

Eficacia y seguridad del uso de la gatifloxacina en el tratamiento de la sinusitis aguda bacteriana

José Schimelmütz Idi,¹ Daniel Bross Soriano,² José Arrieta Gómez,³ Rene E. Guzmán Urrutia,¹ Santiago Jorba Basave,⁴ Gerardo Arturo Bravo Escobar⁴

RESUMEN

El objetivo de este estudio fue comprobar la eficacia y la seguridad de la gatifloxacina a dosis de 400mg VO al día en la sinusitis bacteriana aguda.

Diseño del estudio: Prospectivo, longitudinal, abierto, no comparativo.

Se incluyeron los primeros 15 pacientes que acudieron a la División de Otorrinolaringología del Hospital General "Dr. Manuel Gea González" y se diagnosticaron con sinusitis bacteriana aguda.

A todos los pacientes se les realizó tomografía computada pre y postratamiento, así como cultivo pretratamiento.

En los cultivos se encontró 4 pacientes sin crecimiento, 4 más con flora normal, y el resto con crecimientos mixtos con los siguientes gérmenes, *Moraxella catharralis*, *Haemophilus influenzae*, *Corynebacterium* spp, entre otros.

Tomográficamente todos los pacientes presentaron cambios que se correlacionaron con la clínica pretratamiento. Se observó regresión a la normalidad en la tomografía postratamiento. El efecto secundario que mayormente se reportó fue la gastritis.

A todos los pacientes se les realizó evaluación clínica postratamiento y a todos se les etiquetó como curados siguiendo los parámetros de curación establecidos en el protocolo. De la misma manera en la evaluación bacteriológica se

encontró respuesta en todos los pacientes. La gatifloxacina a dosis de 400mg VO una vez al día es útil y segura para el tratamiento de la sinusitis bacteriana aguda.

Palabras clave: Gatifloxacina, sinusitis bacteriana aguda, otorrinolaringología.

ABSTRACT

The objective of this study was to determine the efficacy and safeness of the use of gatifloxacin at 400mg once a day in the treatment of acute bacterial sinusitis.

Design of the study: Open and no comparative, prospective, longitudinal.

We included the first 15 patients that came to the department of Otorhinolaryngology of the Hospital General Dr. Manuel Gea Gonzalez that were diagnosed with acute bacterial sinusitis. All the patients had computed tomography before and after treatment. Also we took pretreatment culture from the middle meatus.

The pretreatment cultures showed 4 patients without growth and other 4 with normal flora growing and the rest of the patients had *Moraxella catharralis*, *Haemophilus influenzae* and *Corynebacterium* spp between others.

The computed tomography had a 100% correlation with the clinical course and the return to the normality after the treatment.

The side effects observed were basically gastritis. All the patients in this study had a cured outcome with a good bacteriological response. Gatifloxacin at 400mg OD is a safe and secure medication for the treatment of acute bacterial sinusitis

Key words: Gatifloxacin, acute bacterial sinusitis, Otorhinolaryngology.

INTRODUCCIÓN

Para el buen funcionamiento de los senos paranasales se requiere de una adecuada ventilación a través del ostiums patentes, una función apropiada de aclara-

¹ Médico residente de 4º año de la División de Otorrinolaringología. Hospital General "Dr. Manuel Gea González". Secretaría de Salud.

² Médico adscrito a la División de Otorrinolaringología. Hospital General "Dr. Manuel Gea González". Secretaría de Salud.

³ Jefe de la División de Otorrinolaringología. Hospital General "Dr. Manuel Gea González". Secretaría de Salud.

⁴ Médico residente de 1er. año de la División de Otorrinolaringología.

Correspondencia:

Dr. Daniel Bross Soriano.

Alejandro Dumas 39-PB, Polanco, CP 11560 México, D.F.

Tel. 52809690 / 52812825 Fax. 52824565.

E-mail: dbross@glw.com.mx

ción mucociliar y un sistema inmune competente, tanto local como sistémico. Cuando las condiciones no son favorables, la flora bacteriana de la cavidad nasal puede proliferar e invadir los senos paranasales, desarrollándose un proceso infeccioso.

La presencia de congestión nasal y rinorrea de 7 a 14 días sugieren un cuadro de sinusitis aguda. Al examen físico se encuentra edema, hiperemia y debris mucopurulento.

La sinusitis aguda de origen bacteriano ocupa el primer lugar como causa de consulta en los Estados Unidos. Afecta a más de 31 millones de personas al año. Los estadounidenses gastan aproximadamente 150 millones de dólares al año en medicamentos en contra de la sinusitis.

Los gérmenes más comúnmente aislados en la sinusitis aguda bacteriana no complicada son el *S. pneumoniae*, *M. catharralis* y *H. influenzae*.

Los antibióticos actuales para el tratamiento de la sinusitis son adecuados; sin embargo, el tipo de posología (p. ej. 3 veces al día), la vía de administración y los efectos secundarios (p. ej. gastritis) son causa frecuente de que el paciente no complete el tratamiento.

La gatifloxacina (ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-7-(3-metil-1-piperazinil)-4-oxo-3-quinolincarboxilo), es una nueva fluoroquinolona desarrollada por Kyorin Pharmaceutical Co., Ltd., en Tokio, Japón. Actualmente, el compuesto se encuentra en desarrollo en Norteamérica y Europa para el tratamiento de diversas infecciones, incluyendo de las vías respiratorias. La gatifloxacina tiene un amplio espectro de actividad, que abarca tanto microorganismos grampositivos (sensibles a la metilciclina y algunas cepas de *S. aureus*, neumococos y enterococos resistentes a la metilciclina) como microorganismos gramnegativos (en su mayoría pertenecientes a la familia de las enterobacteriáceas, *H. influenzae*, *M. catarrhalis* y *N. gonorrhoeae*), así como microorganismos anaerobios como *B. fragilis*. También posee actividad contra *Mycoplasma* y *Chlamydia pneumoniae*, y *Legionella pneumophila*, y contra algunas especies de micobacterias.¹

La gatifloxacina muestra una farmacocinética proporcional a la dosis e independiente del tiempo. La vida media sérica fluctúa de 7 a 14 horas, permitiendo la administración una vez cada día. Aproximadamente el 75% de cada dosis se recupera en la orina y menos del 1% de la dosis se excreta en la orina en

forma de metabolitos. La gatifloxacina es bien absorbida después de la administración oral, con una biodisponibilidad absoluta de aproximadamente 96%, el medicamento se distribuye ampliamente en muchos tejidos y fluidos corporales. La gatifloxacina puede tomarse sin relación con los alimentos. Los estudios in vitro e in vivo han demostrado que la gatifloxacina no induce ni inhibe las isoenzimas del citocromo P450, minimizando, en consecuencia, su efecto sobre su propio metabolismo o el de otros medicamentos.

En el programa de desarrollo clínico conducido por Bristol Myers Squibb, se ha comprobado la eficacia de la gatifloxacina en infecciones de vías respiratorias superiores e inferiores.²⁻⁵

En un estudio abierto, no comparativo en el que se admitieron 364 adultos con sinusitis maxilar aguda, el tratamiento con gatifloxacina 400mg VO una vez al día se asoció a la curación del 81% de los pacientes. Además, estos pacientes se sometieron a punción sinusal en el momento de la admisión y se obtuvieron resultados microbiológicos favorables, incluyendo la erradicación del 95% (21/22) de los aislados de *H. influenzae* productores de betalactamasa. En estudios fase III, la gatifloxacina demostró ser efectiva y segura en el tratamiento de la sinusitis aguda no complicada de origen bacteriano, con evolución microbiológica satisfactoria, incluyendo erradicación de los patógenos bacterianos más comunes.⁶

De los eventos clínicos adversos que se consideraron relacionados con la gatifloxacina, los más frecuentes fueron náusea (8%), diarrea (4%), cefalea y mareo (3% para cada uno) y vómito (2%). El 6% de las mujeres reportaron signos o síntomas de vaginitis. La mayoría de los eventos clínicos adversos se clasificaron como leves o moderados en cuanto a su severidad. El desarrollo de anomalías de laboratorio fue una condición rara.⁷

En un estudio realizado en voluntarios sanos, el pico de la concentración sérica de gatifloxacina que le sigue a una dosis oral simple de 400mg, correspondió a 3.35 fg/mL lo que sobrepasa el CIM90 de los tres patógenos más comunes en la sinusitis: *S. pneumoniae* (0.5 fg/mL), *H. influenzae* (0.03 fg/mL), y *M. catarrhalis* (0.12 fg/mL).

El objetivo de este trabajo fue evaluar la eficacia clínica y bacteriológica de gatifloxacina en el tratamiento de la sinusitis aguda no complicada de origen bacteriano, en pacientes con tratamiento oral ambu-

latorio indicado, así como evaluar el perfil de seguridad de 400mg al día de gatifloxacina oral en este grupo poblacional.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo, abierto, prospectivo, longitudinal, de investigación farmacológica fase IIIb. El universo del estudio estuvo constituido por 15 pacientes mayores de 18 años que acudieron a la consulta externa de otorrinolaringología del Hospital General "Dr. Manuel Gea González" en quienes la historia clínica, examen físico y hallazgos radiológicos sugirieron el diagnóstico clínico de sinusitis aguda no complicada de origen bacteriano y el tratamiento oral ambulatorio estuviera indicado.

A fin de ser elegibles para el enrolamiento en este estudio, los sujetos cumplieron con todos los siguientes criterios de inclusión: signos y síntomas clínicos compatibles con una infección aguda del seno maxilar, dolor facial/sensibilidad sobre una o ambas áreas maxilares, descarga purulenta proveniente de orificio del seno maxilar, o descarga purulenta proveniente de la nariz, o descarga purulenta presente en el fondo de la garganta.

Se obtuvo documentación radiológica de la sinusitis para confirmar el diagnóstico clínico de sinusitis. Las radiografías fueron consideradas como soporte diagnóstico.

Se excluyeron los sujetos con presentación crónica del episodio de sinusitis en curso, determinada por síntomas en un periodo mayor de 28 días; sinusitis complicada (p. ej., tumor de Pot, malignidad que involucra al seno, osteomielitis, infección ósea contigua o que requiriera de cirugía reconstructiva); anomalía anatómica que involucra al ostium del seno maxilar, lo que dañaría el drenaje del seno y podría afectar la respuesta a la terapia (p. ej., defecto postraumático o postquirúrgico); cirugía reciente del seno (es decir, dentro de los 3 meses anteriores al enrolamiento); sinusitis nosocomial secundaria que conduce a trauma o intubación nasotraqueal; probabilidad de recibir otros antibióticos sistémicos durante el enrolamiento en el estudio; sujetos que en opinión del investigador requirieran de terapia antibacteriana a largo plazo (superior a 10 días); diagnóstico previo de enfermedad del sistema inmune (p. ej., SIDA o historia de manifestaciones clínicas de infección por VIH, cuenta de neutrófilos $< 1\,000/\text{mm}^3$, deficiencia

de IgA), sujetos con fibrosis quística; insuficiencia renal conocida (p. ej., depuración de creatinina $< 30\text{ mL/min}$); antecedente de reacción de hipersensibilidad seria a cualquier fluoroquinolona; síndromes de malabsorción u otros malestares gastrointestinales que afecten la absorción del fármaco; o embarazo y/o lactancia. Así como cualquier otra condición que en opinión del investigador interfiriera con la habilidad del sujeto de participar en este estudio.

Se eliminaron de su participación en el estudio a los pacientes que demostraron incapacidad de tener un seguimiento clínico y tomográfico.

Los sujetos participantes recibieron 400mg de gatifloxacina al día durante 10 días de tratamiento. Aquellos que recibieron por lo menos una dosis del medicamento de estudio fueron evaluados para respuesta clínica y seguridad.

Se evaluó la respuesta bacteriológica en todos los pacientes en quienes se aisló un patógeno susceptible, previo al inicio del tratamiento.

Los sujetos fueron observados para confirmar la respuesta a la terapia y se les interrogó sobre cualquier ocurrencia de eventos adversos, después de que el tratamiento con el medicamento de estudio fue completado (en el intervalo Día +1 a Día +3), o antes de dar comienzo a cualquier otro tratamiento antibiótico. Los siguientes procedimientos fueron llevados a cabo en ese momento: examen físico incluyendo examen nasal con otoscopio o endoscopia con fibra óptica (de ser posible, con visualización del meato medio y/o del orificio del seno maxilar); signos vitales (presión arterial, pulso, frecuencia respiratoria, temperatura máxima); evaluación clínica de signos y síntomas de la infección (es decir, comparándolos con los de la visita pretratamiento); muestras de sangre y orina obtenidas para pruebas de laboratorio; otros estudios diagnósticos según fuera clínicamente indicado; y se solicitó a los sujetos que regresaran cualquier medicación que no hayan utilizado y el diario completo donde llevaron el registro de la medicación, con objeto de evaluar el cumplimiento del régimen de dosificación. Lo anterior se realizó también en el intervalo Día +7 a Día +14 para evaluar la respuesta al tratamiento.

Las tasas de respuesta clínica fueron determinadas utilizando cuatro grupos distintos de pacientes: 1) Pacientes tratados que recibieron el medicamento de este estudio; 2) Pacientes tratados que respondan a la enfermedad definida anteriormente; 3) Pacientes

clínicamente evaluables; y 4) Pacientes clínica y bacteriológicamente evaluables, como se definió anteriormente. Se determinaron tasas de erradicación bacteriológica para todos los pacientes que fueron clínica y bacteriológicamente evaluables. Se utilizaron intervalos de confianza de 95% para cada uno de los grupos descritos arriba.

La evaluación de seguridad incluyó la valoración de cualquier evento clínico adverso y de cualquier anormalidad en los resultados de los análisis de laboratorio en la dirección de la toxicidad, en los sujetos que recibieron por lo menos una dosis del medicamento en estudio. La frecuencia de eventos adversos clínicos fue tabulada.

Asumiendo una tasa evaluable de 80% y que la respuesta de curación observada es de aproximadamente el 80% se estima un intervalo de confianza de 95%, que corresponde a $\pm 7\%$ de lo observado.

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 15 pacientes con datos clínicos de sinusitis aguda bacteriana y que cumplieron con todos los criterios de inclusión.

En cuanto a la bacteriología y como resultado de los cultivos se encontró que 4 pacientes no presentaron crecimiento, 4 pacientes presentaron flora normal, reportando el cultivo *Staph. epidermidis*, y el resto de los pacientes presentaron crecimiento de patógenos reportándose *Moraxella catharralis* en 2 pacientes, *Streptococcus pneumoniae* en otro, y el resto de los pacientes presentaron cultivos mixtos con los siguientes gérmenes: *Haemophilus influenzae*, *Corynebacterium* spp, *Micrococcus*, *Enterobacter aerogenes* (Cuadro I).

A todos los pacientes se les realizó un estudio de tomografía computada en cortes coronales y axiales. Los senos paranasales más comúnmente afectados fueron los maxilares, seguidos por los etmoidales, y se encontró una correlación clínica directa entre los estudios de imagen y la clínica. Todos los pacientes presentaron alteraciones significativas al inicio y presentaron resolución de tales anormalidades al final del estudio al comparar la tomografía pre y postratamiento (Cuadro II).

Los 15 pacientes enrolados en el estudio presentaron algún efecto secundario entre los cuales destacaron la gastritis en dos pacientes y taquicardia. Todos los efectos secundarios desaparecieron al concluir el tratamien-

to y suspender el medicamento. Ningún paciente requirió suspender anticipadamente el tratamiento o de un tratamiento adicional para aliviar los efectos secundarios (Cuadro III).

En todos los pacientes se realizó con los parámetros de respuesta clínica previamente expuestos, una evaluación al final del tratamiento (días +1 a +3) y postratamiento (+7 a +14 días) encontrándose a todos los pacientes en el status de clínicamente curados.

Se realizó también una evaluación de respuesta bacteriológica de acuerdo a los parámetros antes expuestos, encontrándose a todos los pacientes con una respuesta bacteriológica supuesta.

Los resultados de los exámenes de laboratorio de todos los pacientes se encontraron dentro de rangos normales. Se calcularon los intervalos de confianza de 95% y se encontró que la eficacia del medicamento tanto en los términos de curación clínica y eficacia en la erradicación bacteriana fueron del 100%.

DISCUSIÓN

Se demostró que la gatifloxacina es un medicamento seguro en el tratamiento ambulatorio de la sinusitis aguda bacteriana. Los efectos secundarios encontrados fueron los que ya se habían reportado en estudios anteriores.

Uno de los tratamientos antibióticos más comúnmente prescrito para la sinusitis aguda bacteriana no

Cuadro I. Resultados de cultivo.

Paciente	Resultado del cultivo
GGA	Sin crecimiento
ECB	<i>Moraxella catharrallis</i>
JAVE	Flora nl. (<i>Staph. epidermidis</i>)
PIO	Flora nl. (<i>Staph. epidermidis</i>)
NADM	<i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Staph. C</i> + <i>Enterobacter aerogenes</i>
CPB	<i>Staph. aureus</i>
PVH	Flora nl. (<i>Staph. epidermidis</i>)
NC	Flora nl. (<i>Staph. epidermidis</i>)
ABM	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
SAP	<i>Staph. epidermidis</i>
GGR	<i>Streptococcus viridans</i> , <i>Micrococcus</i> sp.
GRG	Sin crecimiento
OSM	<i>Moraxella catharrallis</i> , <i>Staph. epidermidis</i> , <i>Corynebacterium</i> spp.
BDV	Sin crecimiento
ECG	Sin crecimiento

Cuadro II. Resultados de tomografía.

Paciente	Tomografía previa	Tomografía posterior
GGA	Opacificación parcial de senos maxilares y etmoidales	Cambios residuales (engrosamiento de mucosa menor a 2 mm)
ECB	Etmoiditis bilateral.	Normal
JAVE	Opacificación parcial de senos maxilares. Etmoiditis bilateral.	Normal
PIO	Opacificación parcial de senos maxilares con presencia de niveles hidroaéreos. Etmoiditis.	Normal
NADM	Opacificación parcial de senos maxilares con engrosamiento de mucosa bilateral, niveles hidroaéreos maxilares, etmoiditis y engrosamiento de mucosa frontal.	Cambios residuales (engrosamiento de mucosa menor a 2 mm)
CPB	Opacificación parcial de senos maxilares con niveles hidroaéreos.	Normal
PVH	Opacificación parcial de senos maxilares con nivel hidroaéreo derecho, engrosamiento de mucosa maxilar bilateral así como de etmoides y esfenoides.	Normal
NC	Opacificación parcial de senos maxilares con nivel hidroaéreo derecho.	Normal
ABM	Opacificación parcial de ambos senos maxilares más engrosamiento de mucosa, engrosamiento de mucosa frontal y etmoidal bilateral.	Normal
SAP	Opacificación parcial de ambos senos maxilares con engrosamiento de mucosa maxilar y etmoidal. Concha bulosa bilateral.	Normal
GGR	Seno maxilar izquierdo con engrosamiento de mucosa más nivel hidroaéreo, etmoiditis izquierda.	Normal
GRG	Opacificación parcial de ambos senos maxilares con nivel hidroaéreo bilateral, etmoiditis.	Normal
OSM	Opacificación de ambos senos maxilares más nivel hidroaéreo bilateral, más engrosamiento de mucosa frontal, etmoidal y esfenoidal.	Quiste maxilar derecho con ostium libre
BDV	Engrosamiento de mucosa de ambos senos maxilares más nivel hidroaéreo maxilar derecho más engrosamiento de mucosa etmoidal bilateral.	Normal
ECG	Opacificación parcial de seno maxilar derecho con nivel hidroaéreo derecho.	Normal

complicada es la combinación de amoxicilina con ácido clavulánico, el cual tiene un rango de éxito muy similar al de la gatifloxacina, aunque sus efectos adversos como por ejemplo irritación gastrointestinal no son muy bien tolerados y representa una causa importante de abandono del tratamiento. También es importante mencionar que en ocasiones no es posible indicar este medicamento debido al número de personas alérgicas a la penicilina.

Otro antibiótico comúnmente recetado de primera elección es la cefuroxima la cual tiene un rango de éxito menor al de la gatifloxacina, reportándose menor al 90%, y que también tiene el inconveniente de ser un derivado de la penicilina por lo que se sugiere no recetarlo en pacientes alérgicos a la penicilina.

La combinación trimetoprim-sulfametoxazol tiene una cobertura menor al 80% al igual que la

clindamicina, la axitromicina la claritromicina y la eritromicina. El cefaclor presenta menos del 50-60% de efectividad.⁹

Los efectos adversos de la gatifloxacina fueron mínimos en este estudio, siendo el más comúnmente reportado gastritis aunque no fue causa de abandono del tratamiento. El resto de los efectos secundarios reportados fueron variables y de igual manera ninguno fue causa de suspensión del tratamiento. En ningún paciente se presentó alguna reacción adversa.

Este estudio nos demuestra, además de lo reportado en la literatura, que la gatifloxacina una sola vez al día en dosis de 400mg vía oral por 10 días es igual de efectiva que los medicamentos más utilizados para el tratamiento de la sinusitis aguda de origen bacteriano no complicada, con las ventajas de carecer casi por completo de efectos secundarios, así

Cuadro III. Resultados de efectos secundarios.

Paciente	Efectos secundarios
GGA	Sin efectos secundarios
ECB	Sin efectos secundarios
JAVE	Edema de párpados, disestesias males, tos. Desaparecieron al retirar medicamentos concomitantes
PIO	Sin efectos secundarios
NADM	Gastritis. Desapareció 8 días después de terminar el tratamiento
CPB	Sin efectos secundarios
PVH	Sin efectos secundarios
NC	Sin efectos secundarios
ABM	Sensación nocturna de calor a nivel cefálico (desaparece 10 días después de terminar el tratamiento)
SAP	Taquicardia, palpitaciones, acúfeno bilateral Toda la sintomatología desaparece a los 10 días de terminar el tratamiento
GGR	Plenitud aural. Sequedad oral Desaparecen al finalizar el tratamiento
GRG	Sin efectos secundarios
OSM	Sin efectos secundarios
BDV	Sin efectos secundarios
ECG	Gastritis. Desapareció a los 10 días de terminar el tratamiento

como de su posología de una sola vez al día lo cual favorece que el paciente complete el tratamiento.

Concluimos así que la gatifloxacina en dosis de 400mg una sola vez al día es una excelente opción en el tratamiento de la sinusitis aguda bacteriana no complicada con una eficacia del 100% tanto clínica

como bacteriológica y además es una elección segura de utilizarse.

REFERENCIAS

1. Gatifloxacina Investigator's Brochure. Version number 3. Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Research Institute. October 1998.
2. Mayer H, Conetta B. Study AL 240-002. A Randomized, double blind multicenter, comparative phase III study of oral gatifloxacin versus clarithromycin in the treatment of community-acquired pneumonia requiring hospitalization. Final Study Report. Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Research Institute, 1998.
3. Mayer H, Conetta B. Study AL 420-037. A Randomized, double blind, multicenter, comparative phase III study of gatifloxacin versus ceftriaxone in the treatment of community-acquired pneumonia requiring hospitalization. Final study report. Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Research Institute, 1998.
4. Pierce P, Skuba K. Study AL 420-001. A randomized, double blind, multicenter, comparative study of gatifloxacin versus levofloxacin in the treatment of acute exacerbation of chronic bronchitis. Final study report. Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Research Institute, 1998.
5. Pierce P, Skuba K. Study AL 420-020. A randomized, double blind, multicenter, comparative study of gatifloxacin versus cefuroxime axetil in the treatment of acute exacerbation of chronic bronchitis. Final study report. Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Research Institute, 1998.
6. Breen J, Macko A, Study AL 420-007, An open-label multicenter non-comparative phase II/III study of oral gatifloxacin in the treatment of acute, uncomplicated bacterial sinusitis inpatients undergoing sinus aspirate. Interim Study Report. Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Research Institute, 1998.
7. Nicaise C. Integrated Summary of Safety and Efficacy of gatifloxacin. Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Research Institute, 1998.
8. Chow AW, Hall CB, Klein JO et al. Evaluation of new anti-infective drugs for the treatment of respiratory infection. Clin Infect Dis 1992;15(suppl. 1):62-7.
9. Sinus and allergy health partnership. Antimicrobial treatment guidelines for acute bacterial rhinosinusitis. Supplement. Otolaryngology Head And Neck Surgery 2000;123(1)part 2.