

Casos clínicos

Hipoacusia neurosensorial por virus Epstein Baar. Reporte de un caso

Epstein Baar virus hearing loss. A case report

Hipacacia neurosensorial por virus Epstein Barr. Relatório de um caso

Dra. Roxana Spini⁽¹⁾, Dra. Elena Arias⁽²⁾, Dra. Lucía Fernández⁽¹⁾, Dra. Mariana Juchli⁽²⁾, Lic. Ingrid Klenner⁽⁴⁾, Dra. Iole Mariani⁽³⁾, Lic. Mariana Niotti⁽⁴⁾, Lic. Verónica Politis⁽⁴⁾

Resumen

Las complicaciones neurológicas por virus Epstein-Baar son desmielinización, meningoencefalitis, encefalitis, meningitis aséptica, mielitis transversa, síndrome de Guillain Barré y parálisis de los pares craneales. La incidencia es desconocida, abarcando entre 0,4 a 37%.

El diagnóstico se basa en la clínica, las serologías, la reacción en cadena de polimerasa para virus Epstein-Baar en el líquido cefalorraquídeo y el estudio por imágenes.

Se presenta una adolescente con sintomatología completa de mononucleosis infecciosa que manifiesta neuritis óptica unilateral e hipoacusia neurosensorial bilateral.

Resultados: Reacción en cadena de polimerasa en líquido cefalorraquídeo positiva para virus Epstein-Baar, inmunoglobulinas M y G para virus Epstein-Baar positiva, e imágenes en la resonancia magnética patológica. Se discutieron tres diagnósticos diferenciales: Neuritis secundaria a virus Epstein-Baar, esclerosis múltiple y neurinoma del acústico. Las otoemisiones (negativas), la logaudiometría (patología retrococlear) en una primera instancia podría corresponder a cualquiera de los diagnósticos diferenciales. El seguimiento confirmó una complicación neurológica: neuritis.

Palabras clave: Virus Epstein-Baar, hipoacusia, complicación neurológica, meningitis, neuritis óptica.

Abstract

The spectrum of neurologic conditions caused by Epstein-Barr virus is very wide: meningitis, encephalitis, aseptic meningitis, cerebellitis, myelitis, cranial nerve palsies, radiculopathies, Guillain-Barre's syndrome, sleep and behavioral abnormalities. The reported incidence of neurologic complications varies from 0.4% to 37.3%.

The diagnosis is based on clinical, serology, polymerase chain reaction for Epstein-Barr virus in the cerebrospinal fluid and imaging.

The aim of this study is to present a teenager with infectious mononucleosis symptom and unilateral optic neuritis and bilateral sensorineural hearing loss.

Results: Positive in Epstein-Barr virus cerebrospinal fluid polymerase chain reaction and immunoglobulin M and G, and pathological magnetic resonance imaging. Epstein Baar's neuritis, multiple sclerosis and Acoustic neuroma are discussed as differential diagnoses. The otoemissions (negative), the logaudiometry (retrocochlear pathology) in the first instance could correspond to any of the differential diagnoses. The follow-up confirmed a neurological complication: neuritis.

Key words: Epstein-Barr virus, hearing loss, neurological complication, meningitis, optic neuritis.

⁽¹⁾ Residente del Servicio de Otorrinolaringología Infantil. ⁽²⁾ División de Otorrinolaringología. ⁽³⁾ División de Oftalmología.

⁽⁴⁾ División de Audiología.

Hospital General de Niños Pedro de Elizalde. C.A.B.A. - Argentina.

Mail de contacto: spiniroxana@intramed.net

Fecha de envío: 10 de mayo de 2018 - Fecha de aceptación: 20 de agosto de 2018.

Resumo

Complicações neurológicas devido ao vírus Epstein-Baar são desmielinização, meningoencefalite, encefalite, meningite asséptica, mielite transversa, síndrome de Guillain Barré e paralisia do nervo craniano. A incidência é desconhecida, variando de 0,4 a 37%.

O diagnóstico é baseado na reação sorológica clínica, sorológica, polimerase em cadeia para o vírus Epstein-Baar no líquido cefalorraquidiano e na imagem.

Apresentamos um adolescente com sintomas completos de mononucleose infecciosa que manifesta neurite óptica unilateral e hipoacusia neurosensorial bilateral.

Resultados: Reação em cadeia da polimerase do líquido cefalorraquidiano positiva para o vírus Epstein-Baar, imunoglobulinas M e G para o vírus Epstein-Baar positivo e ressonância magnética patológica. Três diagnósticos diferenciais foram discutidos: Neurite secundária ao vírus Epstein-Baar, esclerose múltipla e neuroma acústico. As otopressões (negativas), a logaudiometria (patologia retrococlear) em primeira instância poderiam corresponder a qualquer um dos diagnósticos diferenciais. O acompanhamento confirmou uma complicação neurológica: neurite.

Palavras-chave: Vírus Epstein-Barr, perda auditiva, complicação neurológica, meningite, neurite óptica.

Introducción

El virus Epstein-Baar (VEB) pertenece a la familia de virus Herpes humano. La mononucleosis infecciosa es causada por este virus, siendo una enfermedad benigna y autolimitada en la mayoría de los casos. ^(1, 2, 3)

La sintomatología completa se observa en el 10% de niños y 70% de adolescentes. En niños es generalmente asintomática o se manifiesta con síntomas inespecíficos, pasando inadvertida. En adolescentes y adultos la mononucleosis infecciosa se caracteriza por fiebre, adenopatías generalizadas, faringitis y hepatoesplenomegalia. La presencia de linfocitosis atípica es patognomónica en pacientes con mononucleosis infecciosa. ^(1, 2)

Las complicaciones neurológicas por VEB descritas en la literatura son desmielinización, meningoencefalitis, encefalitis, meningitis aséptica, mielitis transversa, síndrome de Guillain Barré y parálisis de los pares craneales. ^(1, 3) La incidencia exacta de las mismas es desconocida. En adultos,

existen casos de compromiso neurológico como una única presentación de la infección. ⁽²⁾

Se presenta una adolescente con sintomatología completa de mononucleosis infecciosa que presenta como complicación neuritis óptica e hipoacusia bilateral.

Caso clínico

Paciente de 13 años de edad, sexo femenino, previamente sana, comienza con síndrome febril y odinofagia. Consulta a las 48 horas donde le indican amoxicilina por una faringitis pultácea. Al quinto día de evolución, por persistencia de la fiebre, y al agregarse cefalea y múltiples adenopatías cervicales le solicitan laboratorio: hemograma completo, hepatograma y prueba de Paul Bunnell (monotest) por sospecha de mononucleosis infecciosa. Al séptimo día se agrega al cuadro clínico pérdida total de la agudeza visual del ojo izquierdo en forma abrupta e hipoacusia bilateral que refiere que fue progresiva en el transcurso de 10 días. Se obtiene el resultado de laboratorio: Glóbulos blancos (GB) 4800/mm³ (linfocitos 71%), hemoglobina 10,8 g/dl, hematocrito 35%, plaquetas 75000/mm³ (DISMINUIDAS), glucemia 112, función renal (urea y creatinina) (normal), proteína C reactiva 5,54 (AUMENTADA), fosfatasa alcalina 228 U/l (AUMENTADA), aspartato aminotransferasa 98 U/l (AUMENTADA), alanina aminotransferasa 150 U/l (AUMENTADA), monotest POSITIVO, resto de hepatograma y laboratorio normal. Se confirma mononucleosis infecciosa, se suspende amoxicilina y se decide su internación por diagnóstico presuntivo de neuritis óptica (NO). Al examen físico se encuentra clínicamente estable, febril, fauces levemente congestivas, adenopatías laterocervicales dolorosas a la palpación, rash maculopapular en miembros superiores y cefalea sin signos ni síntomas meníngeos. Se realiza hisopado de fauces (negativo para *Streptococcus B* hemolítico grupo A) y se toman dos hemocultivos (negativos). Se realiza una tomografía de alta resolución (TC) de cerebro, sin evidencias de imágenes patológicas, por lo que se descartó una patología neurológica estructural.

El servicio de Oftalmología constata ojo izquierdo: agudeza visual percibe luz, defecto pupilar aferente relativo y fondo de ojo con sobre-elevación en el polo superior de la papila sin tortuosidad vascular ni congestión. Ojo derecho: normal. Con diagnóstico presuntivo de neuritis óptica retrobulbar izquierda se solicita resonancia magnética (RM) de órbita con supresión grasa y potenciales visuales para descartar enfermedad desmielinizante.

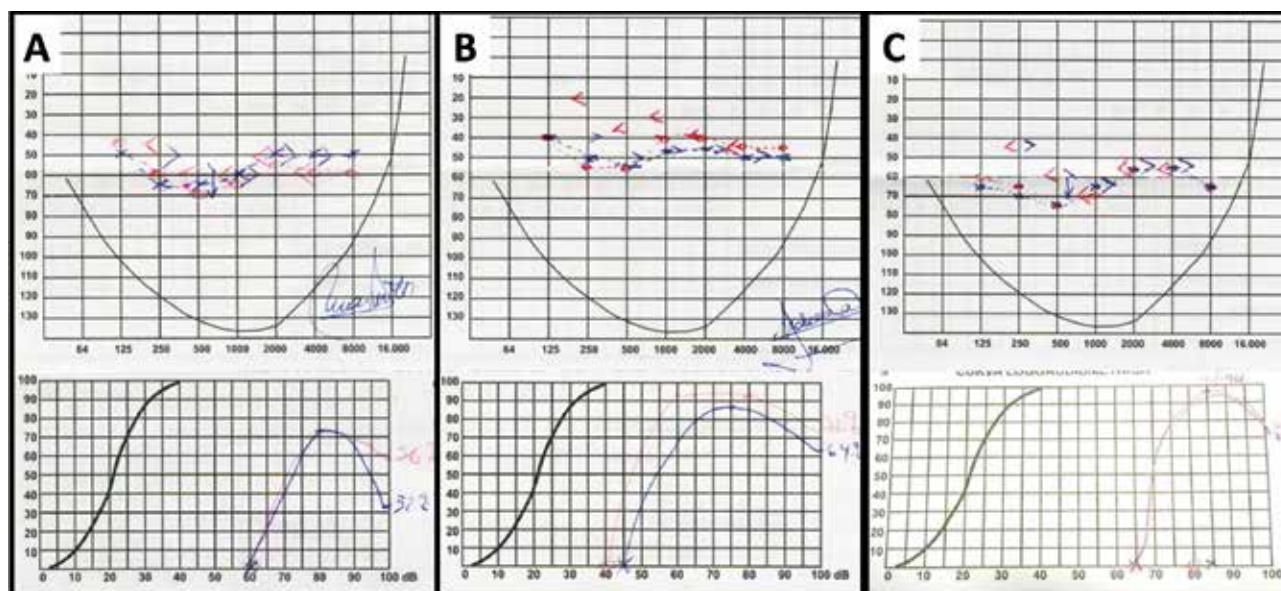


Figura 1. Audiometría y logaudiometría en toda su evolución:

A. Audiometría y logaudiometría en la primera consulta. Se detecta la hipoacusia neurosensorial plana simétrica en forma bilateral. Logaudiometría con muy mala discriminación y la presencia de roll over.

B. Audiometría y logaudiometría después de los primeros 5 pulsos de metilprednisolona. Se constata una mejoría muy leve de 10 db en la audiometría y mejoría franca en la discriminación verbal.

C. Audiometría y logaudiometría a los 2 años y medio del episodio. Se detecta hipoacusia neurosensorial severa bilateral con una logaudiometría francamente mejorada. En el momento del estudio la paciente venía ya dos años usando los otoamplifonos. Esto remarca el mejoramiento de la log con la estimulación auditiva por el uso de otoamplifonos.

El servicio de Neurología descarta compromiso de otros pares craneales y solicita RM de cerebro con y sin gadolinio con difusión y muestra de líquido cefalorraquídeo (LCR) para búsqueda de bandas oligoclonales, anticuerpos antiacuaporinas y anti-mog y para PCR VEB, enterovirus, Herpes simple (HSV) I/II y citomegalovirus (CMV).

Se interconsulta al servicio de Otorrinolaringología, examen otomicroscópico: Ambos oídos ventilados. Se realizan otoemisiones acústicas (negativas) en forma bilateral, audiometría tonal y logaudiometría donde se constata hipoacusia neurosensorial moderada/severa plana bilateral. En oído derecho: umbral de palabra a 60 db, máxima discriminación en 80 db a 72% y en 100 db a 56%. En oído izquierdo lo mismo pero en 100 db a 32%. (Figura 1) Se solicita RM de hueso temporal y ángulo pontocerebeloso con y sin gadolinio y potenciales evocados auditivos con búsqueda de umbrales (BERA) y potenciales de mediana latencia.

Durante la internación la paciente permanece en buen estado general y persistentemente febril. Se realiza punción lumbar: citoquímico de LCR informa líquido límpido e incoloro, PH 7,7, presencia de 14 elementos por campo a predominio monomorfonuclear, glucosa 54 mg/dl, cloro 117 meq/l y

proteínas 1,35 g/l. Se interpreta como patológico, y con diagnóstico presuntivo de meningitis se indica ceftriaxona 100 mg/kg/día y dexametaxona 0,6 mg/kg/día endovenoso (EV). Toxicología descarta causa toxicológica con la anamnesis y presentación unilateral de la neuritis óptica, ya que la presentación de la misma secundaria a tóxicos siempre es de afectación bilateral. El neurometabolismo sugiere conducta expectante según la evolución clínica de la paciente, ya que el cuadro clínico no coincide con enfermedades del metabolismo. Inmunología estudia la alteración de su inmunidad; solicitan dosajes de inmunoglobulinas G, A, M y E (normales) y HIV (negativo).

En el cuarto día de internación, se obtiene el resultado de LCR, cultivo de gérmenes comunes negativo y PCR VEB positivo. Así como también las serologías sanguíneas: IgM e IGG antiVCA/EA VEB positiva y IGM antiCMV dudosa (posible reacción cruzada), por lo que se reinterpreta como meningitis por VEB, se suspende la ceftriaxona (cumplió dos días) y se indican 5 pulsos de metilprednisolona 1 g/día EV. Se realiza la RM de cerebro, órbitas, oídos y ángulo pontocerebeloso con y sin gadolinio con supresión de grasa y difusión que informa dos lesiones ocupantes, en el fondo de ambos conductos auditivos internos que refuerza con contraste y lo

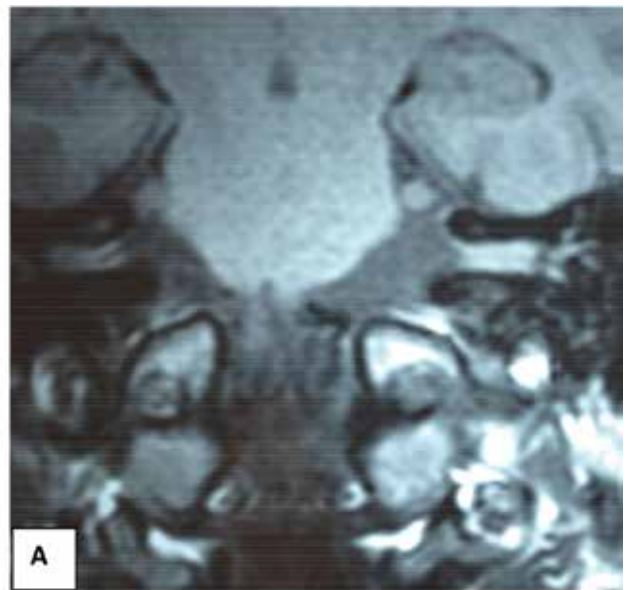
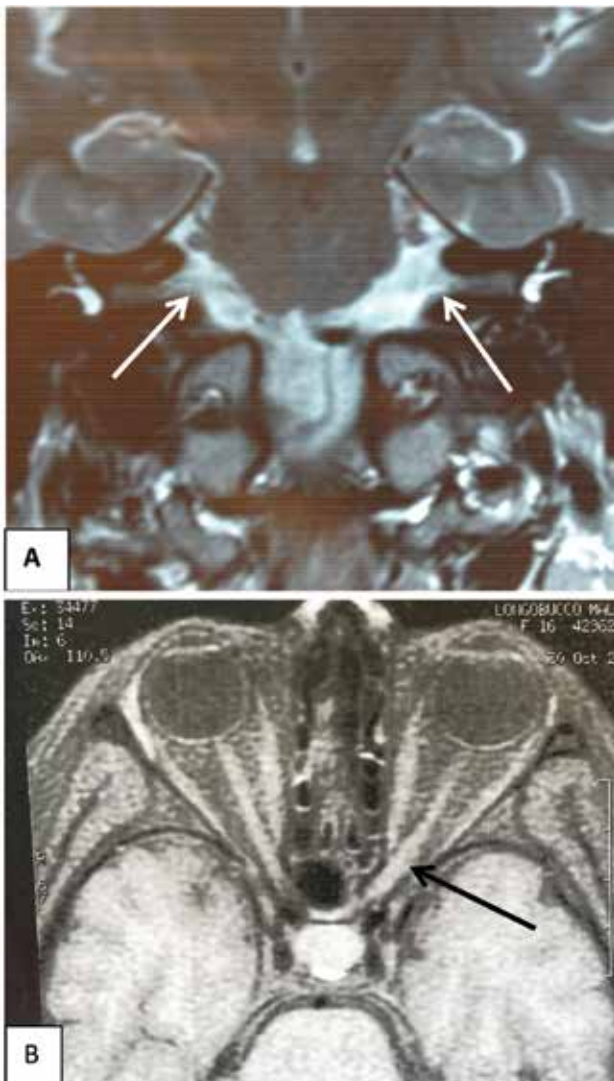


Figura 2. RESONANCIA MAGNÉTICA

A. En ambos conductos auditivos internos (CAI) se observa dos lesiones ocupantes en el fondo de ambos CAI; las cuales muestran refuerzo tras la administración de contraste.

B. En la órbita revela mayor presencia de líquido rodeando al nervio óptico izquierdo cuando se lo compara con homólogo contralateral. No existe refuerzo tras el contraste.

informan como “neurinomas del acústico bilateral”. El examen de las órbitas revela mayor presencia de líquido rodeando al nervio óptico izquierdo cuando se lo compara con el homólogo contralateral; el cual no refuerza con el contraste. El resto del parénquima encefálico es normal. (Figura 2)

A las 24 horas de comenzar con corticoides EV, permaneció afebril. Asimismo, al finalizar los pulsos de metilprednisolona, mejora la agudeza visual (registra el movimiento de la mano) y el fondo de ojo (aunque persiste la sobreelevación en el polo superior de la papila). La audiometría mejoró 10 db y hubo notable mejoría en la logaudiometría. (Figura 1) Se obtiene el resultado de los potenciales visuales donde el derecho es normal y el izquierdo no reproduce; bandas oligoclonales y otros anticuerpos previamente solicitados del LCR (negativos).

Se realiza un ateneo multidisciplinario entre Oftalmología, Neurología, Infectología y Otorrinolaringología donde se discuten los principales diagnósticos diferenciales: Enfermedad desmielinizante, neurinoma del acústico y neuritis secundaria a VEB. Se decide otorgar egreso hospitalario porque la paciente se encontraba en buen estado general y afebril y continuar con metilprednisona 1 mg/kg/día vía oral en forma ambulatoria.

La paciente se reinterna a los 15 días del primer pulso para repetir otra serie de 5 pulsos de metilprednisolona de 1 g/día EV. Se realizan controles por Oftalmología y Otorrinolaringología: Tanto la agudeza visual y el fondo de ojo como la audiometría y la logaudiometría no muestran cambios con respecto a la anterior.

La paciente se sigue por Neurología, Oftalmología y Otorrinolaringología en forma ambulatoria. Debido a retrasos administrativos de su obra social, 4 meses después se realiza los potenciales evocados auditivos de tronco estimulando con clicks no filtrados (rango frecuencial entre 3-5 khz) a una intensidad de 80 db. Informa trazado con buena configuración y reproducibilidad, tiempo de conducción periférico y central dentro de los valores normales. (Figura 3) No se realiza potenciales de mediana la-

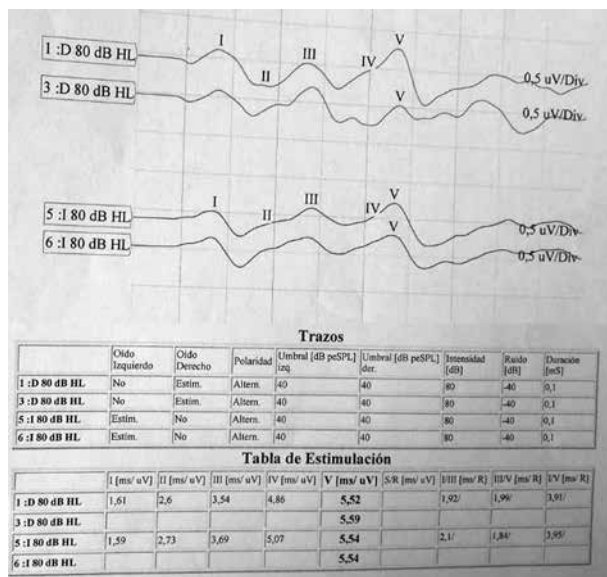


Figura 3. POTENCIALES EVOCADOS AUDITIVOS DE TRONCO: estimulando con clicks no filtrados (rango frecuencial entre 3-5 khz) a una intensidad de 80 db. Informa trazado con buena configuración y reproducibilidad, tiempo de conducción periférico y central dentro de los valores normales.

tencia ni P300 que fueron solicitados por el servicio de Otorrinolaringología. A los seis meses la paciente se equipa con otoamplifonos.

Se realiza RM de cerebro, órbitas, oídos y columna cada 6 meses. Durante 1 año y medio, en el examen de la órbitas persiste mayor presencia de LCR rodeando al nervio óptico izquierdo asociado a realce post-contraste a predominio periférico. Lo mismo sucede en la imagen de oídos, donde vuelve a identificarse una imagen de ocupación del fondo de ambos CAI y realce post-contraste. Las imágenes de encéfalo y columna siempre son normales. (Figura 2)

Actualmente, a los dos años y medio de seguimiento, la RM de cerebro, órbitas, peñasco y columna son normales. Oftalmología constata en el ojo izquierdo: Agudeza visual 5/10, motilidad normal, reflejo fotomotor alterado, visión no cromática y fondo de ojo con papila pálida (secular); mientras que el derecho normal. Otorrinolaringología constata leve empeoramiento de hipoacusia (10-20 db según la frecuencia) en la audiometría pero la logaudiometría mejorada; interpretándose secundaria a la estimulación auditiva con otoamplifonos. (Figuras 1 y 2) Neurología, dada la ausencia de nuevos brotes, desaparición de las lesiones en la RM descartan enfermedad desmielinizante e interpretan el caso como una neuritis secundario a VEB.

Discusión

Las complicaciones neurológicas abarcan entre 0,4 y 37% según diferentes autores. No hay consenso en cuanto a la patogenia de la encefalitis/meningitis por VEB. Hay una teoría en donde el VEB afecta directamente a las neuronas y/o endotelio, se replica en el cerebro y esto es confirmado por la detección de ADN virus por PCR en el LCR del sistema nervioso central. (4) La segunda teoría es que las células B infectadas por VEB en una respuesta inflamatoria liberan citoquinas produciendo injuria en el tejido circundante. (2) Y por último, las células B infectadas por VEB son atacadas por linfocitos T citotóxicos específicos para VEB, causando daño en el parénquima circundante del cerebro. (5)

La meningitis aséptica es la principal complicación neurológica. En los casos más graves, se detecta el VEB en el LCR. (6) El síntoma predominante es la cefalea que ocurre en el 24% de los pacientes. En la encefalitis, en cambio, los síntomas son heterogéneos; como cefalea, vómitos, alteración de la conciencia, meningismo, signos neurológicos focales, parálisis de nervios craneales, alteraciones en el comportamiento, alteración del lenguaje y "síndrome de Alicia en el País de las Maravillas" por alteraciones visuales y alucinaciones. (2, 7, 8,9) En cuanto a la cerebritis, el síntoma más frecuente es la ataxia. Y por último la mielitis y la radiculitis relacionadas con el VEB se presentan como dolor de espalda severo, disfunción de la vejiga y parálisis flácida de las piernas y debe diferenciarse del síndrome de Guillain-Barré.

Los hallazgos en la RM por neuroinfección por VEB abarca un espectro de imágenes: Edema, hiper/hiposeñal, ventriculomegalia y afectación tanto de la sustancia gris como la sustancia blanca del cerebro. (2,3) Los hallazgos reportados por varios autores son lesiones en el ganglio basal, el tálamo, la corteza, el cerebelo y la sustancia límbica. (10) En los casos de mielitis se observan lesiones hiperintensas como edema en la columna vertebral y raíz nerviosa. Presentan peor pronóstico las lesiones del tálamo y el sistema límbico, ya que están más frecuentemente asociados a secuelas, en comparación con las lesiones de la sustancia gris que tienen mejor pronóstico. (11)

Mazur-Melewska et al. analizaron 10 pacientes con compromiso neurológico por VEB. La población más afectada es la segunda infancia y adolescentes. Para realizar el diagnóstico se basaron en la clínica, las serologías, PCR en LCR y RM. Todos los pacientes tuvieron serologías positivas para VEB; sin embargo sólo dos pacientes tuvieron PCR en LCR positivo. La RM fue patológica en todos los

casos y en el caso de una neuritis óptica y parálisis de miembros, la RM confirmó la inflamación de la columna espinal o nervio óptico. En 4 pacientes, estas lesiones en la RM desaparecieron después de los 6 meses y 2 sufrieron secuelas como neuritis óptica, epilepsia y parálisis de los miembros.⁽²⁾

Kleines et al. asocian al VEB con la patogénesis de la esclerosis múltiple (EM), dado que existe una similitud entre VEB y antígenos neuronales (mimetismo molecular).⁽¹²⁾ En la EM se detectó: Una alta seroprevalencia del VEB, altos títulos de anticuerpos IgG-anti-VEB, un aumento de las células T en respuesta a los antígenos de VEB, y una alta tasa de células B positivas para VEB dentro de los folículos linfoides en las placas de EM. Sin embargo, esta hipótesis se encuentra en evaluación ya que en algunos estudios no pudieron confirmar el VEB en el tejido cerebral de los pacientes con EM.⁽¹³⁾ Además, la síntesis de anticuerpos intratecales en la EM es policlonal y no restringida al VEB.⁽¹⁴⁾

Actualmente no hay evidencia para apoyar el tratamiento con aciclovir en las complicaciones neurológicas por VEB. En cambio, con la terapia de pulsos de metilprednisolona hay casos reportados que resultaron beneficiosos, como el caso de esta paciente que dejó de presentar fiebre y evidenció leve mejoría tanto en la visión como en la audición.⁽²⁾

En dicho paciente se presentaron tres diagnósticos diferenciales: Neuritis secundaria a VEB, EM y neurinoma del acústico. Las otoemisiones (negativas), la audiometría en una primera instancia podría corresponder a cualquiera de los diagnósticos diferenciales. El diagnóstico presuntivo de neurinoma del acústico se basó en el informe de la primera RM de la paciente. Si bien desde el inicio las imágenes de la RM no coincidían con las imágenes típicas del neurinoma, se confirmó con el seguimiento. En cuanto a la EM, en la literatura se describe como manifestación más frecuente la presencia del vértigo (no referido por la paciente), la alteración permanente de los potenciales evocados auditivos y la presencia de recaídas (que la paciente no presentó).⁽¹⁵⁾ El seguimiento de la paciente (sin recidivas), los potenciales evocados auditivos normales y la desaparición de las lesiones en la RM en el transcurso de dos años, ayudaron a confirmar que la paciente tuvo una complicación neurológica del VEB, permaneciendo la hipoacusia y la neuritis óptica como secuelas.

Como conclusión, se atribuye el origen mixto a la hipoacusia neurosensorial: Neuritis y compromiso coclear. La neuritis se debe a la inflamación directa del nervio coclear secundaria a la meningitis.

El compromiso coclear se basa en el ingreso de toxinas en forma directa, como así también al ingreso de citoquinas circulantes (aumentadas por el componente inflamatorio de la meningitis) a través del conducto auditivo interno.

Los autores no manifiestan conflictos de interés.

Bibliografía

1. Grillo E, Da Silva R, y Barbato Filho J. Epstein-Barr virus acute encephalomyelitis in a 13 year old boy. *European Journal of Paediatric Neurology* 2008;12 :417-420.
2. Mazur-Melewska K, Bręnska I, Jonczyk-Potoczna K, Kemnitz P, et al. Neurologic Complications caused by Epstein-Barr virus in pediatric patients. *Journal of Child Neurology* 2015;1-9. Disponible en DOI: 10.1177/0883073815613563.
3. Pinto J, Carvalho S, Pereira C, Figueira C. A case of Epstein-Barr encephalitis with some curiosities. *The Neuroradiology Journal* 2015 :1-3.
4. Biebl A, Webersinke C, Traxler B, Povysil B, Furthner D, Schmitt K. Fatal Epstein-Barr virus encephalitis in a 12 year old child: an under appreciated neurological complication? *Nat Clin Pract Neurol*. 2009;5:171-174.
5. Tselis A. Epstein-Barr virus and cytomegalovirus infections. In: Jackson AC, ed. *Viral Infections of the Human Nervous System, Birkhauser Advances in Infectious Diseases*. Basel: Springer;2013.
6. Kimiya T, Yagihashi T, Shinjoh M, Kai A, Sato Y. Presence of Epstein-Barr virus in cerebrospinal fluid from patients with aseptic meningitis appears to be common. *Infection*. 2013;41:1045-1046.
7. Aji GM, Parvez Y. Fulminant Epstein Barr virus encephalitis. *Indian J Pediatr*. 2013;50:418-419.
8. Greco F, Cocuzza MD, Smilari P, Sorge G, Pavone L. Non convulsive status epilepticus complicating Epstein-Barr virus encephalitis in a child. *Case Rep Pediatr*. 2014;2014:547396.
9. Kim S, Choi H, Han Y, Choi B. Diverse etiologies manifesting auditory neuropathy characteristics from infants with profound hearing loss and clinical implications. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* 2016;86 :63-67.
10. Phowthongkum P, Phantumchinda K, Jutivorakool K, Suankratay C. Basal ganglia and brainstem encephalitis, optic neuritis, and radiculo myelitis in Epstein-Barr virus infection. *J Infect*. 2007;54:141-144.
11. Abul-Kasim K, Palm L, Maly P, Sundgren PC. The neuroanatomic localization of Epstein-Barr virus encephalitis may be a predictive factor for its clinical outcome: a case report and review of 100 cases in 28 reports. *J Child Neurol*. 2009;24:720-726.
12. Kleines M, Schiefer J, Stienen A, Blaum M, et al. Expanding the spectrum of neurological disease associated with Epstein-Barr virus activity. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2011;30:1561-1569.
13. Willis SN, Stadelmann C, Rodig SJ, Caron T, Gattenloehner S, Mallozzi SS, et al. (2009) Epstein-Barr virus infection is not a characteristic feature of multiple sclerosis brain. *Brain* 132:3318-3328.
14. Felgenhauer K, Reiber H (1992) The diagnostic significance of antibody specificity indices in multiple sclerosis and herpes virus induced diseases of the nervous system. *Clin Invest* 70:28-37.
15. Benito-Orejas J y Batuecas-Caletrío A. Manifestaciones audiovestibulares de la esclerosis múltiple. *Rev. Soc. Otorrinolaringol. Castilla Leon Cantab. La Rioja* 2015;6(9):63-76.