, Fujii N, Himi T, Kuroki Y. *Alloiococcus otitidis* is a ligand for collectins and Toll-like receptor 2, and its phagocytosis is enhanced by collectins. *Eur J Immunol.* 2006 Jun;36(6):1527-36.
27. Harimaya A, Takada R, Hendolin PH, Fujii N, Ylikoski J, Himi T. High incidence of *Alloiococcus otitidis* in children with otitis media, despite treatment with antibiotics. *J Clin Microbiol.* 2006 Mar;44(3):946-9.
28. Singh PK, Parsek MR, Greenberg EP, Welsh MJ. A component of innate immunity prevents bacterial biofilm development. *Nature* 2002; 417: 552-5.
29. Uhari M, Kontiokari T, Niemela M. A novel use of xylitol sugar in preventing acute otitis media. *Pediatrics* 1998; 102 (Pt 1): 879-84.
30. Hentzer M, Riedel K, Rasmussen TB et al. Inhibition of quorum sensing in *Pseudomonas aeruginosa* biofilm bacteria by a halogenated furanone compound. *Microbiology* 2002; 148 (Pt 1): 87-102.
31. Aron M, Akinpelu OV, Gasbarrino K, Daniel SJ. Safety of trans tympanic application of 4 % manuka honey in a chinchilla animal model *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2015 Mar;272(3):537-42. doi: 10.1007/s00405-013-2842-0. Epub 2013 Dec 14.
32. Yasuda H, Aiiki Y, Koga T, et al. Interaction between biofilms formed by *Pseudomonas aeruginosa* and clarithromycin. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37: 1749-55.
33. AI Post JC, Stoodley P, Hall-Stoodley L, Ehrlich GD. The role of biofilms in otolaryngologic infections. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2004; 12: 185-90.
34. Gabilondo FM, Eldahuk GF, Márquez CR, Murcia Yorio F. Complicaciones de tubos de ventilación. IV Manual de la Asociación Argentina de Otorrinolaringología y Fonoaudiología Pediátrica. Mayo 2011.