

La Rinosinusitis Crónica Pediátrica: ¿Una Inflamación de la Mucosa y no una Infección Bacteriana?

Julie L. Wei

Prefacio

Un excelente capítulo que resume el diagnóstico diferencial, y los tratamientos médicos y quirúrgicos de “La rinosinusitis aguda y crónica pediátrica: la perspectiva de otorrinolaringólogo”, escrito por el Dr. Scott Manning y el Dr. Luiz Bellizia Neto se puede encontrar en el X Manual IAPO de Otorrinolaringología Pediátrica. Este capítulo está escrito específicamente para sugerir una alternativa que percibimos en la rinosinusitis pediátrica crónica en los niños relativamente sanos. Me refiero a los niños que no tienen fibrosis quística, ni deficiencia o trastornos inmunitarios, ni hipersensibilidad a la aspirina, o poliposis nasal severa. El enfoque sugerido para el diagnóstico de la sinusitis crónica pediátrica, así como el uso de la irrigación nasal como tratamiento inicial primario y único se basa en la experiencia clínica de los autores con el éxito del tratamiento en más de 200 niños, así como en los resultados de la investigación de los autores. ¹

Introducción

La sinusitis aguda y crónica son problemas clínicos comunes con una morbilidad significativa que afecta la calidad de vida de las poblaciones, tanto pediátrica y adulta. De 1985 a 1992 el diagnóstico de sinusitis fue el quinto más común para los antibióticos prescritos, y el número de casos en Estados Unidos de sinusitis crónica en 1994 se estimó en 35 millones². Las infecciones de las vías respiratorias, la rinitis alérgica y la rinosinusitis se encuentran entre las más comunes razones del ausentismo laboral y la necesidad de visitar al médico.² Los costos médicos directos para el tratamiento de la sinusitis se estiman en \$ 2.4 mil millones al año y se reportan que afecta al 15% de la población.² En la población pediátrica, la rinosinusitis es un problema común que resulta frecuentemente en el uso excesivo de la terapia sistémica con antibióticos orales. Los niños suelen experimentar un estimado de 8.6 enfermedades respiratorias superiores por año, generalmente virales, y sólo el 13% se estima que resultan en una verdadera sinusitis aguda y crónica. Si no se tratan adecuadamente, pueden resultar en sintomatología de largo plazo, que incluye obstrucción nasal, congestión nasal, rinorrea mucopurulenta persistente, tos diurna y nocturna, dolores de cabeza, fatiga durante el día, e incluso exacerbación de asma mal subyacente controlada.

La mayoría de los estudios de investigación que evalúan los tratamientos médicos y quirúrgicos para la sinusitis crónica se realizan en pacientes adultos. Muchos de estos estudios evalúan la eficacia de la irrigación nasal para el alivio de los síntomas sinusales.³⁻⁷ La rinosinusitis crónica y aguda puede afectar negativamente la calidad de vida de los niños y sus cuidadores debido a los días de ausentismo escolar y a las visitas médicas frecuentes. Los múltiples ciclos de terapia sistémica con antibióticos orales y todos los efectos secundarios

negativos asociados no afectan la calidad de vida, pero son costosos y en última instancia, pueden provocar el desarrollo de organismos resistentes. La irrigación salina intranasal es subutilizada en la población pediátrica, muy probablemente debido a la presunción de que los niños no cooperarán ni la tolerarán. En los niños, la irrigación nasal, la mayoría de las veces probablemente es prescrito por los médicos como un tratamiento temporal adyuvante después de la cirugía funcional endoscópica de las cavidades sinusales (FESS - *functional endoscopic sinus surgery*). Los niños sanos pueden desarrollar inflamación crónica de las cavidades sinusales debido a la alteración en la depuración mucociliar después de las infecciones virales del tracto respiratorio superior o por la rinitis alérgica. Si la inflamación aguda, la congestión nasal y la obstrucción no se resuelve dentro de 1-2 semanas esperadas, posterior a una infección respiratoria aguda (IRA) viral, entonces los niños probablemente podrán desarrollar síntomas prolongados de congestión nasal, con o sin otros síntomas.

Durante la última década, la autora ha hecho muchas observaciones acerca de las similitudes entre los niños por lo demás sanos que acudieron al otorrinolaringólogo pediátrico con síntomas de tos crónica, y congestión nasal, y lo que otros médicos o los padres etiquetan como “infección sinusal” crónica. Fue el dilema de diagnóstico, las observaciones de uso excesivo de antibióticos sistémicos, aún sin éxito, y las observaciones de correlación consistente entre los hallazgos de tomografía computarizada con los síntomas de pacientes antes y después de la irrigación nasal, que llevó a la autora (JLW) a realizar un ensayo clínico prospectivo de estos pacientes con el fin de probar la eficacia de la irrigación de solución salina en el tratamiento de la rinosinusitis crónica pediátrica (RSC). En este capítulo se espera aumentar la precisión diagnóstica de la RSC y la utilización de la irrigación salina nasal en los niños, y posteriormente, disminuir las intervenciones médicas y quirúrgicas innecesarias.

Irrigación intranasal

Las irrigaciones salinas intranasales han sido defendidas por los otorrinolaringólogos como terapia adyuvante porque los tratamientos médicos y quirúrgicos no son universalmente exitosos. La irrigación salina nasal es un tratamiento barato y generalmente bien tolerado con muy pocos efectos secundarios o riesgos. Datos rigurosos que evalúan la eficacia de las irrigaciones de solución salina se han vuelto más disponibles en la última década, la mayoría de los estudios demuestran una clara mejoría en la calidad de vida del paciente, medida por distintos instrumentos de estudio o encuestas de resultados.³⁻⁷

Al igual que con cualquier intervención para enfermedades crónicas o agudas, las medidas de resultado de la intervención objetivas y subjetivas son importantes. La eficacia objetiva del tratamiento de la rinosinusitis puede ser determinada utilizando el sistema de puntuación de Lund-McKay que evalúa los hallazgos de la tomografía computarizada (TC).⁸ La evaluación subjetiva de la calidad de la vida de cualquier enfermedad crónica puede ser determinada utilizando un instrumento validado y fiable instrumento de “calidad de vida relacionada con la salud” “*Health-related Quality of Life instrument (HRQoL)*”, denominado Encuesta de Calidad de Vida Nasosinusal (SN-5 *sinonasal quality of life survey*).⁹

La eficacia de la irrigación nasal en niños

Nuestro ensayo clínico prospectivo (RCT - *randomized controlled trial*), aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo que evalúa la seguridad y la eficacia de la irrigación nasal una vez al día compara la solución salina fisiológica contra solución salina más gentamicina fué concebido sobre la base de los éxitos de una serie consecutiva anecdótica del autor que trató a niños con signos radiológicos de probado engrosamiento circunferencial de la mucosa. Las medidas objetivas y subjetivas se obtuvieron antes y después de 6 semanas de irrigaciones diarias con el fin de evaluar la verdadera eficacia de la irrigación nasal en los niños. La principal conclusión del estudio es que la irrigación nasal una vez al día con una solución salina fisiológica sola o salina con gentamicina fue igualmente eficaz y segura para el tratamiento de la RSC pediátrica. Se encontró que el máximo beneficio de las irrigaciones diarias de cualquiera de las dos soluciones se alcanzó después de 3 semanas consecutivas, y el éxito del tratamiento se demostró tanto por la encuesta SN-5, así como en las tomografías computarizada (TC) posteriores a las irrigaciones. Mientras la máxima mejoría se observó después de 3 semanas adicionales de irrigación para un total de 6 semanas, las diferencias entre la mejoría después de 6 semanas en comparación con después de 3 semanas no fue estadísticamente significativa, medida con la encuesta de calidad de vida SN-5. Con el fin de evitar la exposición innecesaria a la radiación, de imagen de TC no se repitió después de 3 semanas de irrigación diaria, en el punto medio del estudio, sólo después del período de estudio de 6 semanas. Las mejorías reportadas subjetivas y objetivas se basan en la irrigación nasal como la única intervención durante el período de estudio.

Este es el primer ensayo clínico aleatorio prospectivo (RTC), doble ciego, controlado con placebo para evaluar la eficacia de un tratamiento no quirúrgico para la rinosinusitis crónica pediátrica basada en resultados tanto subjetivos como objetivos. En base a los resultados, la adición de lo que se considera una dosis muy baja de gentamicina en la solución salina no parece dar lugar a beneficios adicionales medibles con la encuesta SN-5 y estudios de imagen. Sin embargo, debido al tamaño pequeño de la muestra, puede que no sea capaz de detectar una pequeña diferencia entre los 2 grupos. Con base en los resultados de este ensayo, el autor dejó de añadir gentamicina a la solución salina para irrigación intranasal desde el 2009, y recomendamos el uso de solución salina isotónica solamente. Además sobre el no beneficio con base en este estudio, cuando un niño no ha tenido cirugía endoscópica de las cavidades sinusales, muy poca solución de irrigación puede llegar a cada cavidad sinusal a través de los minúsculos ostium naturales.

Para determinar si la irrigación intranasal produjo una mejoría objetiva basada en los hallazgos pre-tratamiento y post-tratamiento con la tomografía computarizada para cada paciente fueron puntuados por un a un radiólogo usando el sistema de puntuación de Lund-McKay. Las puntuaciones de TC fueron documentadas para cada cada cavidad sinusal y cada unidad ostiomeatal en cada lado. Las TC fueron revisadas y puntuadas en orden aleatorio, con la información de identificación oculta. El radiólogo no sabía si la TC era pre-tratamiento o post-tratamiento, y tapoco conocía el brazo de tratamiento al que pertenecía el

paciente. El investigador principal no estuvo involucrado en la puntuación de las tomografías computarizadas.

Para determinar si la irrigación intranasal produjo una mejoría subjetiva de la rinosinusitis crónica, cada niño tenía un total de 3 encuestas de calidad de vida SN-5 realizadas durante el estudio por parte de sus cuidadores primarios. La primera SN-5 se completó en la línea basal antes de la irrigación de partida, una segunda se realizó a través del teléfono en el punto medio del período de tratamiento (después de 3 semanas) y, finalmente, una encuesta post-tratamiento fue completada en el momento de la visita de seguimiento después de 6 semanas de irrigación una vez al día.

El engrosamiento de la mucosa sinusal en la tomografía computarizada

A pesar de la evidencia de engrosamiento de la mucosa y la opacificación significativa en las cavidades paranasales en nuestro estudio, sólo el 50% del grupo de solución salina y el 75% del grupo con gentamicina informó la presencia de rinorrea. En muchos, el síntoma más molesto fue la congestión nasal, reportada en el 100% de los pacientes en el grupo de solución salina y 95% en el grupo de gentamicina. Por los demás sanos, los niños en edad escolar que fueron referidos al autor para la evaluación de “sinusitis” crónica, tanto los pacientes y sus padres, no tendieron a manifestar la presencia de rinorrea mucopurulenta. De hecho, a pesar de los informes de constante y prolongada congestión nasal, a menudo durante meses o años sin tener en cuenta la temporada, normalmente “no salía nada” cuando el niño soplabla su nariz. Curiosamente, el autor ha observado claras hebras delgadas de moco entre el cornete inferior y el septum. La significancia de este hallazgo clínico y si este tendría una buena correlación con los hallazgos de TC justifica futuras investigaciones. Todos los pacientes en este estudio tenían una TC de referencia que confirmaba que hubo hallazgos de engrosamiento de la mucosa que sirvió como evidencia objetiva de la alteración fisiológica. Casi siempre, uno o ambos complejos osteomeatales se opacificaron, con el engrosamiento de la mucosa de las cavidades sinusales maxilares que fue circunferencial, sin niveles de aire ni de fluidos tipo “pus”. Esto es importante reconocer puesto que los otorrinolaringólogos típicamente no desepitelizan rutinariamente la mucosa edematosa y engrosada de la cavidad sinusal maxilar, sino que el objetivo de la cirugía endoscópica es restaurar la permeabilidad osteomeatal para permitir la reversión de los cambios inflamatorios y mejorar el aclaramiento mucociliar natural. Es importante reconocer que los médicos no otorrinolaringólogos, no pueden diferenciar entre los hallazgos de la TC de la sinusitis aguda o crónica y con frecuencia recetan un curso prolongado de antibióticos sistémicos ante cualquier opacificación sinusal. Los reportes radiológicos a menudo describen “pansinusitis” o “rinosinusitis crónica”, con o sin mención específica del grado de engrosamiento de la mucosa, es decir, de 2 mm o 4 mm de engrosamiento.

Dilema y visión histórica de “La sinusitis crónica” como una infección bacteriana

Hay mucho debate sobre la definición del término “sinusitis”. Existe la creencia que la fisiopatología de “La infección sinusal” implica una infección, en el que las personas, tanto médicos y no médicos asocian la aceptación de que la “infección” es causada por organismos bacterianos por lo que lógicamente el

tratamiento de este diagnóstico exige el uso de antibióticos con el fin de erradicar los microorganismos causales. De hecho, “sinusitis” como un término, no tiene sentido sin aclaración descriptiva como “aguda”, “subaguda”, “crónica”, y recientemente “fúngica”, y “fúngica alérgica”, términos que proporcionan una descripción más detallada en cuanto a la duración de los síntomas, así como de posibilidades de etiologías. Estos diversos tipos de estados de enfermedad “sinusal” son en realidad variaciones de procesos patológicos que requieren un tratamiento específico, aunque todos con una patología subyacente común, que es la inflamación. Para los médicos y otros proveedores de atención de salud, si el término “sinusitis” se acepta como sinónimo de “infección”, entonces lógicamente hay una tendencia natural a prescribir antibióticos orales, especialmente si se supone que los síntomas del paciente son atribuidos a la infección bacteriana aguda. Para el paciente también hay una suposición tal vez errónea de la infección bacteriana y la expectativa por lo tanto desafortunada de recibir antibióticos, ya que puede haber llegado a la conclusión de que sin antibióticos, su “infección” no se va a resolver. Uno de los problemas importantes que este paradigma genera es que si los síntomas del paciente no desaparecen con un curso de 7 a 10 días de antibióticos orales, la conclusión tanto del médico como del paciente en este escenario es que la “infección” debe ser demasiado fuerte y la medicación demasiado débil, por lo que la “lógica” conclusión que puede extraerse es que se necesita una receta de un antibiótico de espectro “más fuerte” o más amplio.

En la experiencia clínica de la autora (JLW), hay muchos niños, por lo demás sanos que se hace referencia a un otorrinolaringólogo pediátrico para la evaluación de infecciones de las cavidades sinusales, “crónicas” o “periódicas” que ya han sido tratados con múltiples cursos de antibióticos orales, con muchos cursos equivalentes al menos al 14 - 21 días cada uno. En nuestro ensayo clínico, los padres y los cuidadores se les preguntó específicamente a recordar cuántos cursos de antibióticos que habían sido recetados a sus hijos en los últimos 6 a 12 meses antes de la referencia al otorrinolaringólogo pediátrico. La mayoría de los padres tienen dificultad para recordar cuántos cursos totales en un período de 12 meses sus hijos recibieron, pero el 14/19 en el grupo que recibió solamente solución salina y 17/21 en el grupo que recibió solución salina con gentamicina, informaron completar hasta 9 cursos de la terapia con antibióticos en un período previo de 6 meses. A pesar de dificultades en reportar el número exacto de días de consumo de antibióticos sistémicos, ya que un solo curso puede incluir los 21 días de tratamiento según lo prescrito por su médico de atención primaria o especialista en alergias, estos niños definitivamente van a consumir antibióticos sistémicos más que los padres y cuidadores desean. Era muy común que los padres y cuidadores pudieran informar que mientras los niños recibían antibióticos sistémicos, los síntomas podrían ser mejorados, pero nunca resolver completamente, y tan pronto como se suspendieron los antibióticos, los síntomas se reanudan tan pronto, como dentro de unos días. Correlación de tal verificación a la carga real de bacterias en la cavidad nasal o nasofaringe estaba más allá del alcance de nuestro estudio, pero los estudios han demostrado que la colonización nasofaríngea está significativamente alterada debido a las presiones selectivas de la antibioterapia sistémica.

La duración media de los síntomas fue de 2 meses en ambos grupos, con una desviación estándar de 10 semanas en ambos grupos, lo que refleja la cronicidad de la enfermedad y que sea refractario al tratamiento médico de rutina, incluyendo antibióticos, antihistamínicos, descongestionantes de venta libre, e incluso los antagonistas de los receptores de leucotrienos que cerca del 50% de este grupo de estudio estaba tomando en el momento de la inscripción.

Atopia y alergia subyacente como factor predisponente para RSC pediátrica

En la experiencia clínica de la autora (JLW), así como en los resultados de los ensayos clínicos, los niños que se presentan con historia crónica de congestión nasal, tos, y con historia de un diagnóstico previo de “sinusitis crónica” tienen una alta probabilidad de tener alergias subyacentes a aeroalergenos múltiples en pruebas cutáneas. De hecho, el 72,5% (29/40) de los pacientes de nuestro estudio tenían alergia demostradas en pruebas cutáneas con alta prevalencia al moho y el polen. Más del 50% de los pacientes en nuestro estudio también tenían antecedentes de asma demostrada mediante provocación con broncodilatador en pruebas de función pulmonar, y requirieron medicamentos para el tratamiento de su asma. Como sería de esperar, a menudo estos pacientes con asma no estaban bien controlados, pero mejoraron significativamente después de un tratamiento exitoso y la reversión de la RSC se demostró por disminución del engrosamiento de la mucosa sinusal en la TC. Estudios clínicos y de investigación han apoyado la teoría de que el reflejo sinopulmonar estimula un arco neural que implica factores humorales, celulares, e inmunológicos que juegan un papel fundamental en la perpetuación de la hiperreactividad bronquial.¹⁰

Comprensión actual de la “sinusitis”, como una enfermedad inflamatoria

Parece que la palabra “sinusitis” se ha convertido en sinónimo de “infección”, en lugar de ser entendido como un estado inflamatorio con posibilidad de albergar una infección aguda secundaria. Hasta que estas distinciones se hagan, los pacientes continuarán esperando que deben ser tratados con antibióticos ya que los síntomas deben ser causados por una infección bacteriana aguda. Igualmente importante es la necesidad constante del otorrinolaringólogo de explicar a los pacientes que existen otras causas de congestión nasal, rinorrea, tos crónica y otros síntomas de las vías respiratorias superiores que no son solo el reflejo de una infección bacteriana activa. Naclerio *et al* revisaron en detalle la fisiopatología de la congestión nasal, y resumieron una amplia gama de agentes biológicamente activos (por ejemplo, histamina, factor de necrosis tumoral α -, interleucinas, moléculas de adhesión celular) y los tipos de células que contribuyen con la inflamación.¹¹ Tanto si se es un pródromo viral, una rinitis alérgica o no alérgica, o una rinosinusitis crónica, la inflamación es la base subyacente de los síntomas clínicos. En algunos casos, los síntomas están mediados por la acción de distintas vías neurales como en la rinitis vasomotora, idiopática, o “irritativa”, donde puede ser consecuencia de una mayor sensibilidad de las fibras aferentes al estímulo irritante.¹⁰ Todo lo manifestado anteriormente como congestión venosa, aumento de las secreciones nasales e hinchazón de los tejidos / edema, en última instancia conduce a una disminución o alteración del flujo de aire nasal y a la sensación de congestión nasal.

Recientes investigaciones han informado sobre la presencia de “biofilm” en la mucosa nasosinusal y su posible papel en la fisiopatología de la RSC y en la inflamación. Smith y Buchinsky realizaron una revisión sistemática de los avances en el tratamiento del biofilm en las enfermedades del oído, la nariz y la garganta, y reportaron que la terapia antibiótica es relativamente ineficaz contra el biofilm requiriendo dosis más altas para lograr reducir notablemente la presencia del biofilm.¹² Ellos sugieren que el tratamiento clínico tiene que centrarse en terapias no antibióticas que reduzcan, interrumpan, o erradiquen los biofilms.¹² Psaltis *et al* informaron de deficiencias genéticas, transcripcionales o traduccionales en la síntesis de la lactoferrina que pueden reducir el nivel funcional de la lactoferrina, un importante péptido antimicrobiano / antibiofilm presente en las secreciones nasales de pacientes con RSC.¹³ Esto puede predisponer a ciertos individuos a la colonización bacteriana, al desarrollo de biofilms, y a enfermedad sinusal recalcitrante.¹³ Usando estudios de reacción en cadena de polimerasa en el tejido de la mucosa nasal, parece que las cavidades paranasales son de hecho “no estériles” y, las cavidades nasales incluso las sanas, pueden ser colonizadas por bacterias. La inflamación que resulta de una variedad de etiologías, eosinófilos, y una lista compleja de mediadores como las interleuquinas y citoquinas, sin duda, llevan a la congestión venosa, a la insuficiencia temporal de la depuración mucociliar, con deficiencias mecánicas y fisiológicas del flujo de aire nasal, y todos conducen a los síntomas de rinorrea y congestión .

Cumplimiento del uso de las irrigaciones nasales en niños

Para determinar el cumplimiento y la seguridad de la irrigación intranasal, a los cuidadores primarios se les dio una hoja de calendario y se les que anotaran si la irrigación se realizaba durante cada día del período de estudio de 6 semanas. A los médicos se les pidió que fueran registrados los eventos adversos asociados con las irrigaciones nasales. El personal del estudio llamó a los cuidadores semanalmente para evaluar los eventos adversos y / o problemas con el cumplimiento al tratamiento.

El cumplimiento fue muy alto, casi un 90% de todos los sujetos completaron el estudio. De 42 días posibles en el régimen de irrigación de una vez al día en un período de tratamiento de 6 semanas, ninguno de los padres / cuidadores informaron de incumplimiento de irrigación por más de 5 días, y más del 50% reportó que completaron los 42 días. Las razones más comunes citadas para los días perdidos de irrigación se debieron a viajes o a estar lejos de casa, por evitar los inconvenientes del transporte de la solución de irrigación y la botella. En opinión del investigador el alto cumplimiento para este régimen no sólo refleja la facilidad de uso, sino, siendo más importante, el deseo de los cuidadores de seguir un mejor intento de tratamiento no quirúrgico para evitar la cirugía sinusal para su hijo. Durante la visita del paciente y el proceso de consentimiento informado, los padres y los cuidadores se les dijo que la irrigación puede, o no, resolver los síntomas crónicos de sus hijos, y que la cirugía sinusal puede ser necesaria si el tratamiento de irrigación falla. Por otra parte, el investigador hizo hincapié en el valor inmenso de que la familia y el niño aprendan esta modalidad eficaz de tratamiento no invasivo y de bajo costo para su uso futuro cuando se presenten

síntomas nasosinusales debido a infecciones de las vías respiratorias o a exacerbaciones de alergias. Las familias están aliviadas de tener un método de tratamiento alternativo que puede eliminar múltiples visitas médicas y el uso de antibióticos sistémicos orales. La terapia intranasal de irrigación es probable que reduzca la morbilidad que afecta directamente y reducir el gasto sanitario total para esta enfermedad.

Los niños tan jóvenes como los de edad preescolar fueron capaces no sólo de tolerar la irrigación intranasal, y los padres solían declarar que después de la primera semana de uso diario, muchos niños eran capaces de hacer la irrigación de forma independiente. De hecho, los padres a menudo informaron que los niños preferían hacerlo ellos mismos con el fin de tener un mejor control de la rapidez con que la solución sale, al apretar la botella. La retroalimentación anecdótica incluyó un niño que declaró la recuperación de la capacidad de oler de nuevo después de una semana de irrigación, y muchos dijeron a sus padres que les gustaba cómo les hacía sentir, ya que recuperaron la capacidad de respirar por la nariz.

Comparación de resultados entre irrigación con solución salina versus solución salina con gentamicina

La edad promedio de los pacientes de nuestro estudio fue de aproximadamente 7,5 años en el grupo de solución salina y 8,5 en el grupo de solución salina más gentamicina. La única diferencia entre los dos grupos fue que los hombres predominaron en el grupo de solución salina (84%) en comparación con el grupo de la solución salina más gentamicina (43%, $p = 0,007$). Aproximadamente la mitad de los pacientes de este estudio fue remitido de especialistas en asma / alergia, y el 40% fueron referidos por pediatras (**Tabla 1**). La historia y la presentación de los síntomas se presentan en la **Tabla 2**, siendo los tres principales síntomas reportados la congestión, la tos y la obstrucción de la vía aérea nasal. No hubo diferencias entre los dos grupos con respecto a todos los síntomas reportados, en el número de antibióticos consumidos en los anteriores 6 y 12 meses, en la duración de los síntomas y en la historia de enfermedad de reflujo gastro-esofágico (ERGE) que requiriera tratamiento médico.

Los antecedentes de alergia atópica se presenta en la **Tabla 3**. Más del 50% de los pacientes habían sido sometidos previamente a pruebas de alergia (78,9% en el grupo de solución salina, 66,7% en el grupo de solución salina + gentamicina), y no hubo diferencias con respecto a las alergias positivas a moho, polen, árboles, y animales en ambos grupos. Aproximadamente el 58% del grupo de solución salina y el 48% del grupo de solución salina con gentamicina fueron diagnosticados y tratados activamente para asma. La **Tabla 4** resume todos los medicamentos utilizados antes de la visita al otorrinolaringólogo y no hubo diferencias entre los 2 grupos. Más del 80% reportó el uso de esteroides en aerosol nasal, y el 57% de los pacientes en ambos grupos fueron también tratados con antihistamínicos sistémicos. Aproximadamente un tercio de los pacientes de ambos grupos habían estado tomando esteroides orales en los últimos 6 meses más comúnmente para las exacerbaciones de asma. Casi el 50% de los pacientes en el grupo de solución salina y 57% de los pacientes en el grupo de solución salina con gentamicina habían tomado montelukast, un antagonista del receptor de leucotrienos.

Tabla 1. Características basales

	Salina (n = 19)	Gentamicina (n=21)	p-value [‡]
Edad	8.53 ± 3.79 años	7.68 ± 2.38 años.	0.76
Sexo			
M	16 (84 %)	9 (43 %)	0.007*
F	3 (16 %)	12 (57 %)	
Raza			
Blanco	18 (95 %)	17 (81 %)	0.345
Afroamericano	0	1 (5 %)	
Asiático	0	1 (5 %)	
Otro	1 (5%)	2 (9 %)	
Referencia			
Asma/alergia	10 (53 %)	10 (50 %)	1.00
Pediatra	8 (42 %)	8 (40 %)	
Ellos mismos	1 (5 %)	1 (5 %)	
Otro	0	1 (5%)	

Puntaciones de TC Pre y post-tratamiento

La TC fue evaluada utilizando el sistema de clasificación de Lund-Mackay. Después de 6 semanas de irrigación una vez al día, ambos grupos demostraron una reducción estadísticamente significativa en las puntuaciones de la TC para cada cavidad sinusal, del COM, y de la puntuación total para cada lado. No hubo diferencias observadas entre los dos grupos de tratamiento, excepto para la cavidad sinusal frontal derecha ($p = 0,04$).

Seguridad de la irrigación nasal

Realizamos mediciones de emisiones otoacústicas por productos de distorsión (“*distortion product otoacoustic emissions*” DPOAE) en todos los sujetos antes y después de las irrigaciones, principalmente para asegurar que no había ototoxicidad en los niños con irrigaciones con solución salina con gentamicina. No hubo cambio en las DPOAE en el grupo de estudio.

La irrigación nasal fue bien tolerada por todos los pacientes y hubo muy pocos eventos adversos reportados que incluyeron otalgia, otitis media aguda (probablemente por reflujo de la solución de irrigación en el oído medio causando dolor / malestar), epistaxis, tos y brote (no relacionada con el estudio).

Cómo los niños pueden aprender a realizar la irrigación con solución salina

La autora (JLW) recomienda usar el Kit de irrigación de las cavidades sinusales de NeilMed® (*NeilMed® Sinus Irrigation Kit*) que trae paquetes ya preparados tamponados de fosfato de sodio, así como una botella de irrigación por presión pediátrica (*pediatric irrigation squeeze bottle*) con 4 oz. Generalmente los niños tan pequeños como de 4 años de edad son capaces de aprender cómo llevar a cabo la irrigación nasal por sí mismos. Es muy importante que los niños tengan el control del frasco y que el adulto no sea el que haga la irrigación con el fin de disminuir la ansiedad y permitir un control completo de la fuerza por parte del niño.

Tabla 2. Síntomas de presentación e historia

	Salina (n = 19)	Gentamicina (n=21)	p-value
Congestión	19 (100 %)	20 (95 %)	1.0
Tós	12 (63 %)	20 (90 %)	0.06
Obstrucción de la vía aérea nasal	16 (84.2 %)	15 (71.4 %)	0.33
Rinorrea	10 (52.6 %)	16 (76.2 %)	0.12
Fatiga	8 (42.1 %)	10 (47.6 %)	0.73
Cefalea	12 (63.2 %)	10 (47.6%)	0.32
Número de ciclos de terapia con antibióticos terminados en los 12 meses anteriores	Salina (n = 3) 4 ± 1.73	Gentamicina (n = 7) 5.29 (± 2.0)	0.36
Número de ciclos de terapia con antibióticos terminados en los 6 meses anteriores	Salina (n = 14) 9.1± 18.5)	Gentamicina (n = 17) 3.3 ± 0.92	0.10
Duración de la combinación de cualquiera o de todos los síntomas	Salina (n = 9) 8.7 ± 10.3 semanas	Gentamicina (n = 8) 9.3 ± 10.3 semanas	0.85
ERGE*	8 (44.4 %)	9 (45 %)	0.97

*ERGE: Enfermedad del reflujo gastroesofágico

Es especialmente útil para los niños en edad preescolar que durante los primeros días, los padres permitan que los niños jueguen con el frasco en el baño, de manera que el niño estará completamente seguros de la naturaleza no amenazante de esta botella y se sienta cómodo con ella. Cuando se inicia las irrigaciones, se les anima a los padres a estar al lado del niño, que el niño se incline sobre el fregadero con el cuello flexionado y la barbilla hacia abajo. Los padres pueden contar “1, 2, 3, 4, 5” hasta que la solución salina salga por el otro orificio nasal. El niño entonces repite el movimiento con el otro lado.

Tabla 3. Historia atópica

	Salina (n = 19)	Gentamicina (n=21)	p-value
Historia de test + para alergia	15 (78.9 %)	14 (66.7 %)	0.75
Moho	6 (51.6 %)	8 (38.1 %)	0.67
Árboles	5 (26.3 %)	7 (33.3 %)	0.63
Polen	5 (26.3 %)	8 (38.1 %)	0.43
Animales	6 (31.6 %)	6 (28.6 %)	0.84
Asma	11 (57.9 %)	10 (47.6 %)	0.52

Tabla 4. Medicaciones usadas

	Salina (n = 19)	Gentamicina (n=21)	p-value
Esteroides en aerosol nasal	15 (79 %)	18 (85.7 %)	0.69
Antihistaminicos orales	11 (57.9 %)	12 (57.1 %)	0.96
Aerosol nasal de oximetazolina	0 (0%)	3 (14.3 %)	0.23
Descongestionantes OTC* orales	3 (15.8 %)	2 (9.5 %)	0.65
Esteroides orales	5 (26.3 %)	7 (33.3 %)	0.63
Montelukast (antagonista del receptor de leucotrienos)	9 (47.4 %)	12 (57.1 %)	0.54

*OTC: *over the counter* - vendida sin receta

Observaciones sobre las irrigaciones en niños

Casi todos los padres y cuidadores informan lo siguiente. En los primeros 4-5 días, no habrá secreciones mucosas, o “moco” que el niño sople por la nariz después de la irrigación una vez al día. Sin embargo, a partir del día 5 o 6 de uso diario consecutivo, se dan cuenta que el niño sopla mucho material. Esto siempre es bienvenido y psicológicamente tranquilizador que todo lo que está “atascado” en su cabeza está saliendo, y continúa sólo durante 1-2 semanas más. Clínicamente, los niños informan que respiración nasal ha mejorado mucho después de un par de semanas de irrigaciones diarias, así como un mejor olfato, menor dolor de cabeza, una mejoría del sueño y una disminución de la tos.

Discusión

Este ensayo clínico ha sido concebido y desarrollado después de que el investigador primario observó bastantes éxitos consistentes anecdóticos clínicos en pacientes consecutivos después de usar irrigaciones de gentamicina intranasal a la concentración de 80mg/1000ml. Esta concentración se eligió basándose en la experiencia previa del investigador durante la residencia, por haberla usado en pacientes adultos después de cirugía endoscópica sinusal. Estos pacientes tenían una TC después de un ensayo de 6 semanas de irrigaciones una vez al día, y la TC demostró una disminución del engrosamiento de la mucosa sinusal pre-tratamiento y de la opacificación que se correlacionaban con la resolución de los síntomas de los informes clínicos, tales como la tos, la congestión severa y el dolor de cabeza. A pesar de una serie de tratamientos exitosos con la irrigación de gentamicina, el objetivo de este estudio fue determinar definitivamente si es el volumen de irrigación y el cumplimiento con el uso diario lo más importante para la reversión de los síntomas de la rinosinusitis crónica en niños, o si la adición de un antibiótico como la gentamicina es seguro y aumenta la eficacia. Este estudio también demostró que aunque la adición de un antibiótico como gentamicina en la solución salina es seguro para la irrigación tópica, este no aumenta la eficacia. Muchos de estos pacientes se les había recomendado someterse a FESS (*functional endoscopic sinus surgery*) por otros otorrinolaringólogos antes de inscribirse en este ensayo clínico, pero fueron capaces de evitar la cirugía después de la finalización de las 6 semanas de irrigación una vez al día, independientemente para qué grupo fueron asignados al azar.

El tratamiento de la rinosinusitis pediátrica

En 1997, Otten publicó un estudio controlado con placebo que evaluó cuatro métodos de tratamiento conservador para la sinusitis maxilar crónica pediátrica.¹⁴ En ese estudio, 141 niños entre las edades de 3 y 7 que fueron diagnosticados por historia, examen, cavidad sinusal positiva en rayos X fueron aleatorizados para: 1) gotas nasales de solución salina fisiológica; 2) gotas nasales de xilometazolina más 10 días de amoxicilina; 3) drenaje e irrigación de la cavidad sinusal maxilar; 4) 2 o más de los 3 anteriores. Todos los niños fueron seguidos por 6 meses, con visitas de seguimiento a las 2, 6, 12, y 26 semanas después del tratamiento. Se informó que el 60% de los niños tenían rinitis purulenta persistente en cada seguimiento, y no hubo una diferencia estadísticamente significativa entre los 4 grupos de tratamiento. Con una explicación limitada de los procedimientos del estudio exactos, él concluyó que los síntomas generalmente desaparecen a los 7 años y que la amoxicilina y el drenaje no

tienen un efecto curativo permanente en estos niños. Reportó una falta de explicación para los síntomas persistentes pero postuló una inmadurez del sistema inmune local.

Una década más tarde, es común ver a los médicos de atención primaria, así como a alergólogos, tratar pacientes sintomáticos que tienen evidencia tomográfica de engrosamiento de la mucosa con al menos 21 días de antibióticos sistémicos de amplio espectro recomendados para la sinusitis aguda. Nuestros pacientes y sus padres comúnmente informan que si bien con los antibióticos, sienten una leve mejoría en los síntomas, hay un retorno casi inmediato de los síntomas a los días de interrumpir los antibióticos orales. Esto no es del todo sorprendente, ya que los estudios han demostrado la presencia del biofilm bacteriano y su relación con la rinosinusitis crónica.^{15, 16} Sin embargo, está ampliamente aceptado que la prolongación de la terapia antibiótica sistémica se asocia con el desarrollo de resistencia a los antibióticos, así como los riesgos sistémicos tales como infección secundaria por *Clostridium difficile*.

Las recomendaciones de tratamiento de la rinosinusitis crónica en la población pediátrica son a menudo exactamente las mismas para la rinosinusitis aguda, con énfasis en el uso frecuente de antibióticos sistémicos orales.^{17 18} En lugar de un curso de 10 días de un antibiótico de amplio espectro con una buena cobertura para *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*, a menudo los pacientes se les prescribe por lo menos 14-21 días continuos de antibióticos por vía oral y con frecuencia incluso por períodos más largos de tratamiento. La rinosinusitis crónica en los niños puede ocurrir como una complicación grave después de una enfermedad viral del tracto respiratorio superior o por exacerbación de la rinitis alérgica, los cuales dan lugar a un compromiso del aclaramiento mucociliar.

Muchos estudios han demostrado que en los pacientes con rinosinusitis crónica hay una disminución significativa de su aclaramiento mucociliar nasosinusal.¹⁹ La alteración de la depuración mucociliar es el problema subyacente fisiopatológico que conduce al engrosamiento de la mucosa sinusal, a la posterior obstrucción del complejo ostiomeatal y del ostium natural de drenaje de todas las cavidades sinusales, la hipoxia, y la hiperplasia de las células caliciformes submucosas y a la producción incrementada de moco.

Este estudio demuestra que, primero, la historia atópica es muy común, con positividad para alergia en casi el 80% en los pacientes en el grupo de solución salina y el 67% en el grupo de salina con gentamicina con informes de una prueba cutánea positiva a aeroalergenos diferentes. En casi todos estos pacientes se había considerado que la terapia médica había fallado y se recomendó someterse a FESS basado en la historia de haber tenido ya tantos cursos de antibióticos sistémicos, así como de haber probado los esteroides nasales, antihistamínicos y medicamentos orales.

La mejoría que se observó en base a la encuesta SN-5 de calidad de vida y los estudios de TC fueron estrictamente después de la irrigación una vez al día solamente, sin adición de ninguna medicación sistémica o aerosoles intranasales (descongestionantes, antihistamínicos y / o esteroides tópicos). Nosotros no controlamos estos medicamentos pero el médico general no observó diferencias en los niños que se presentaron al otorrinolaringólogo porque ya habían fracasado todos los otros tratamientos clínicos considerados por médicos de atención primaria o por

sus alergólogos. La mayoría de los pacientes y de los padres dijeron ser capaces de suspender casi todos los medicamentos sistémicos tras el período de estudio debido a la resolución de la mayoría, si no todos los síntomas nasosinuales, que fué la razón de usar otros medicamentos en primer lugar. Nuestros datos muestran mejoras estadísticamente significativas tanto en la calidad de vida con una reducción significativa en los síntomas clínicos, así como evidencia tomográfica de inversión del engrosamiento de la mucosa en casi todas las cavidades paranasales. La mejoría en las puntuaciones de la TC y en los resultados del SN-5 QoL fue estadísticamente significativa dentro de cada grupo al comparar el estado inicial con el estado 3 semanas después de irrigaciones una vez al día.

La mejoría en las puntuaciones de calidad de vida para dominios específicos, así como la puntuación global fue estadísticamente significativa al comparar la línea basal con las puntuaciones después de 3 semanas de irrigaciones una vez al día y se observó en ambos grupos de tratamiento. La mejoría continuó después de 3 semanas adicionales de tratamiento en ambos grupos, pero las diferencias no fueron estadísticamente significativas en comparación con las puntuaciones iniciales.

Aclaramiento mucociliar

Mucho se ha informado no sólo sobre la eficacia de la irrigación nasal comparando tipo de solución y las técnicas de irrigación, así como la irrigación afecta la depuración mucociliar. Varios ensayos aleatorios han informado mejoría estadísticamente significativa en los síntomas y en las puntuaciones de calidad de vida relacionados con las cavidades sinuales después de la irrigación con solución salina hipertónica o isotónica.³⁻⁷ Un ensayo aleatorio de 30 niños de 3 a 16 años de edad informaron que la solución salina hipertónica puede ser más eficaz que la solución salina normal en la reducción de la puntuación radiológica y de la tos, pero no en el puntaje de goteo retrorinal.²⁰ La irrigación nasal diaria usando una pera de goma, un pote de irrigación nasal (*Net pot*, típico indiano, para duchas nasales) y el masaje de reflexología diario resultaron ser igualmente eficaces y logró una mejoría de los síntomas de la sinusitis crónica en más del 70% de los sujetos adultos.⁴ Curiosamente, un estudio mostró que la irrigación con solución salina hipertónica tampoco mejoró el aclaramiento mucociliar en adultos sobre la base de análisis de depuración de sacarina mientras que la solución salina normal no tubo tal efecto.²¹

Joki *et al* estudiaron elegantemente la correlación entre la frecuencia de batido ciliar y la estructura del epitelio ciliado en la mucosa nasal humana.²² Ellos encontraron que la desorientación ciliar y la falta de células ciliadas que se observan en microscopia electrónica de barrido (SEM) correlaciona con la actividad ciliar baja. En los casos en que las secreciones de la sinusitis no se veían, la frecuencia de batido ciliar FBC fue más lenta que en los casos con secreciones mucopurulentas. La sinusitis con desorientación ciliar, pérdida de células ciliadas, y la falta de secreción de la mucosa se ha asociado con una disminución en la FBC - frecuencia de batimientos ciliares, que puede conducir a la alteración en la depuración mucociliar y a un aumento del riesgo de sinusitis recurrente y crónica.²² El transporte mucociliar nasal en la sinusitis crónica en niños fue estudiado por Sakakura *et al*.²³ El valor medio del tiempo de tránsito de la sacarina en la nariz de niños con sinusitis crónica fue significativamente más largo que en los

controles de la misma edad.²³ En niños con sinusitis maxilar crónica sometidos a FESS, al compararlos con controles, los cilios y la mucosa antral se regeneraron de manera significativa en comparación con las variantes preoperatorias y diferencias postoperatorias significativas en los tiempos de tránsito de sacarina fueron demostradas.²⁴ Como no todos los niños que pueden experimentar episodios de rinosinusitis crónica deben someterse a FESS, los métodos alternativos de restaurar la movilidad y el aclaramiento mucociliar son preferibles y necesarios.

Por último, un estudio comparativo de 3 métodos de técnicas de irrigación (spray nasal medido, nebulización con RhinoFlow® y duchas nasales con inclinación posterior de la cabeza) llegó a la conclusión de que las duchas nasales son más eficaces en la distribución de la solución de irrigación en las cavidades sinusales maxilares y recesos frontales basándose en la distribución del tecnecio 99m coloidal sulfuroso visto en imágenes nucleares.²⁵

Incluso después de terminar la participación en este ensayo clínico, muchos padres reportaron un uso continuado de las irrigaciones cada vez que el niño desarrolló recurrencia de los síntomas. De hecho, la autora (JLW) a menudo ha aclarado a los padres que las irrigaciones permanentes una vez al día no están recomendadas ni deben ser necesarias en los niños que de otra manera son inmunocompetentes. Según la experiencia de la autora (JLW) de que los padres son a menudo tan ansiosos debido a su experiencia previa de consultas médicas múltiples, por los costos del tratamiento y, lo más importante, a los síntomas prolongados del niño, que las mejorías significativas experimentadas por el paciente y los cuidadores, puede hacer difícil el detener el tratamiento exitoso. Dado que la irrigación diaria generalmente se asocia con efectos secundarios mínimos, esto es de menos interés en comparación con los padres que pueden ser reacios a dejar los medicamentos o antibióticos sistémicos.

Resumen

En los niños, la tos y la congestión nasal prolongadas, especialmente en niños con alergias probadas a aeroalergenos, tienen una alta probabilidad de rinosinusitis crónica confirmada por engrosamiento de la mucosa de las cavidades paranasales y en segundo lugar, por la obstrucción del complejo ostiomeatal. La mayoría de los niños que presentan estos no tienen síntomas agudos sugestivos de infección bacteriana aguda y, por lo tanto, es poco probable que uno o más ciclos de antibióticos orales sistémicos conduzcan a la resolución a largo plazo de los síntomas. En estos pacientes la irrigación intranasal una vez al día con solución salina es segura y eficaz en el tratamiento de la RSC pediátrica definida por la resolución de la enfermedad en la TC utilizando el sistema de puntuación Lund-McKay. Por otra parte, la irrigación nasal utilizando el frasco de Sinus Rinse NeilMed® es bien tolerada en niños a partir de 4 años de edad, y encontramos un cumplimiento extremadamente alto en esta población de pacientes. Los padres y los cuidadores informan una mejoría significativa de la calidad de vida de su hijo después de sólo 3 semanas de irrigación diaria. Con base en la evidencia de un alto cumplimiento y la eficacia de la irrigación nasal, esta debe ser recomendada como una modalidad de tratamiento de primera línea para el tratamiento de la rinosinusitis pediátrica, incluso antes de considerar la adenoidectomía (si no se ve significativamente aumentada), o la cirugía funcional endoscópica de las cavidades sinusales.

Referências bibliográficas

1. Wei JL, Sykes KJ, Johnson P, et al. Safety and efficacy of once daily nasal irrigation for the treatment of pediatric chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 2011; 121: 1989-2000.
2. Hahn b, Lefkowitz D. Annual expenses and sources of payment for health care services. Rockville(MD): Public Health Service, National Expenditure Survey Research Findings 14, Agency for Health Care Policy and Research, 1994. Publication 93-0007.
3. Tomooka LT, Murphy C, Davidson T. Clinical study and literature review of nasal irrigation. *Laryngoscope* 2000;110:1189-93.
4. Heatley DG, McConnell KE, Kille TL, et al. Nasal irrigation for the alleviation of sinonasal symptoms. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2001;125:44-8.
5. Bachmann G, Hommel G, Michel O. Effect of irrigation of the nose with isotonic salt solution on adult patients with chronic paranasal sinus disease. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2000;257:537-41.
6. Rabago D, Pasic T, Zgierska A, et al. The efficacy of hypertonic saline nasal irrigation for chronic sinonasal symptoms. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005;133:3-8.
7. Rabago D, Zgierska A, Mundt M et al. Efficacy of daily hypertonic saline nasal irrigation among patients with sinusitis: A randomized controlled trial. *J of Fam Prac* 2002;51(12):1049-55.
8. Lund VJ, Kennedy DW. Staging for Rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*;1997; 117(3pt2):S35-40.
9. Kay DJ, Rosenfeld RM. Quality of life for children with persistent sinonasal symptoms. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;128:17-26.
10. Bucca C, Rolla G, Scappaticci E, et al. Extrathoracic and intrathoracic airway responsiveness in sinusitis. *J Allergy Clin Immunol*. 1995;95: 52-59.
11. Naclerio RM, Bachert C, Baraniuk JN. Pathophysiology of nasal congestion. *Int J Gen Med* 2010;3:47–57.
12. Smith A, Buchinsky FJ, Post JC. Eradicating chronic ear, nose, and throat infections: a systematically conducted literature review of advances in biofilm treatment. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2011;144(3):338-47.
13. Psaltis AJ, Wormald PJ, Ha KR, et al. Reduced levels of lactoferrin in biofilm-associated chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 2008;118(5):895-901.
14. Otten FWA. Conservative treatment of chronic maxillary sinusitis in children. Long term follow-up. *Acta Oto-Rhino-Laryngologica Belg* 1997;51:173-5.
15. Ramadan HH, Sanclement JA, Thomas JG. Chronic rhinosinusitis and biofilms. *Otolaryngol Head Neck Surg*: 2005 132(3); 414-417.
16. Sanclement J, Webster P, Thomas J, et al. Bacterial biofilms in surgical specimens of patients with chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 2005; 115; 578-582.
17. Wright E, Frenkiel S. Infectious adult rhinosinusitis: etiology, diagnosis, and management principles. *J Otolaryngol* 2005; 34, 7-12.
18. Low DE, Desrosiers M, McSherry J, et al. A practical guide for the diagnosis and treatment of acute sinusitis. *Can Med Assoc* 1997; 156(6); 1-14.
19. Cohen NA. Sinonasal mucociliary clearance in health and disease. *Ann Oto Rhinol & Laryngol* 2006;115(9) Suppl 196:20-26.
20. Shoseyov D, Bibi H, Shai P, et al. Treatment with hypertonic saline versus normal saline nasal wash of pediatric chronic sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101(5); 602-605
21. Talbot AR, Herr TM, Parsons DS. Mucociliary clearance and buffered hypertonic saline solution. *Laryngoscope* 1997;107:500-03.
22. Joki S, Toskala E, Saano V, et al. Correlation between ciliary beat frequency and the structure of ciliated epithelia in pathologic human nasal mucosa. *The Laryngoscope* 1998; 108; 426-430
23. Sakakura Y, Majima Y, Harada T, et al. Nasal mucociliary transport of chronic sinusitis in children. *Archives of Otolaryngol Head Neck Surg* 1992; 118; 1234-1237
24. Huang HM, Cheng JJ, Liu CM, et al. Mucosal healing and mucociliary transport change after endoscopic sinus surgery in children with chronic maxillary sinusitis. *Pediatric Otorhinolaryngology* 2006; 1362-1367.
25. Wormald PJ, Cain T, Oates L, et al. A comparative study of three methods of nasal irrigation. *Laryngoscope* 2004;114:2224-7.

Referência do Apêndice

Kay DJ, Rosenfeld RM. Quality of life for children with persistent sinonasal symptoms. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2003; 128:17-26.